

55 Depressive Störungen

G. Laux

55.1	Definition und Epidemiologie	– 400	55.5	Verlauf, Prognose und Komorbidität	– 420
55.2	Ätiopathogenese	– 402	55.6	Therapie	– 423
55.2.1	Neurobiologische Faktoren	– 402	55.6.1	Grundlagen	– 423
55.2.2	Psychologische Faktoren	– 405	55.6.2	Psychopharmakotherapie	– 423
55.2.3	Interaktion Stressoren – Neurobiologie	– 409	55.6.3	Andere biologische Therapien	– 442
55.3	Symptomatologie	– 410	55.6.4	Psychotherapie	– 443
55.3.1	Depressive Episode (Major Depression)	– 410	55.6.5	Pharmakotherapie vs. Psychotherapie	– 448
55.3.2	Andere Depressionsformen	– 413	55.6.6	Weitere therapeutische Maßnahmen	– 450
55.4	Diagnose und Differenzialdiagnose	– 413	55.6.7	Leitlinien	– 451
55.4.1	Diagnostik und Klassifikation	– 413	Literatur		– 455
55.4.2	Diagnosekriterien	– 415			
55.4.3	Psychiatrische Differenzialdiagnosen	– 419			

- ➤ Das Spektrum depressiver Erkrankungen macht den Hauptteil affektiver Störungen aus und gehört mit einer Inzidenz von ca. 8–20% zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Depressionen werden nach wie vor zu selten einer adäquaten Therapie (Antidepressiva, störungsspezifische Psychotherapie wie z. B. kognitive Verhaltenstherapie) zugeführt. Ursache und Entstehung sind multifaktoriell bedingt. Neben genetischen Faktoren und biologischer Disposition spielen je nach Art der depressiven Erkrankung (persönlichkeits-)psychologische und psychosoziale Faktoren zumindest im Sinne der Auslösung eine Rolle. Aufgrund von klinischen Leitsymptomen, Schweregrad und Verlaufscharakteristika können verschiedene Krankheitsformen wie (rezidivierende) depressive Episode/Störung und die Dysthymie unterschieden werden. Bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Therapie kann die Prognose trotz des häufig rezidivierenden Verlaufs und des Suizidrisikos als gut bezeichnet werden, wengleich Chronifizierungen und sog. therapieresistente Depressionen in einer Häufigkeit von 15–30% vorkommen. Therapeutisch stehen die Pharmakotherapie mit Antidepressiva sowie Psychotherapieverfahren im Vordergrund. Zur Erhaltungs-/Langzeittherapie bzw. Rezidivprophylaxe werden neben Antidepressiva Stimmungsstabilisierer wie Lithium oder neuerdings atypische Antipsychotika eingesetzt.

Große internationale epidemiologische und gesundheitsökonomische Studien haben die herausragende Bedeutung depressiver Erkrankungen belegt: Verglichen sowohl mit anderen psychischen Erkrankungen als auch mit allen anderen nichtpsychiatrischen Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus sowie kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen kommt nach der »Burden of Disease Study« von WHO und Weltbank – gemessen an dem zentralen Indikator YLD (»years lived with disability«) – in den Industrienationen mit weitem Abstand der unipolaren Major Depression die größte Bedeutung zu. Depressive Erkrankungen verursachen v. a. indirekte Krankheitskosten durch Krankheitstage/Produktionsausfall und Frühberentungen, nicht erkannte bzw. diagnostizierte Depressionen ziehen wegen körperlichen Beschwerden aber auch zahllose überflüssige somatische Untersuchungen nach sich. Dies wurde durch neue Daten bestätigt (Murray u. Lopez 1997; Üstün et al. 2004). Die jährlichen Gesamtkosten werden für die USA auf ca. 83 Milliarden Dollar (Greenberg et al. 2003), für Großbritannien auf ca. 19 Milliarden €, pro Patient ca. 5000 €, geschätzt (Thomas u. Morris 2003). Eine naturalistische Studie bei schwedischen Primärärzten ergab 6-monatige Gesamtkosten von 5500 € pro Patient (direkte Kosten 1900 €, indirekte 3600 €; Sobocki et al. 2007). In Deutschland stehen Depressionen jetzt unter den zu Arbeitsunfähigkeit führenden Gesundheitsstörungen an der Spitze, Frühberentungen erfolgen fast zu einem Drittel wegen Depressionen. Das Statistische Bundesamt gab 2004 die direkten Behandlungskosten für Depressionen mit 4 Milliarden € an, die individuellen Behandlungskosten werden auf jährlich ca. 2500 € taxiert (Salize et al. 2004). Eine europäische Übersicht findet sich bei Andlin-Sobocki u. Wittchen (2005).

Die mit depressiven Erkrankungen assoziierte Suizidalität besitzt angesichts ihrer Häufigkeit neben ihrer persönlich-familiären Tragik ebenfalls große gesundheitsökonomische Bedeutung (► Kap. 78).

Durch sog. Awareness-Programme, Initiativen verschiedener Gremien (z. B. Kompetenznetz Depression/Suizidalität, Bündnis gegen Depression, Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft) werden derzeit intensive Anstrengungen unternommen, das Erkennen und professionelle Behandeln von Depressionen zu verbessern. Angesichts einer massiven Zunahme der Verordnung von Antidepressiva und einer zu beobachtenden Ausweitung von »Depressionsdiagnosen« bedarf es allerdings heute mehr denn je einer exakten Diagnostik und Indikationsstellung therapeutischer Interventionen (Parker 2005; Patten 2006; Jureidini u. Tonkin 2006).

55.1 Definition und Epidemiologie

Hauptcharakteristikum einer **depressiven Episode** ist eine depressive Verstimmung, einhergehend mit Verlust von Interesse oder Freude. Veränderungen der Psychomotorik zeigen sich entweder in Form einer Antriebshemmung oder einer ängstlichen Agitiertheit sowie einem reduzierten Energieniveau. Neben verschiedenen körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen, wie z. B. Schlafstörungen und Appetitlosigkeit, prägen Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuld, Konzentrationsstörungen sowie Suizidgedanken das klinische Bild. Beim Auftreten mehrerer Krankheitsphasen wird von einer rezidivierenden depressiven Störung (»unipolare Depression«) gesprochen. Weitere Charakterisierungen umfassen die Ausprägung des Schweregrades, das Vorhandensein »somatisch-melancholisch-endogener Symptome«, psychotische Merkmale und den Remissionsgrad.

Bei einer **Dysthymia** handelt es sich um eine chronische depressive Verstimmung. Das Krankheitsbild gehört zu den anhaltenden affektiven Störungen. Dazugehörige Begriffe sind depressive Neurose, depressive Persönlichkeitsstörung sowie neurotische Depression (mit einer Dauer von mehr als 2 Jahren). Einzelne Episoden erfüllen nicht die Kriterien einer rezidivierenden depressiven Störung. Der Beginn ist meistens früh im Erwachsenenleben. Dazwischenliegende Perioden normaler Stimmung dauern selten länger als einige Wochen.

Epidemiologie

Depressionen gehören heute zu den wichtigsten »Volkskrankheiten«: die WHO-Studie »Global burden of disease« belegte dies am Indikator YLD (»years lived with disability«), der die Häufigkeit und Schwere einer Erkrankung erfasst (Murray u. Lopez 1997). Hiernach nehmen Depressionen in Europa und Nordamerika einen Spitzenplatz in den Disability Adjusted Life Years (DALY) ein (Üstün et al. 2004). Exakte Zahlen zur Häufigkeit hängen von Stichproben- und Diagnosekriterien sowie Untersuchungsinstrumenten ab. Basierend auf standardisierten und operationalisierten Messinstrumenten sind in den letzten Jahren relativ zuverlässige Prävalenz- und Inzidenzraten in verschiedenen Kulturkreisen und Ländern – mit methodologischen Einschränkungen – erhoben worden.

Die internationale WHO-Studie zur Häufigkeit psychischer Erkrankungen in der Primärversorgung ergab eine durchschnittliche Depressionsprävalenz von 10,4%, wobei nur 54% der Depressionen (nach ICD-10) von den Primärärzten erkannt wurden (»diagnostisches Defizit«). Weitere 6,5% litten an klinisch bedeutsamen depressiven Störungen, z. B. an einer Dysthymie (Üstün u. Sartorius 1995). Bei ambulanten Patienten von Primärärzten wurde in den meisten europäischen Ländern eine Depressionsprävalenz von 5–10%, bei stationär behandelten Patienten

von ca. 20% gefunden (Mulrow et al. 1995). Die europäische DEPRES-Studie ergab eine 6-Monats-Prävalenz für die schwere Depression von knapp 7% (Lepine et al. 1997), die European Outcome of Depression International Network (ODIN) Studie eine Prävalenz von 8,6% (10,0% Frauen, 6,6% Männer) mit deutlichen Unterschieden in den 5 Studienländern (Ayuso-Mateos et al. 2001). Ein Review der europäischen Studien gibt für die 1-Jahres-Prävalenz der Major Depression ca. 5% an (Paykel et al. 2005).

Die Replikation der großen US-amerikanischen National Comorbidity Study (NCS-R) anhand DSM-IV-Kriterien ergab eine 1-Jahres-Prävalenz für Major Depression von 9,5% (Kessler et al. 2005), die National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions (NESARC) eine 12-Monats-Prävalenz von 5,3%, eine Lebenszeitprävalenz von 13,2% (Hasin et al. 2006).

! Das deutsche Bundesgesundheitsurvey ergab eine 4-Wochen-Punkt-Prävalenz von 6,3% (Frauen: 7,8%, Männer: 4,8%), eine 12-Monats-Prävalenz von 11,9% (Frauen: 15,4%, Männer: 8,5%) und eine Lebenszeitprävalenz von 17,1% (Frauen 23,3%, Männer 11,1%) bei einer Nichtbehandlungsquote von 61% (»therapeutisches Defizit«; Jacobi et al. 2004). Die norddeutsche TACOS-Studie ergab eine Lebenszeitprävalenz für Major Depression von 10,0% (Frauen 14,3%, Männer 5,7%), für Dysthymie von 2,5% (Frauen 3,3%, Männer 1,6%; Meyer et al. 2000). In der Hausarzt-Studie »Depression 2000« litten rund 10% der Allgemeinarztpatienten an einer Depression, fast die Hälfte (4,3%) an einer schwergradigen Depression, über die Hälfte an einem Rezidiv (Wittchen et al. 2000).

Die Angaben zur Prävalenz von **Altersdepressionen** schwanken erheblich: In der Berliner Altersstudie wiesen knapp 5% der über 70-Jährigen eine Major Depression auf, ca. 10% erfüllten die Kriterien der Diagnose Depression (Linden et al. 1998). Eine Untersuchung von norddeutschen Altenheimbewohnern ergab eine Depressionsprävalenz von 17% (Schulze Mönking u. Hornung 1998). Eine Metaanalyse von 9 europäischen Studien (EURO-DEP) kam zu einer Prävalenz von 8,8–23,6%, im Mittel von 12,3% (n = 13.808 über 65-Jährige; Copeland et al. 2004). Ein Review ergab jüngst eine Prävalenz in Privathaushalten von 1–10%, für Heimbewohner von 14–42% und betont erhebliche methodologische Differenzen (Djernes 2006).

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter wird mit ca. 30 Jahren angegeben, **Frauen** haben ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie Männer, wobei umstritten ist, ob die Unterschiede mit steigendem Alter abnehmen (Kühner 2003, Jacobi et al. 2004, Paykel et al. 2005). Bei der saisonalen Depression (SAD) überwiegen Frauen mit ca. 75%.

Positive Familienanamnese, frühere Erkrankungsphasen und alleinstehender Lebensstatus (geschieden, getrennt, verwitwet) sind konsistent beschriebene Risikofaktoren (Hasin et al. 2006). Getrennte, geschiedene und verwitwete Personen erkranken eher, ebenso Einkommensschwächere, Arbeitslose und Städter (Jacobi et al. 2004).

Die Prävalenzraten der **Dysthymia** variieren stark. Die Literaturübersicht von Angst (1995) beschreibt Lebenszeitprävalenzen zwischen 1,1 und 20,6. Wittchen et al. (1994) geben Punktprävalenzraten zwischen 1,2 und 3,9, 6- bis 12-Monats-Prävalenzraten zwischen 2,3 und 4,6 sowie Lebenszeitprävalenzraten von 3,1–3,9 an. Wesentlich höhere Raten wurden in der NCS-Studie eruiert, nämlich eine Lebenszeitprävalenz von 6,4 und Einjahresprävalenz von 2,5 mit deutlichem Überwiegen der Frauen (Kessler et al. 2005). Es besteht eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen (Persönlichkeits- und Angststörungen, Substanzabusus). Einige Autoren bezweifeln deshalb die Eigenständigkeit und praktische Anwendbarkeit dieser Diagnose.

Zu den depressiven Störungen, die noch weiterer Forschung bedürfen, gehören die »**Minor Depression**« sowie die **rezidivierende kurze depressive Episode** (»recurrent brief depression«, RBD), für die Lebenszeitprävalenzen von 2–10% berichtet werden (Baldwin 2003).

In den letzten Jahren ist wohl eine gewisse Zunahme der Depressionsraten zu verzeichnen. Infolge erheblicher methodischer Probleme (z. B. Falldefinition, Stichprobe) ist die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten jedoch eingeschränkt.

Krankenhauspatienten. Bei internistischen Krankenhauspatienten werden für das aktuelle Vorliegen einer depressiven Störung Prävalenzraten von etwa 15% berichtet, für über 65-Jährige sowie aus chirurgischen Abteilungen in ähnlicher Größenordnung (Bickel et al. 1993; Silverstone 1996). In der Lübecker Allgemeinkrankenhausstudie ergab sich eine Punktprävalenz für die ICD-10-Diagnose depressive Episode von 7,5% (Arolt et al. 1997).

Depression und körperliche Erkrankung. Die Prävalenz von Depressionen bei (schwer) körperlich Kranken wird wie folgt angegeben (Übersicht in Robertson u. Katona 1997, ► Kap. 57.2):

- Diabetes mellitus 10%,
- Myokardinfarkt 20%,
- Morbus Parkinson 40–50%,
- Epilepsie 20–30%,
- Dialysepatienten 10–20%,
- Schlaganfallpatienten 25–35%,
- Karzinompatienten 25–40%.

Zahlreiche psychische Erkrankungen weisen eine hohe Komorbidität mit depressiven Störungen auf (s. unten),

auch scheinen Mischformen wie z. B. »anxiety depression« zu bestehen.

55.2 Ätiopathogenese

Für die Entstehung depressiver Erkrankungen wird verschiedenen Faktoren ursächliche Bedeutung zugemessen. Heute wird eine multifaktorielle/multikausale Ätiopathogenese angenommen, bei der im Sinne des Stress-Vulnerabilitäts-Modells genetische, biologische und psychosoziale Faktoren interagieren (»nature – nurture«). So wird offenbar die depressiogene Wirksamkeit eines Lebensereignisses v. a. durch die individuelle Disposition des betreffenden Menschen bestimmt. Die Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen sind schematisch in [Abb. 55.1](#) zusammengefasst.

Zusammenfassende Übersichten finden sich bei Gilliam et al. (2005) sowie Licinio u. Wong (2005); zu »biologischen Markern« wurde jüngst ein Konsensus-Paper vorgelegt (Mössner et al. 2007).

55.2.1 Neurobiologische Faktoren

Genetik

Durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien sowie mittels molekulargenetischer Untersuchungen konnte eine genetische Disposition bzw. Mittdetermination belegt werden ([► Kap. 4](#)).

Depressive Erkrankungen zeigen in Familienstudien im Vergleich zu Familien gesunder Kontrollgruppen eine familiäre Häufung; das familiäre Lebenszeitrisko ist bei Angehörigen 1. Grades auf ca. 20% erhöht. Zwillingsstudien belegen eine monozygote Konkordanzrate von 50–65%.

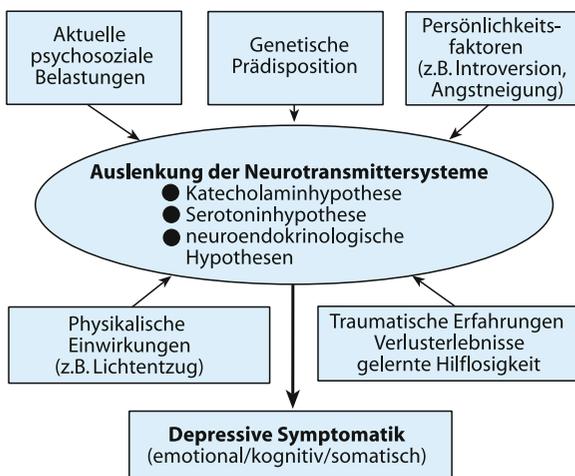


Abb. 55.1. Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen

Molekulargenetische Untersuchungen zur Identifizierung von Dispositionsgenen umfassen Assoziationsstudien von Kandidatengenen sowie genomweite Kopplungsuntersuchungen (chromosomale Lokalisation), u. a. wurde ein funktioneller Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransporter-Gens (5-HTTPR) eruiert (Übersicht [► Kap. 4](#)).

Beschrieben wurde auch ein erhöhtes Depressionsrisiko bei niedrigerem Intelligenzgrad (IQ; Zammit et al. 2004) sowie eine Assoziation Unreife/niedriges Geburtsgewicht und juvenile Depression (Odds Ratio 11-fach erhöht; Patton et al. 2004).

Neuropathologie

Post-mortem-Untersuchungen belegen verschiedene makroskopisch und (immun)histologisch fassbare Hirnveränderungen in unterschiedlichen Hirnregionen. Dazu zählen u. a. geringere Hippokampusvolumen und Neuronendichte im Präfrontalkortex (Rajkowska 2000; Stockmeier et al. 2004; [► Kap. 5](#)).

Bildgebung

Morphologische Befunde bildgebender Verfahren zeigen strukturelle Auffälligkeiten v. a. in Form von Volumenminderungen im Hippokampus und präfrontalen Kortex (Videbeck u. Ravnkilde 2004, Campbell et al. 2004), wofür Apoptose und reduzierte neurotrophe Faktoren (z. B. BDNF) verantwortlich gemacht werden und eine genetische Determinierung angenommen wird (Frodl et al. 2002).

Die Ergebnisse metabolischer Bildgebung weisen auf Erhöhungen des zerebralen Blutflusses und des Glukosemetabolismus v. a. im präfrontalen Kortex und der Amygdala sowie Störungen des Energiestoffwechsels (u. a. erniedrigte Phosphokreatinkonzentrationen im Frontalkortex sowie Auffälligkeiten der CholinKonzentrationen in verschiedenen Hirnregionen) bei depressiven Patienten hin. Funktionelle Studien mittels Kernspintomografie (fMRT), PET (Positronenemissionstomografie) und SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomografie) konnten bei Depressiven deutliche Minderaktivierung im präfrontalen Kortex sowie eine Hyperaktivität der Amygdala aufzeigen (Videbeck 2000; Drevets 2000). Aus heutiger netzwerk-theoretischer Sicht wird eine Störung der limbisch-kortikalen Regulation/Interaktion angenommen, wobei die gestörten Aktivitätsmuster sich unter antidepressiver Behandlung (teilweise) normalisieren. Übersichten finden sich bei Vollmert et al. (2004) sowie Braus (2006) ([► Kap. 25](#)).

Neurobiochemie, Neurotransmission

Noradrenalin und Serotonin. Seit über 40 Jahren werden Hypothesen entwickelt, wonach depressive Erkrankungen mit einer Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin zusammenhängen sollen – sog. Amindefizithypothesen: Serotoninmangelhypothese

(Coppen 1967; Maes u. Meltzer 1995), Katecholamin-/Noradrenalinmangelhypothese (Schildkraut 1965). Hauptunterstützung erfuhr diese Neurotransmitterhypothese durch die Aufklärung des Wirkmechanismus der Antidepressiva: Antidepressive Pharmaka erhöhen die Aminkonzentrationen im synaptischen Spalt entweder durch Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und/oder Serotonin oder durch Blockade des Abbaus der genannten Neurotransmitter.

In die gleiche Richtung wiesen Forschungen über die Wirkungsweise von Reserpin. Es löst typischerweise Depression aus. Eine Reserpingabe führt zu einer Konzentrationsverringerung biogener Amine im Gehirn sowie zur Entleerung der Noradrenalin-speicher in den präsynaptischen Vesikeln.

Heute steht es außer Frage, dass bei depressiven Störungen Veränderungen der Neurotransmission vorliegen. In der folgenden Übersicht sind replizierte pathologische Befunde zusammengefasst:

Neurobiochemische Depressionskorrelate

- ↓ oder ↑ 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG)
- ↑ α_2 - u. β -adrenerge Rezeptoren
- ↓ 5-HT_{1A}-Rezeptor-Expression
- ↓ Tryptophanplasmakonzentrationen
- ↓ 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Liquor
- ↓ Imipramin-Bindung an Thrombozyten (Serotonin-Transporter [5-HTT]Expression)

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden erhöhte Katecholaminspiegel bzw. erniedrigte Konzentrationen der Noradrenalin- bzw. Serotoninmetabolite MHPG bzw. 5-HIES aufweisen (Anand u. Charney 2000; Elhwuegi 2004). Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und komorbider Depression wurde vor kurzem eine erhöhte Noradrenalinausscheidung gefunden (Otte et al. 2005). Bei suizidalen Patienten fand sich ein erniedrigter Serotonin- bzw. 5-HIES-Liquorspiegel (Übersichten in Asberg et al. 1987; Demling 1995; Malone u. Mann 1996). Die genaue Rolle der Katecholamine in der Ätiopathogenese depressiver Störungen ist bis heute noch nicht geklärt, zweifelsfrei stellen noradrenerge und serotonerge Effekte aber einen wichtigen Wirkmechanismus von Antidepressiva dar (Übersicht in Müller 2002, ► Kap. 7). Belegt ist auch, dass ein kurzfristiger Abfall der Tryptophankonzentration bei depressiven Patienten zu einem Rezidiv führen kann (Smith et al. 1997). Neuere Depletionsexperimente sprechen dafür, dass Antidepressiva eine Neubahnung der Signaltransduktionsmechanismen im jeweils primär angestoßenen Neurotransmittersystem bewirken (SSRI-Responder rezidierten nach Serotonindepletion, SNRI-

Responder unter Noradrenalindepletion; Übersicht in Müller 2002).

Andere Neurotransmitter. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch Funktionsstörungen des GABAergen, glutamatergen und dopaminergen Systems in die Pathogenese von Depressionen (oder suizidalen Verhaltens) involviert sein können (Ebert u. Lammers 1997; Sanacora et al. 2004; Bajbouj et al. 2006; Sher et al. 2006; Papakostas 2006).

Neurotransmitterdysbalance. Inzwischen haben die beiden Aminhypthesen Modifikationen erfahren. An Stelle der Betrachtung isolierter Neurotransmitterveränderungen steht heute das Konzept der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter.

Rezeptoreffekte. Auf Rezeptorebene wurden v. a. Veränderungen der Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren beschrieben. So zeigte die Untersuchung der neurobiochemischen Wirkungen der Antidepressiva, dass es nach der akuten Wirkung auf die Neurotransmission u. a. zu einer Herabregulierung von β -Rezeptoren (» β -Downregulation«) kommt, die in etwa der verzögert einsetzenden klinischen Wirkung (sog. Wirklatenz der Antidepressiva) entspricht (► Kap. 26).

Signaltransduktion. Aufgrund moderner molekularpharmakologischer Befunde wird heute davon ausgegangen, dass die Beeinflussung der Neurotransmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt lediglich den ersten Schritt einer Kaskade von Mechanismen darstellt, die unter dem Einfluss von Signaltransduktionsmechanismen – Proteinkinasen (PKA), Transkriptionsfaktoren wie z. B. CREB – auf zellulärer Ebene zu einer veränderten Genexpression führt. Als Endstrecke für Neurotransmitter wurden in den letzten Jahren Kaskaden von intrazellulären Reaktionen (Kopplung zwischen Rezeptoren und G-Proteinen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, »Second-messenger-Systeme«) identifiziert, die via Genexpression zu zahlreichen adaptiven Veränderungen führen (Übersicht in ► Kap. 7).

Jüngst wurden Veränderungen langkettiger Fettsäuren (PUFA) beschrieben, die für membrangebundene Signaltransduktionssysteme von Bedeutung sind. Als Therapieoption wurde hieraus die Gabe von Omega-3-Fettsäuren hypostasiert (Parker et al. 2006 a).

Neuronale Plastizität, Neurodegenerative Hypothese. Neue experimentelle Studien beschrieben bei Depressiven erniedrigte »Brain-derived neurotrophic factor« (BDNF)-Plasmakonzentrationen als Ausdruck einer Störung der neuronalen Plastizität, die unter Antidepressivabehandlung signifikant zunahm (Gonul et al. 2005; Laske u. Eschweiler 2006). Hieraus wurde eine neurodegenerative

Hypothese der Depression und eine neurotrophe bzw. neuroprotektive Wirkung von Antidepressiva und Lithium bei chronischer Gabe abgeleitet (Duman et al. 1999; Duman 2004; Einzelheiten ► Kap. 26, ■ Abb. 26.13).

Synaptische Plastizität. Jüngst wurden Störungen der neuronalen Plastizität bei Depressionen beschrieben, für die Veränderungen an Kalziumionenkanälen eine Rolle spielen sollen (Normann et al. 2007).

Psychoneuroendokrinologie

Zu den umfangreichsten Befunden der biologischen Depressionsforschung gehören psychoneuroendokrinologische Auffälligkeiten, insbesondere Störungen der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA-) bzw. Schilddrüsen-(HPT)-Achse (Übersicht in Dinan 2001). Diese haben zur **Stresshormon-Hypothese** der Depression geführt (Übersicht in Holsboer 2001).

Neuroendokrinologische Befunde bei Depressionen

- ↑ Kortikotropin-Releasingfaktor (CRF) im Liquor
- ↑ ACTH-Produktion, Hyperkortisolismus, Hypophysen-/Nebennierenrindenvergrößerung
- ↑ Thyreotropin-Releasinghormon (TRH) im Liquor
- ↓ Thyroidstimulierungshormon-(TSH-)Response auf TRH-Stimulation
- ↓ Wachstumshormon-(GH-)Response auf Clonidin
- ↓ Prolaktin-Response auf Fenfluramin
- ↓ Somatostatin im Liquor

Hyperkortisolismus. So findet sich bei einem hohen Prozentsatz der Depressiven ein Hyperkortisolismus, bei 40–70% der Depressiven ein pathologischer Dexamethason-Suppressionstest (DST, Carroll et al. 1981; Arana et al. 1985) bzw. Dexamethason/CRH-Test (Holsboer 2001, Nestler et al. 2002). Obwohl sich die Spezifität für die Diagnose einer »endogenen« Depression nicht bestätigt hat, besitzen diese Befunde eine gewisse Relevanz: Abnorme, pathologische Testwerte sprechen für die Indikation einer pharmakologischen Behandlung, die Normalisierung ist Indikator für die klinische Besserung, persistierende pathologische Werte sind offenbar prädiktiv für Rückfälle (Übersicht in Holsboer 2001).

Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptorfunktion. Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren (GR/MR) kontrollieren offenbar über verschiedene Transkriptionsfaktoren die Genexpression. Neuere Untersuchungen weisen auf eine Dysfunktion des Glukokortikoidrezeptors mit konsekutiver verstärkter CRH-Ausschüttung sowie die Bedeutung genetisch beeinflusster Dysbalance

von Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren hin (Young et al. 2003; ► Kap. 8).

Schilddrüsenhormone, HPT-Achse. Ein Teil der Depressiven weist eine latente Hypothyreose und niedrigere TSH-Plasmakonzentrationen auf, Stimulation mit Thyreotropin-Releasinghormon (TRH) führt bei Depressiven gehäuft zu einer reduzierten TSH-Response (Rao et al. 1996, Übersicht in Fountoulakis et al. 2006).

Wachstumshormon. Bei majoren, endogenen Depressionen wurde von verschiedenen Forschergruppen eine verminderte Wachstumshormon-(GH-)Response auf Clonidin beschrieben (Matussek et al. 1980; Charney et al. 1982; Anseau et al. 1988). Da in einigen Untersuchungen eine verminderte GH-Response auch nach klinischer Remission weiterbestand, wird vermutet, dass der Clonidintest einen »trait marker« für depressive Erkrankungen darstellen könnte.

Testosteron. Bei älteren Männern wurden erniedrigte Testosteronspiegel in Verbindung mit depressiven Störungen beschrieben (Shores et al. 2005).

Bislang unklar ist, ob eine **prämenstruelle dysphorische Störung** (Übersicht in Lenzinger et al. 1997) zur Entwicklung einer depressiven Störung prädisponiert. Das Nahen der Menopause stellt aber offenbar ein signifikant erhöhtes Risiko für eine erste depressive Episode dar. Das Risiko scheint umso höher zu sein, je früher die Wechseljahre beginnen und je mehr körperliche Symptome wie Hitzewallungen bestehen (Cohen et al. 2006 b).

Fazit

Als neuroendokrinologische Risikofaktoren lassen sich zusammenfassen: erhöhtes Kortisol, Dexamethasontest-Nonsuppression (bei ca. 45% der Depressiven), pathologischer Dexamethason-CRH-Test und erniedrigte ACTH-Response auf CRH.

Als zentrales Problem der neuroendokrinologischen Forschungsbefunde ist der Mangel an Sensitivität und Spezifität anzusehen. Andererseits muss konstatiert werden, dass die klinisch vorgegebenen diagnostischen Kategorien wie z. B. das außerordentlich heterogene Krankheitsbild »Major Depression/depressive Störung« es unmöglich erscheinen lässt, »biologische Marker« durch nicht ausreichend definierte klinische Diagnosegruppen zu validieren.

Psychoneuroimmunologie

In den letzten Jahren wurde die Bedeutung immunologischer Faktoren für die Pathophysiologie der Depression

untersucht. Unter anderem wird vermutet, dass eine vermehrte Sekretion von Zytokinen wie Interleukin-(IL-)1 β und IL-6 sowie eine reduzierte Aktivität von Killerzellen von Bedeutung sind. So gilt es als erwiesen, dass Depressionen mit Zeichen der Immunsuppression, der Aktivierung zellvermittelter Immunität sowie einer Akute-Phase-Antwort einhergehen (Übersicht in Leonard 2000). Einzelheiten ▶ Kap. 8 sowie ■ Abb. 57.4.

Neuro-/Psychophysiologische Untersuchungen

Depressionen können über eine Sympathikusaktivierung zu Erhöhung von Blutdruck, Puls und kardialer Kontraktilität führen. Vor allem bei älteren Depressiven und unter Belastung wurde eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) verifiziert (Stein et al. 2000; van der Kooy et al. 2006). Hiermit wird das erhöhte Risiko für eine Herzerkrankung in Zusammenhang gebracht (■ Abb. 57.5 und 57.6), u. a. durch die HPA-Achsenaktivierung treten bei Depressiven Insulinresistenz und ein metabolisches Syndrom gehäuft auf (Kopf et al. 2004, ■ Abb. 57.7). Psychophysiologische Untersuchungen konnten u. a. zeigen, dass die psychophysische Reagibilität Depressiver durch eine mangelhafte Ansprechbarkeit auf Umweltreize bzw. durch verstärkte Dämpfung von Reiz-Reaktions-Mustern charakterisiert ist (z. B. verminderte oder fehlende elektrophysiologische Orientierungsreaktionen). Beschrieben wurde eine verlängerte P 300-Latenz und vergrößerte P 200-Amplitude (Vandoolaeghe et al. 1998, ▶ Kap. 9). Bär et al. (2005) konnten zeigen, dass bei Depressiven medikamentenunabhängig die Schmerzschwelle für Hitze erhöht, für Ischämie erniedrigt ist.

Systemphysiologische Betrachtungen wie z. B. das Selfish-Brain-Paradigma beschreiben die Prinzipien der Energiestoffwechselregulation des Gehirns (Schweiger u. Peters 2007).

Somatische Erkrankungen, Pharmaka, Ernährung. Nicht selten finden sich somatische Erkrankungen oder Pharmaka als Ursachen, Kofaktoren oder Auslöser von Depressionen im Sinne organisch bedingter affektiver Störungen. Symptomatische/somatogene Depressionen sind in ■ Tab. 57.5 zusammengefasst, pharmakogene Depressionen in ▶ Kap. 57.3.2.

Das Auftreten einer melancholischen Symptomkonstellation nach Hirnschädigung wurde von Marneros (1998) als hirnorganische Melancholie bezeichnet, ein in 4 Stadien mit fließenden Übergängen verlaufendes Syndrom (asthenisch-hypochondrisches Stadium bis zum rein organischen Stadium). Klinisch wichtige Erkrankungen, bei denen gehäuft symptomatische Depressionen auftreten sind u. a. Morbus Parkinson, Morbus Addison oder eine Hypo- oder Hyperthyreose.

Bei Depressionen wurden auch reduzierte Folsäure-, Cholesterin- und Vitamin-B₁₂-Spiegel beschrieben (Sachdev et al. 2005). Von Alexopoulos (1997) wurde in Anbe-

tracht der Bedeutung vaskulärer Faktoren für die Ätiopathogenese von Depressionen eine »vaskuläre Depressionshypothese der Altersdepression« aufgestellt. Zweifelsohne sind depressive Störungen im Alter eng verknüpft mit Erkrankungen des kardio- und zerebrovaskulären Systems. Das Auftreten einer Depression stellt bei Herz- und Hirninfarktpatienten einen bedeutsamen prognostischen Faktor für die Mortalität dar (Musselman et al. 1998; Glassman u. Shapiro 1998, Haupt 2004, ▶ Kap. 57).

Ökologische und transkulturelle Untersuchungen weisen auf den möglichen Einfluss von Ernährungs- und Diätfaktoren hin: so scheint ein hoher Fischkonsum mit niedrigen Depressionsprävalenzraten einherzugehen, ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren mit erhöhtem Depressionsrisiko (Peet 2004; Parker et al. 2006 a).

Chronobiologische Faktoren

Beim depressiven Patienten sind verschiedene biologische Rhythmen gestört, was u. a. mit signifikanten Alterationen der Melatoninsekretion zusammenhängen dürfte (Wirz-Justice 2006; Srinivasan et al. 2006).

Auf die Bedeutung chronobiologischer Faktoren wiesen schon früh klinische Beobachtungen hin: Ein Teil der Depressionen weist eine saisonale Rhythmik auf, sie finden sich gehäuft im Frühjahr oder Herbst. In neueren Untersuchungen kristallisierte sich eine Sonderform – sog. **saisonale Depression** – heraus, die nur im Herbst und Winter auftritt und durch eine besondere, »atypische« Symptomatik (u. a. vermehrter Appetit, vermehrter Schlaf) charakterisiert ist (Kasper 1994; Partonen u. Lönnqvist 1998).

Insbesondere die Tagesschwankungen der Depressivität sowie die bei endogenen Depressionen typischen Durchschlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen sind Ausdruck einer zirkadianen Rhythmusstörung. Die experimentelle Schlaforschung konnte zeigen, dass Depressive im Vergleich zu Gesunden mehr oberflächliche und weniger Tiefschlafstadien aufweisen. Im Schlaf-EEG zeigen sie - alters- und geschlechtsabhängig - abnorme Rhythmen, eine längere Einschlaflatenz sowie eine verkürzte REM-Latenz (Rush et al. 1986; Armitage 2007).

Die antidepressive Wirksamkeit des Schlafentzugs soll auf einer Resynchronisation der Rhythmen beruhen (▶ Kap. 55.6; Benca et al. 1992).

55.2.2 Psychologische Faktoren

Kritische Lebensereignisse (Life events), psychosoziale Faktoren/Stressoren

Eine sog. psychoreaktive Auslösung findet sich bei einem großen Teil der Depressionen. Empirische Untersuchungen zeigten, dass depressive Patienten signifikant häufiger von kritischen (belastenden, negativen) Ereignissen

nissen vor Ausbruch der Erkrankung berichten. Typische Auslöser sind der Verlust von oder Probleme mit nahen Bezugspersonen, Entwurzelungen, anhaltende Konflikte, aber auch Entlastungen und Veränderungen der gewohnten Lebensweise wie Berentung, Umzug, Beförderung (sog. Entlastungs- bzw. Umzugsdepression) sowie Erniedrigungen. Bei über 75% der Depressionen findet sich zumindest ein belastendes Life event in den letzten 12 Monaten vor Krankheitsbeginn, schwere Stressoren waren bei ersten Episoden häufiger, spätere Krankheitsepisoden scheinen durch geringere Stressoren auslösbar zu sein (Brown u. Harris 1978; Mitchell et al. 2003). Verschiedene Autoren fanden, dass schwere Life events bei endogenen, melancholisch-psychotisch Depressiven signifikant seltener vorkamen (Brown et al. 1994; Mitchell et al. 2003).

! **Als Risikofaktoren für die Auslösung depressiver Erkrankungen werden psychosoziale Stressoren, insbesondere Tod eines Nahestehenden, Scheidung und Trennungen angesehen.**

Studien der letzten Jahre verifizierten die Bedeutung traumatisierender Kindheitserlebnisse, insbesondere sexuellen Missbrauch und Gewalterfahrungen (Hill 2003; Chapman et al. 2004).

Befunde der psychopathologisch-psychophysiologischen Stressforschung zeigen, dass länger dauernder Stress zu einem Rückzugssyndrom, einhergehend mit Erschöpfung, »gelernter Hilflosigkeit« und Selbstaufgabe führen kann. So ist z. B. die Belastung durch die Pflege eines Demenzkranken Familienangehörigen mit einem erhöhten Depressionsrisiko verbunden (Schulz et al. 2003).

Reimer et al. (2000) weisen auf die Bedeutung von sog. Jahrestagsreaktionen (»anniversary reactions«) hin. Depressionsauslöser ist hier typischerweise der Jahrestag, an dem ein geliebter oder nahestehender Mensch verloren ging.

Hinsichtlich psychosozialer Risikofaktoren konnte aufgezeigt werden, dass das Risiko einer Depression unter alleinerziehenden Müttern doppelt so hoch ist (Brown 1997), auch Armut und Arbeitslosigkeit stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression dar (Bruce et al. 1991; ► Kap. 12).

Psychodynamisch-psychoanalytische Modelle

Psychodynamisch-psychoanalytische Modellvorstellungen gehen von der »Trauerarbeit« als Reaktion auf den Verlust eines geliebten Objektes aus. Das Erlebnis des »Objektverlusts« wird durch Einverleibung (Introjektion) abgewehrt und damit auf das eigene Ich gerichtet.

Tiefenpsychologischer Ansatz. Der tiefenpsychologische Ansatz basiert auf den psychoanalytischen Erklärungsansätzen der Depression nach Abraham (1912) und Freud (1917 »Trauer und Melancholie«).

! **Unbewusste Aggressionen bilden den Boden für die Schuldgefühle des Melancholikers; 3 grundlegende Mechanismen führen zur Depression: Objektverlust, Ambivalenz und Rückzug der Libido ins Ich.**

Psychodynamischer Ansatz. Aus tiefenpsychologisch-psychodynamischer Sicht zeichnen sich Depressive durch Abhängigkeit, Selbstaggressivität und gestörte Idealbildung aus (Benedetti 1987). Strukturell neigen Depressive dazu, sich aufzuopfern. Oft ist schon seit der Kindheit eine Abhängigkeit von einer dominanten Bezugsperson nachzuweisen. Es kommt zu Mängeln in der Autonomieentwicklung, woraus sich die großen Problemkreise Abschied und Trennung im Sinne einer Vulnerabilität ableiten lassen. Neben einer hohen Zuwendungsbedürftigkeit (»Oralität«), bestehen zusätzlich häufig prämorbid-zwanghafte, anankastische Züge (Typus melancholicus nach Tellenbach).

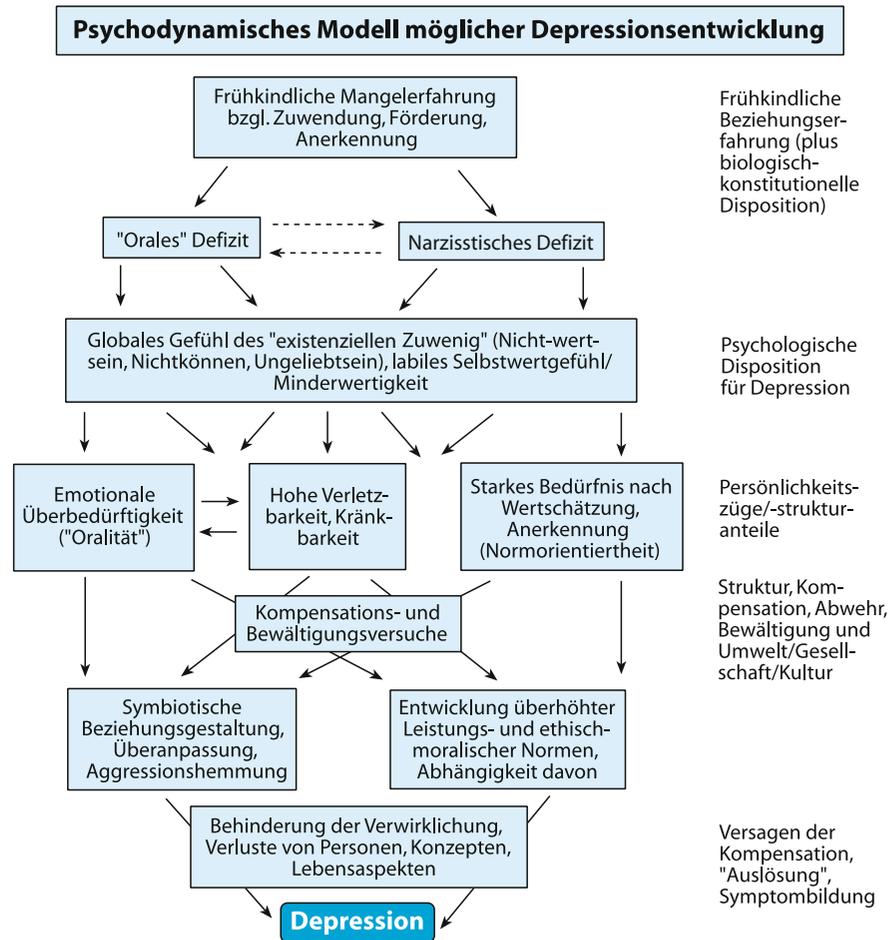
! **Psychodynamisch ist von einer frühkindlichen Mangelerfahrung im emotionalen Versorgungsbereich auszugehen, die zu einem tiefen Gefühl existenzieller Lebensunfähigkeit und einem Defizit im Bereich des Selbstwertgefühls führt. Kompensationsversuche sind die Erlangung einer Fremdwertschätzung durch die häufig übermäßige Erfüllung von Leistungsnormen (hypersoziales Verhalten).**

Auslösender Mechanismus. Als entscheidend für die Entwicklung der depressiv-verwundbaren Persönlichkeit wird von manchen eine Störung der Mutterbeziehung in der oralen Entwicklungsstufe angesehen, von anderen Erfahrungen der eigenen Hilflosigkeit. Der Verlust des Selbstwertgefühls führe im Sinne einer Ich-Schwäche zu einer besonderen Verletzlichkeit gegenüber Frustrationen und Enttäuschungen bei gleichzeitigem Abhängigsein von ständiger Zufuhr von Liebe und Unterstützung (Überanpassung, hypernormatives, hypersoziales Verhalten des Depressiven). Der Mechanismus, der zum späteren Ausbruch einer Depression führt, wird in der Wiederholung der frühkindlichen, traumatisierenden Erfahrung und einem Wiederaufleben der damit verbundenen negativen Gefühlsassoziationen gesehen.

Hinzu kommt eine psychodynamische Entwicklung dahingehend, dass die Aggressionsgefühle gegen das verlorene geliebte Objekt – unter dem Einfluss eines sich entwickelnden strengen Über-Ichs – in Schuldgefühle, Selbstanklage und suizidale Verhaltensweisen gewandelt werden (■ Abb. 55.2; Übersicht in Will et al. 1998; ► Kap. 10 u. 30).

Weitere Ansätze. Neben diesen beiden Ansätzen der klassischen Psychoanalyse kamen weitere Erklärungsmodelle

■ **Abb. 55.2.**
Tiefenpsychologisch-psycho-
dynamisches Modell der
Depressionsentstehung.
(Nach Wolfersdorf 1995)



wie z. B. der Ich-psychologische Ansatz, in dem Ich-Hilflosigkeit und die geringe Selbstachtung des Depressiven betont werden, hinzu. Mentzos (1995) beschrieb ein Modell der pathologischen Selbstwertregulation (Konflikt zwischen Objektbindung und narzisstischer Wertigkeit resultierend u. a. in »Schulddepression« oder »Abhängigkeitsdepression«), Böker et al. (2000) betonen als Pathofaktoren Aggressionshemmung sowie die Furcht von einer dominanten Bezugsperson verlassen zu werden. Mithilfe der Repertory Grid-Technik wurde versucht idio-grafische Informationen (»subjektive Sicht«) mittels verschiedenen statistischen Verfahren auszuwerten und so objektiv auswertbar zu machen.

Kognitions- und lerntheoretische Modelle

Kognitive Triade. Die kognitive Theorie von A.T. Beck sieht als Zentralproblem depressiver Erkrankungen eine Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit depressiver Personen, die durch negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft gekennzeichnet ist (sog. kognitive Triade). Spezifischer und unspezifischer Stress führe zur Aktivierung dieser depressionstypischen Kognitionen, die u. a. folgendermaßen charakterisiert werden können (Beck et al. 1996; Hautzinger 2003):

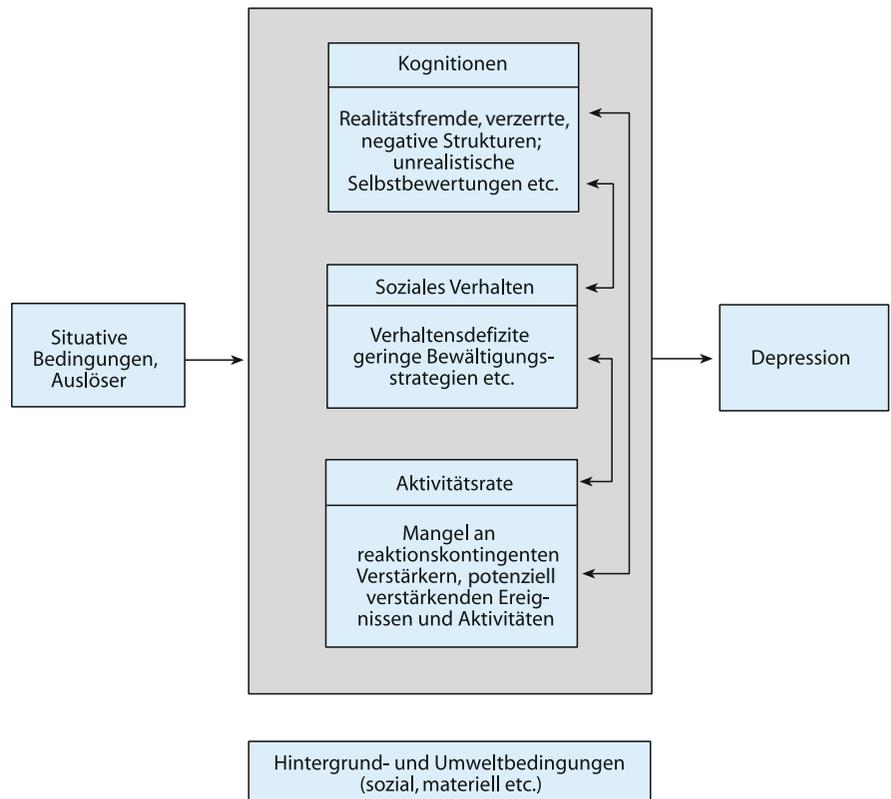
- Übergeneralisierung (Verallgemeinern einzelner negativer Erfahrungen),
- selektive Abstraktion (»Tunnelblick«),
- dichotomes Denken.

! **Dysfunktionale kognitive Schemata werden als dispositionelle Verarbeitungsmuster angesehen.**

Gelernte Hilflosigkeit. Das Konzept der gelernten Hilflosigkeit basiert auf experimentellen Untersuchungen, die zeigten, dass die Konfrontation mit einem nichtveränderbaren, negativ belastenden Stimulus zu Hilflosigkeit mit Rückzugsverhalten, eingeschränkter Lernfähigkeit, Verschlechterung der Befindlichkeit und psychosomatischen Störungen führt (Seligman 1975).

Dieses sog. kognitiv-behaviorale Verständnis der Depression beinhaltet, dass depressive Störungen dann auftreten, wenn massive bzw. als massiv erlebte, unkontrollierbare bzw. als unkontrollierbar angenommene Bedingungen vorherrschen, die Person diese als subjektiv bedeutsam wahrnimmt, kein Verhalten zur Bewältigung und Veränderung verfügbar hat und sich selbst als unfähig einschätzt (■ Abb. 55.3).

■ **Abb. 55.3.** Kognitiv-behaviorales Modell zur Ätiopathogenese depressiver Störungen. (Nach Hautzinger 2003)



Aus verhaltenstheoretischer Sicht sehen manche Autoren Depression als eine Störung der Selbstwahrnehmung, Selbstbewertung und Selbstverstärkung an. Depressive unterschätzen die Anzahl positiver Verstärker, haben überhöhte Kriterien für die Selbstbewertung und neigen zu Selbstbestrafung. Ein wichtiges Element lerntheoretischer Modelle zur Depression stellt der Verlust von positiven Rückmeldungen von der Umwelt dar (Lewinsohn 1994).

Neuropsychologie. Vor allem schwer depressive Patienten weisen häufig deutliche kognitive und mnestiche Einbußen auf, was zum Begriff der »depressiven Pseudodemenz« führte. Neuere Untersuchungen ergaben v. a. Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen (geteilte Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität) sowie Defizite im Kurzzeit-, Arbeits- und deklarativen Gedächtnis, die v. a. bei Altersdepressionen auch in der Remission persistieren (Bhalla et al. 2006; Übersicht in Beblo u. Lautenbacher 2006). Depressive Zustände sind offenbar mit spezifischen abnormen Emotionsverarbeitungsprozessen assoziiert: negativ-traurige Reize werden gegenüber positiven Reizen vermehrt beachtet und memoriert (Gotlib et al. 2004; ► Kap. 10).

Persönlichkeitsfaktoren

Persönlichkeitsfaktoren wurden lange Zeit als wesentliche individuelle Disposition zur endogenen Depression bzw. manisch-depressiven Erkrankung angesehen. So

charakterisierte Tellenbach (1961) seinen **Typus melancholicus** als Primärpersönlichkeit, die sich durch Ordentlichkeit, »pathologische Normalität« mit Überkorrektheit, Genauigkeit und Aufopferungsbereitschaft auszeichnet. Untersuchungen mit Persönlichkeitsfragebogen ergaben als Kennzeichen der depressiven Persönlichkeit u. a. rigide (zwanghafte) und neurotisch-asthenische Charakterzüge. Psychoanalytiker beschreiben als Persönlichkeitscharakteristika eine »anale Charakterstruktur« mit zwanghaften Zügen. Andere Autoren betonen eher Züge des »oralen Charakters« mit niedriger Frustrationstoleranz und starker Abhängigkeit von anderen (»dependente Persönlichkeit«; Übersicht in Kronmüller u. Mundt 2006).

Depressionen und Persönlichkeitsstörungen kommen überzufällig häufig gemeinsam vor; eine vorbestehende Persönlichkeitsstörung scheint das Risiko für depressive Störungen zu erhöhen (Alnaes u. Torgersen 1991). Komorbide Depressionen sind bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen mit einem erhöhten Suizidrisiko und ungünstigerer Prognose (Chronifizierung, Rezidivrisiko) verbunden. Antidepressive Therapien scheinen bei diesen komorbiden Störungen weniger günstig zu wirken (Grilo et al. 2005).

Empirische Untersuchungen belegen bei Depressiven höhere Neurotizismus-Werte bzw. für Neurotizismus ein erhöhtes Depressions-Erkrankungsrisiko (Surtees u. Wainwright 1996; Bühler u. König 2003; Kendler et al. 2006). Depressive in Remission zeigten eine geringere

Stresstoleranz und waren emotional labiler. Patienten nach einer ersten depressiven Episode zeigten keine Veränderungen im Vergleich zur prämorbidem Persönlichkeit (Shea et al. 1996).

Paarbeziehung

Konflikte in der Paarbeziehung können ein wesentlicher Auslöser für Depressionen sein. Der Paarbeziehung kommt offenbar v. a. bei Frauen auch verlaufsprädiktive Bedeutung zu (Übersicht in Reich 2003). Typische Muster depressiver Interaktion (»negative Interaktionsspirale«) sind schematisch in **Abb. 55.4** wiedergegeben.

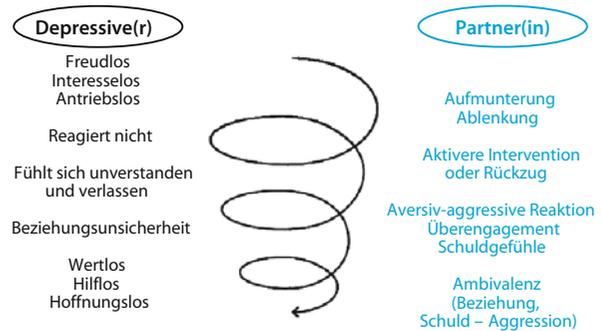


Abb. 55.4. Depression und Partnerbeziehung: Negative Interaktionsspirale

55.2.3 Interaktion Stressoren – Neurobiologie

Die skizzierten Einzelbefunde zur Ätiopathogenese depressiver Krankheiten stellen bislang ein Puzzle dar, Ziel muss es sein hieraus ein integratives pathophysiologisches Modell zu entwickeln. So ist u. a. davon auszugehen, dass Traumata (auch multiple Mikrotraumata) bei insuffizienten Copingmechanismen offenbar zu einer Hyperreagibilität des Stresshormonsystems mit den oben beschriebenen neuroendokrinen Veränderungen führen.

Synoptisch wurden bislang folgende psychobiologische Faktoren zusammengefasst (Aldenhoff 1997; **Abb. 55.5**).

Neuere Untersuchungen konnten inzwischen die Wechselwirkung zwischen genetischen Risikofaktoren und Life events aufzeigen (**Abb. 55.6**).

Fazit

Aus heutiger Sicht kann hypostasiert werden, dass verschiedene Stressoren (pathogene Situationen, Traumatisierungen), toxische Einflüsse (z. B. Substanzabusus), disponierende Persönlichkeitszüge, genetische Faktoren (Dispositionsgene) und Stresshormon-Achsenaktivierung interagieren und in einen »common final pathway« (veränderte Genexpression, Störung der Neuroplastizität) münden (Henn u. Vollmayr 2004 a,b; Kendler et al. 2005; de Kloet et al. 2005).

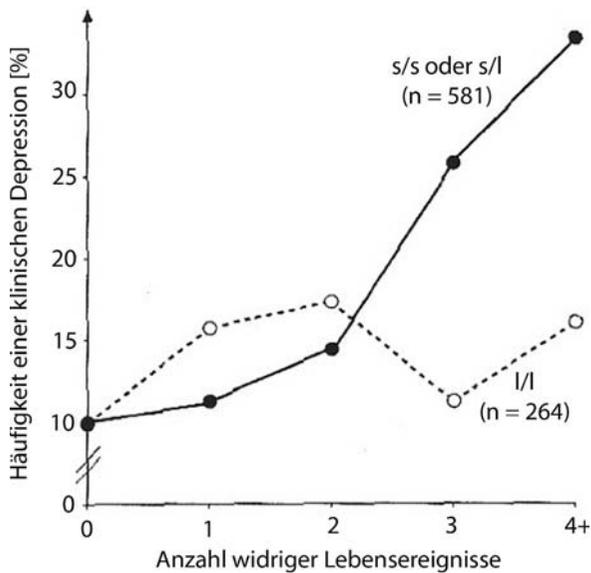
Dysthymie

In Familienuntersuchungen zeigten Dysthymiepatienten eine höhere familiäre Belastung mit affektiven Erkrankungen. Kinder von alkoholkranken Eltern hatten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe das doppelte Lebenszeitrisiko für Dysthymie (Übersicht in Brieger u. Marneros 1995).

Die neurobiologischen Befunde sind inkonsistent, stützen z. T. aber die Nähe zur Major Depression. Beschrieben wurden u. a. verkürzte REM-Latenzen, verminderte Schlafqualität und Schlafeffizienz. Neurobiochemische Untersuchungen erbrachten unterschiedliche Ergebnisse. Neuroendokrinerlogisch fand sich z. T. ein



Abb. 55.5. Psychobiologische Faktoren zur Depressionsentstehung. (Nach Aldenhoff 1997)



■ **Abb. 55.6.** Interaktion Genetik – Life Events: Depressiogener Einfluss ungünstiger Lebensereignisse in Abhängigkeit von Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonin-Transporter-(5-HTT-)Gens; s kurzes Allel, l langes Allel. (Nach Caspi et al. 2003)

pathologischer TRH- bzw. Dexamethasonsuppressions-test (Rowland u. Thase 1991). Zusammenhänge mit kritischen Lebensereignissen fanden sich nicht.

55.3 Symptomatologie

55.3.1 Depressive Episode (Major Depression)

Die Symptomatik einer depressiven Episode lässt sich nach gestörten Funktionsbereichen beschreiben (■ Tab. 55.1):

- Psychische Symptome,
- psychomotorische Symptome,
- physische Symptome.

Psychische Symptome

Depressive Stimmung. Auf der Basis eines insgesamt reduzierten Lebensgefühls dominiert eine persistierende, durch äußere Faktoren kaum aufhellbare »depressive Herabgestimmtheit«, die für den Betroffenen selbst und für Außenstehende um so schwerer zu erfassen und zu beschreiben ist, je tiefer und unmotivierter sie erlebt wird. Jaspers (1913) hat als Kern der Depression eine

»tiefe Traurigkeit und Hemmung allen seelischen Geschehens«

bezeichnet. Das Ausmaß der Depressivität kann von leicht gedrückter Stimmung bis zum schwermütigen, scheinbar ausgeweglosen, versteinertem Nichts-mehr-fühlen-können

(»Gefühl der Gefühllosigkeit«) reichen. Die melancholische Herabgestimmtheit hat dabei eine eigene Qualität (»distinct quality of mood«).

Antrieb. Der Antrieb der Erkrankten ist typischerweise gehemmt, sie können sich zu nichts aufraffen, sind erschöpft und energielos. Mimik und Gestik sind reduziert bis erstarrt, die Sprache kann leise, monoton mit großen Pausen und langsamen Formulierungen sowie inhaltlich verarmt sein. Neben der psychomotorischen Gehemmtheit, die sich bis zum depressiven Stupor steigern kann, gibt es die Agitiertheit mit Unruhe und stereotypen Klagen (»Jammerdepression«).

Interesse- und Freudlosigkeit (Anhedonie). Diese äußert sich meist im Rückzug depressiver Patienten von der Umwelt.

Denkstörung und Schuldgefühle. Das Denken ist typischerweise gehemmt (Einfallsarmut, Konzentrationsstörungen), die Patienten befürchten an einer Demenz zu erkranken (»depressive Pseudodemenz«), sie können sich zu nichts oder nur schwer entscheiden, häufig ist ein zumeist pessimistisch gefärbtes Grübeln. Die zentrale Thematik im Denken depressiv Kranker ist das Nichtkönnen, der Gedanke von Insuffizienz und Minderwertigkeit (Selbstwertmangel), Schuld, nicht geliebt zu werden, eigentlich überflüssig zu sein. Als Extremform kann es hier zum melancholischen und/oder Versündigungswahn kommen.

Cave

Hieraus resultiert ein ausgeprägtes **Suizidrisiko**: 40–80% der Patienten leiden während einer depressiven Episode unter Suizidideen, 15–60% weisen Suizidversuche in ihrer Krankheitsgeschichte auf, 10–15% der bereits einmal hospitalisierten schwer Depressiven begehen Suizid (Guze u. Robins 1970; Harris u. Barracough 1997; Wulsin et al. 1999).

Nach einer Untersuchung korrelieren Suizidgedanken Depressiver v. a. mit Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühlen, geringer Selbstachtung, früheren stationären psychiatrischen Behandlungen und niedrigem Funktionsniveau. Das Risiko für einen Suizidversuch war bei jüngeren Depressiven und solchen mit Persönlichkeitsstörungen erhöht (van Gastel et al. 1997).

Hoffnungs- und Hilflosigkeit. Hoffnungslosigkeit und Hilflosigkeit kennzeichnen als Attributionsstile depressives Denken und ziehen sich in gesunden Zeiten häufig als »pessimistischer Zug« durch das Leben des Betroffenen. Hierzu gehören eine negative Bewertung der eigenen Person im Sinne der kognitiven Trias nach Beck so-

Tab. 55.1. Relevante Symptome zur Diagnosestellung der Depression nach ICD-10

	Symptome/Störungen	Erläuterungen
Psychische Symptome		
Hauptsymptome	Depressive Stimmung	Ungleich Trauer, eher Leere, Verzweiflung
	Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie)	Stark verminderte oder völlig erloschene Fähigkeit, an sonst wichtigen Dingen des Lebens teilzunehmen bzw. sich daran zu freuen (Beruf, Hobby, Essen, Trinken, sexuelle Aktivitäten)
	Verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit	Entschlusslosigkeit, meist schuldhaft verarbeitet bei leistungsorientierter und sehr pflichtbewusster Primärpersönlichkeit
Zusatzsymptome	Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit	Reversibel, situationsabhängig; bei guter psychologischer Testung von organischen Störungen abgrenzbar
	Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen	
	Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit	Übersteigert, oft wahnhaft
	Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven	Angst vor allem und jedem, vor jedem neuen Tag
	Suizidphantasien/-handlungen	Als Erlösung von der Qual, Konsequenz des negativen Selbstwertlebens, als Entlastung für andere, »niemand vermisst mich«, aber auch: unausgesprochener Vorwurf
Weitere charakteristische Symptome	Libidoverlust	
	Grübeln	Gedankenkreisen, Entscheidungsunfähigkeit
	Einengung der Wahrnehmung	Wiederholung von Negativem, Ausblendung von Gewinn, Erfolg oder Lob, übersteigerte Wahrnehmung von Versagen, Ablehnung, Gefahren
	Wahn	Synthym, d. h. stimmungskongruente Inhalte, z. B. Verschuldung, Verarmung, Versündigung, Nihilismus, Überzeugung (körperlich) unheilbar krank zu sein
	Fehlende Krankheitseinsicht	Erkrankung als Schuld, also nicht behandelbar, nicht behandlungswürdig
	Gefühl der Gefühllosigkeit	Unfähigkeit, Gefühle zu empfinden »versteinert sein«, damit einhergehend Liebesunfähigkeit (oft schuldhaft erlebt)
	Unruhe und Getriebenheit	
Psychomotorische Störungen		
	Akinese	
	Stupor, aber auch Agitiertheit	
Physische Symptome		
	Schlafstörungen	Speziell nächtliches oder frühes Erwachen
	Verminderter Appetit	Oft mit erheblichem Gewichtsverlust
	Impotenz/Anorgasmie	
	Verdauungsbeschwerden	Oft bizarre Fixierungen, Hypochondrie
	Obstipation	Bis zur wahnhaften Überzeugung, seit Wochen keinen Stuhlgang gehabt zu haben
	Atemstörungen	
	Kopfschmerzen	
	Allgemeines Krankheitsgefühl	
	Kraft- und Energielosigkeit Tagesschwankungen, häufiger »Morgentief«	

wie Hilflosigkeits- und Hoffnungslosigkeitseinstellungen (gelernte Hilflosigkeit nach Seligman) mit Resignation, Verzweiflung und Perspektivlosigkeit. Diese Grundeinstellungen – von Tellenbach mit den Begriffen Remanenz (Zurückbleiben) und Inkludenz (Eingeschlossenbleiben), in den Attributionstheorien von Beck und Seligman als Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit beschrieben – sind typische Kennzeichen für depressives Denken.

Angstgefühle und Irritierbarkeit. Unbestimmte oder Zukunftsängste werden oft berichtet, einhergehend mit Irritierbarkeit und dem Gefühl der Überforderung, z. T. auch mit quälender innerer Unruhe (bei gleichzeitiger Antriebshemmung!).

Tagesschwankungen. Etwa die Hälfte der Patienten berichtet über deutliche Tagesschwankungen der Stimmung mit einem schlechteren Befinden vor Vormittag (»Morgentief«) und einer Aufhellung gegen Abend.

Physische Störungen

Im vegetativ-somatischen Bereich steht der Verlust des »elan vital«, die Vitalstörung im Zentrum. Dies äußert sich in einer allgemeinen Schwung-, Kraft- und Energielosigkeit. Praktisch obligat sind Schlafstörungen (Übersicht in Riemann u. Voderholzer 2001). Zu den typischen somatischen Beschwerden gehören Appetitverlust, Obstipation, Libidomangel und Leibgefühlsstörungen wie Kopfdruck, Schwindel, Engegefühle und Spannungsschmerzen.

Die Häufigkeit verschiedener Symptome ist in

■ Tab. 55.2 dargestellt.

Die depressive Symptomatik muss häufig gezielt exploriert werden, da der Patient im Rahmen seiner psychomotorischen Hemmung wohl aus Scheu keine psychischen Symptome sondern nur körperliche Beschwerden angibt (sog. larvierte Depression).

■ **Tab. 55.2.** Häufigkeit depressiver Symptome bei Depressionen in der ärztlichen Praxis (n = 9419). (Nach Laux et al. 1994)

Symptom	Häufigkeit [%]
Interesse- und/oder Freudlosigkeit	96,2
Schlafstörungen	92,4
Konzentrations- und/oder Denkstörung	86,0
Angstgefühle	84,3
Unruhe	80,9
Psychomotorische Hemmung	77,5
Gefühl der Wertlosigkeit/Schuld	74,4
Anergie	73,2
Gedanken an den Tod	51,2
Gewichtsveränderung	42,6

! Dies gilt insbesondere für ausländische Patienten, bei denen neben sprachlichen Verständigungsproblemen kulturspezifische Somatisierungsphänomene von großer Bedeutung sind (signifikant stärkere Ausprägung des vegetativ-somatischen Syndroms nach AMDP; Diefenbacher u. Heim 1994).

Depressionsformen

Aufgrund der Phänomenologie lassen sich v. a. folgende Unterformen der Depression beschreiben:

- **Gehemmte Depression** (Reduktion von Psychomotorik und Aktivität, Extremform: Stupor);
- **agitiert-ängstliche Depression** (hier prägten ängstliche Getriebenheit, Bewegungsunruhe, unproduktiv-hektisches Verhalten und Jammern das Bild); diese Depressionsform soll eine längere Episodendauer aufweisen und z. T. zum bipolaren Spektrum gehören (Maj et al. 2006);
- **»larvierte«, somatisierte Depression** (vegetative Störungen und vielfältige funktionelle Organbeschwerden stehen im Vordergrund (Übersichten in Lopez-Ibor 1991; Bschor 2002); diese Depressionsform spielt in der ärztlichen Praxis eine besondere Rolle (Walcher 1969); »leibnahe« Symptome können sich bis zur Hypochondrie steigern);
- **psychotische Depression** (paranoide Symptome v. a. in Form eines Schuld-, Verarmungs-, Versündigungswahns oder Ich-syntone Halluzinationen in Form anklagender Stimmen; teilweise fehlende Krankheitseinsicht).

Deskriptiv-phänomenologisch lassen sich an weiteren Depressionsformen u. a. die nihilistische Depression (Cotard-Syndrom), die anankastische Depression, die selbstquälereische Depression (Leonhard 2003) oder die Jammerdepression charakterisieren. Depressionen, die durch Unrast (viele, sprunghafte Aktivitäten), intensive sportliche Betätigungen, extremen Körperkult, Selbstwert- und Stimmungsschwankungen imponieren, wurden als »Sisi-Syndrom« apostrophiert.

»**Atypische Depression**«. Charakteristisch sind hier histrionische Züge, ausgeprägte Kränkbarkeit, Aufhellbarkeit der Stimmung sowie inverse vegetative Symptome wie Gewichtszunahme, Hyperphagie und vermehrter Schlaf. Von Klein et al. (2006) wurde diese Störung als »hysteroid Dysphorie« bezeichnet (Stewart et al. 2007).

Altersdepressionen. Bei diesen treten vegetative Störungen, hypochondrische Befürchtungen, körperliche Angstsymptome, kognitive Störungen, paranoide Symptomatik sowie Todesgedanken stärker in den Vordergrund des klinischen Bildes. Typisch ist das Depression-exekutive Dysfunktionssyndrom mit Einschränkungen beim Pla-

nungsvermögen, der Handlungsorganisation, der kognitiven Flexibilität und der abstrakten Denkleistung (Haupt 2004; Alexopoulos 2005).

Geschlechtsunterschiede. Verschiedene Autoren weisen auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin: bei depressiven Männern sollen häufig Aggressivität, Impulsivität und Alkoholmissbrauch dominieren, weshalb Depressionen bei Männern häufiger unerkannt bleiben (Winkler et al. 2004; ► Kap. 12). Andere Studien konnten dies nicht bestätigen (Hildebrandt et al. 2003 b).

Postpartale Depression. Als Symptome scheinen hier v. a. Agitiertheit, Unruhe sowie formale Denkstörungen (Konzentration, »decision making«) im Vordergrund zu stehen (Bernstein et al. 2006).

Dysthymie

Dysthyme Störungen beginnen typischerweise in der späten Adoleszenz bzw. Anfang 20. Die Patienten fühlen sich oft monatelang müde und depressiv, genussunfähig, alles stellt für sie eine Anstrengung dar. Sie grübeln, schlafen schlecht, fühlen sich unzulänglich, sind aber in der Regel fähig, mit den Anforderungen des täglichen Lebens fertig zu werden. Häufig bestehen Reizbarkeit und Selbstabwertung. In der Persönlichkeitsdiagnostik zeigt sich eine Erhöhung des Neurotizismusfaktors (Roy et al. 1985).

55.3.2 Andere Depressionsformen

»Milde« und kurze Depressionsformen. In den letzten Jahren wurde die Existenz »milder, minorer« Depressionsformen, sog. »subthreshold depression« sowie sog. rezidivierende kurze depressive Störungen (»brief recurrent depression«; F38.10) postuliert (Angst 1994; Rapaport et al. 2002; Baldwin 2003). Letztere sind durch kurze (2–3 Tage), etwa einmal monatlich auftretende depressive Episoden mit vollständiger Remission charakterisiert. Wir befinden uns hier einerseits im psychopathologischen Grenzbereich zu normalen depressiven Verstimmungen und depressiven Persönlichkeitsstrukturen, andererseits kommt diesen Störungen offenbar hohe sozialmedizinische Bedeutung angesichts ihres häufigen Vorkommens im ambulanten, primärärztlichen Versorgungssystem zu. Hier besteht dringlicher Forschungsbedarf.

Chronische, chronifizierte Depression. Wie in ► Kap. 55.5 näher ausgeführt, können Depressionen mit der Kernsymptomatik der depressiven Episode persistieren. Verschiedene Typologien wurden vorgeschlagen (Laux 1986; Wolfersdorf u. Heindl 2003).

55.4 Diagnose und Differenzialdiagnose

55.4.1 Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose wird primär klinisch auf der Basis des erhobenen psychopathologischen Befundes gestellt, d. h. anhand spontan geschilderter Beschwerden, mit Hilfe gezielter Explorationsfragen oder Ratingskalen unter Berücksichtigung von anamnestischen Faktoren und des Verlaufs (Feighner u. Boyer 1991; Strauß u. Schumacher 2005). Aufgrund der primärärztlichen Versorgungssituation wurden Screeninginstrumente entwickelt wie z. B. der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Henkel et al. 2003). Ein Interviewleitfaden einschließlich Ratingbogen wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie als AMDP-Modul zur Depression vorgestellt (Ahrens et al. 2004). Fachärztlich etabliert sind standardisierte Beurteilungsskalen (Ratingskalen) wie die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) oder die Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS; Übersicht in CIPS 2005). Für schwere Depressionen werden HAMD-Summenscores >25, MADRS-Werte >35 angesehen, als Grenzwerte (unauffällig/remittiert) gelten für die HAMD ein Wert <7, für die MADRS ein Wert <9. Für die Selbstbeurteilungs-Skala BDI (Beck-Depressions-Inventar) werden Werte <11 als unauffällig, Gesamtwerte >18 als klinisch relevant betrachtet (CIPS 2005). Eine Übersicht zur Diagnostik affektiver Störungen findet sich bei Hautzinger u. Meyer (2002).

Zur Beurteilung des Schweregrades (und der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen) wird im Sinne »patientenrelevanter Endpunkte« neben der Anzahl der Symptome heute zunehmend die Einschränkung der Alltagsaktivitäten (Berufstätigkeit, soziale Aktivitäten) herangezogen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bis heute keine konzeptuelle Einigung dahingehend besteht, was unter einem »depressiven Syndrom« zu verstehen ist. Syndromskalen sind für Forschung und Praxis zweifelsohne von großem Nutzen, hinsichtlich der Entwicklung von Depressionsskalen muss jedoch derzeit von einer Stagnierung (Präferenzierung eindimensionaler Verfahren ohne Subdifferenzierung) ausgegangen werden (Übersicht in Stieglitz 1998).

Die traditionelle Klassifikation unterschied nach Abschluss somatogener (symptomatischer, organischer) Depressionen hauptsächlich zwischen »endogenen« und »neurotisch«/psychoreaktiven Depressionen (► Abb. 54.3). Mit den neueren operationalisierten Diagnosesystemen hat man die ätiopathogenetisch orientierte, kategoriale Klassifikation verlassen. Die diagnostischen Leitlinien basieren jetzt primär auf der symptomorientierten Beschreibung, dem Schweregrad und Zeitkriterien, Depression wird überwiegend als ein Spektrum von Krankheiten angesehen.

Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS). Beschreibung der 10 Items

- **Sichtbare Traurigkeit:** Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache, Mimik und Haltung ausdrückende Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Ver zweiflung.
- **Berichtete Traurigkeit:** Beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig, ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschließlich Entmutigung, Niederschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äußere Ereignisse.
- **Innere Spannung:** Beinhaltet sowohl ein schwer definierbares Gefühl von Missbehagen als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zu Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und dem Ausmaß, in dem Beruhigung gesucht wird.
- **Schlaflosigkeit:** Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder -tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten.
- **Appetitverlust:** Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder dem zum Essen benötigten Zwang.
- **Konzentrationschwierigkeiten:** Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration.
- **Untätigkeit:** Beinhaltet Schwierigkeiten, »in Schwung zu kommen«, oder Verlangsamung bei Beginn oder Durchführung der täglichen Arbeiten.
- **Gefühllosigkeit:** Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.
- **Pessimistische Gedanken:** Beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Versündigungsideen, Reuegefühle und Verarmungsideen.
- **Selbstmordgedanken:** Beinhaltet das Gefühl, das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Bewertung nicht direkt beeinflussen.

Summenwert: 0–60

Wie in ► Kap. 54 skizziert, ist die Klassifizierung und Subtypisierung von Depressionen nach wie vor Gegenstand von Diskussionen: aus klinischer Sicht imponieren oft qualitative Unterschiede, die eine kategoriale Sicht nahe legen – kontrastierend zu epidemiologischen Studien, die ein Kontinuum unterschiedlicher Schweregrade und dynamisch-syndromale Verlaufsvariationen aufzeigen (Kessing 2007).

Aus klinisch-therapeutischer Sicht dürften Subtypisierungen wie in ■ Abb. 55.7 dargestellt trotz ihrer z. T. limitierten Trennschärfe von praktischer Relevanz sein.

Die Vielfalt depressiver Störungen und Erkrankungen wird u. a. daran deutlich, dass ICD-10 35 Depressionsverschlüsselungen ermöglicht! Die 12 häufigsten sind in nachfolgender Übersicht wiedergegeben:

Häufigste Depressionsverschlüsselungen

- F06.32 Organische depressive Störung
- F1x.54 Depression durch psychotrope Substanzen (Alkohol, Drogen)
- F20.4 Postschizophrene Depression
- F25.1 Schizodepressive Störung
- **F32 Depressive Episode (leicht/mittelgradig/schwer/psychotisch)**
- F32.8 Atypische / larvierte Depression
- **F33 Rezidivierende depressive Störung (leicht/mittelgradig/schwer/psychotisch)**
- F34.1 Dysthymia
- F38.1 Rezidivierende kurze depressive Störung
- F41.2 Angst und depressive Störung gemischt
- F43.2 Anpassungsstörung: depressive Reaktion, Trauerreaktion
- F53.0 Postpartale Depression

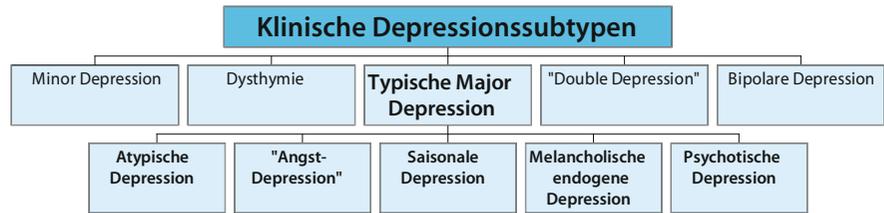
Eine Clusteranalyse des Depression Research in European Society (DEPRES II) Survey identifizierte folgende 6 Patiententypen:

- Depression mit mäßiggradiger Beeinträchtigung,
- Depression mit chronischen physischen Problemen,
- schwere Depression,
- Depression mit sozialen Problemen,
- Depression mit Schlafproblemen,
- Depression mit Mattigkeit (Tylee et al. 1999).

Die Identifizierung biologischer (genetischer) Endophänotypen stellt auch im Hinblick auf eine Differenzialtherapie einen wichtigen Forschungsfokus dar (Hasler et al. 2004).

Vor allem für den Konsiliar- und Liaisondienst sind Depressionen bei und nach somatischen/ZNS-Erkrankungen von wachsender Bedeutung. Hierzu zählen u. a. die Post-stroke-Depression, Depression bei Morbus Par-

Abb. 55.7. Klinische Depressionssubtypen



kinson und Demenzen sowie Depressionen nach Schädel-Hirn-Trauma (Übersicht in Rickards 2006). Näheres hierzu ► Kap. 57.

DSM-IV-TR unterteilt **chronische Depressionen** wie folgt:

- Chronische Major Depression (>2 Jahre Dauer),
- dysthyme Störung (>2 Jahre Dauer),
- »double depression« (Dysthymie von einer Major Depression überlagert; Keller u. Shapiro 1982),
- Major Depression mit unvollständiger Remission.

Von den 3 Hauptsymptomen gedrückte Stimmung, Interessen-, Freudlosigkeit und Antriebsstörung müssen mindestens 2 über die Dauer von mindestens 2 Wochen zusammen mit mindestens gleichzeitig 2–4 der anderen Symptome vorhanden sein. Je nach Anzahl der Haupt- und Nebensymptome erfolgt die Schweregradeinteilung in

- leicht (4 Symptome, davon 2 typische Hauptsymptome),
- mittelgradig (5–6 Symptome) und
- schwer (≥7 Symptome).

55.4.2 Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien für eine depressive Episode nach ICD-10 und DSM-IV-TR sind in Abb. 55.8 und Tab. 55.3 zusammengefasst.

Somatisches Syndrom. Bei leicht- und mittelgradiger Depression kann als Sonderform ein »somatisches Syndrom« vergeben werden, welches Ähnlichkeit mit der früheren Beschreibung einer endogenen Depression aufweist. Analog findet sich im DSM-IV-TR als Zusatzkodierung ein »melancholischer Subtyp« (Tab. 55.4).

Hauptsymptome		Zusatzsymptome					
<input checked="" type="checkbox"/> depressive Stimmung <input checked="" type="checkbox"/> Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie) <input checked="" type="checkbox"/> Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit		<input checked="" type="checkbox"/> verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit <input checked="" type="checkbox"/> vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen <input checked="" type="checkbox"/> Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit <input checked="" type="checkbox"/> negative und pessimistische Zukunftsperspektiven <input checked="" type="checkbox"/> Suizidphantasien/-handlungen <input checked="" type="checkbox"/> Schlafstörungen <input checked="" type="checkbox"/> verminderter Appetit Σ					
2	+	2		leicht	depressive Episode	depressive Episode, monophasisch	F 32
2	+	3 - 4		mittel		depressive Episode, rezidivierend	F 33
3	+	≥ 4		schwer		depressive Episode, im Rahmen eines bipolaren Verlaufs	F 31
Symptome (≥ 2 Wochen)				Schweregrad		psychopathologisches Syndrom	ICD-10

Abb. 55.8. Operationalisierte Diagnosestellung nach ICD-10

Weitere Zusatzkodierungen nach DSM-IV-TR sind:

- Postpartaler Beginn,
- atypische Merkmale,
- saisonales Muster.

Als neue Kategorien vorgeschlagen werden:

- Prämenstruelle dysphorische Störung,
- Minor depression,
- »recurrent brief depression«,
- depressive Persönlichkeitsstörung.

Tab. 55.3. Synopsis diagnostischer Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10 und DSM-IV-TR (Major Depression)

	ICD-10	DSM-IV-TR
Symptomatologie	Gedrückte-depressive Stimmung, Freudlosigkeit, evtl. »Morgentief« Interessenverlust Erhöhte Ermüdbarkeit Verminderung des Antriebs, der Energie Psychomotorische Hemmung/Agitiertheit Verminderte Konzentration Vermindertes Selbstwertgefühl Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit Negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven Suizidale Gedanken/Handlungen Schlafstörungen (frühmorgendliches Erwachen) ↓ Appetit, Gewichtsverlust Libidoverlust	Depressive Verstimmung, Freudlosigkeit Interessenverlust Müdigkeit, Energieverlust Psychomotorische Hemmung/Unruhe Denkhemmung, ↓ Konzentration, Entscheidungsunfähigkeit Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit Gedanken an den Tod, Suizidideen, Suizidversuch ↓ (↑) Schlaf ↑ ↓ Appetit/Gewicht
Schweregrade	Leichte depressive Episode Mittelgradige depressive Episode Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome: — Major Depression, — Melancholie, — Endogene Depression Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen: — Psychotische Depression, — Zusätzlich: Wahnideen (Verarmung, Versündigung) — Depressiver Stupor	Leicht Mittel Schwer, ohne psychotische Merkmale Schwer, mit psychotischen Merkmalen
Minstdauer	2 Wochen	2 Wochen
Verlaufstypen	Rezidivierend (>2 Episoden)	Rezidivierend (>2 Episoden)

Tab. 55.4. Somatisches Syndrom/melancholischer Subtyp nach ICD-10 bzw. DSM-IV-TR

ICD-10	DSM-IV-TR
Melancholische Merkmale	Somatisches Syndrom
A1 Verlust an Freude/Aktivität	1. Deutlicher Verlust an Freude/Interessen
A2 Mangel an Reagibilität	2. Mangelnde Fähigkeit, emotional auf Ereignisse zu reagieren
B1 Qualitativer Unterschied der depressiven Störung	3. Frühmorgendliches Erwachen (2 h vor der gewünschten Zeit)
B2 Regelmäßiges Morgentief	4. Morgentief
B3 Frühmorgendliches Erwachen (2 h vor der üblichen Zeit)	5. Objektive Hinweise auf ausgeprägte psychomotorische Hemmung/Agitiertheit
B4 Deutliche psychomotorische Hemmung/Unruhe	6. Deutlicher Appetitverlust
B5 Erhebliche Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust	7. Gewichtsverlust (5% im vergangenen Monat)
B6 Übermäßige/unangemessene Schuldgefühle	8. Deutlicher Libidoverlust
Mindestens 1 Symptom aus (A1) und (A2) und mindestens 3 Symptome aus (B1) bis (B6)	Mindestens 4 Merkmale aus (1) bis (8)

Postpartale Depression. Die postpartal, innerhalb der ersten Monate (v. a. der ersten 4 Wochen) nach der Entbindung auftretende Depression ist in ► Kap. 74 näher dargestellt.

Atypische Depression. Die primären Symptome der atypischen Depression umfassen affektive Reagibilität (Aufhellbarkeit der Stimmung), Hypersomnie, Hyperphagie/Gewichtszunahme und ängstlich-hysteroide-kritiksensitive Persönlichkeitszüge (Übersicht in Quitkin u. Davies 2004). Assoziationen mit der Bipolar-II-Störung werden diskutiert (Akiskal u. Benazzi 2005; Angst et al. 2006).

Saisonale Depression. Bei der saisonal abhängigen Depression (SAD) kommt es zu regelmäßig auftretenden depressiven Phasen im Herbst und Winter (»Herbst-Winter-Depression«), die häufig Symptome der atypischen Depression verbunden mit dominierendem Energieverlust zeigen. Die Häufigkeit nimmt mit dem Breitengrad des Wohnortes zu; ca. Dreiviertel der Patienten sind Frauen. Leichter ausgeprägte Formen wurden als subsyndromale Form beschrieben, bei der die depressive Verstimmung geringer ausgeprägt ist (Rosenthal et al. 1984; Kasper 1994; Partonen u. Lönnqvist 1998).

Psychotische Depression. Psychotische Symptome werden nur der »schweren Depression« zugeordnet, sie beinhalten Wahnsymptome, depressiven Stupor und synthyme paranoide Beziehungsideen. Klinische, biologische und therapeutische Faktoren lassen die psychotische Depression als separate Entität gegenüber nichtpsychotischen Depressionen erscheinen (Tyrka et al. 2006).

Altersdepression. Das Erkennen einer Depression im Alter ist schwierig. Symptome einer Depression werden gerne fälschlicherweise als natürliche Folge des Alterungsprozesses angesehen. Psychopathologisch dominieren häufig somatische Symptome und hypochondrische Befürchtungen; die Suizidrate ist erhöht. Die Diagnose einer Altersdepression wird zum einen erschwert durch die zu meist vorliegende Multimorbidität und Polypharmazie (depressiogener Einfluss mancher Pharmaka), zum anderen durch die häufige Komorbidität mit altersassoziierten Hirnerkrankungen (Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson, vaskuläre Demenz). So wird über eine Depressionshäufigkeit von 20–50% bei Demenzen berichtet (Weiner et al. 1994). Für die Depression im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung wurden operationalisierte Kriterien vorgeschlagen (Olin et al. 2002). Diskutiert wird auch, ob Altersdepressionen Prodromi einer Alzheimer-Demenz sein können. Eine zusammenfassende deutsche Übersicht zu Altersdepressionen findet sich bei Radebold et al. (1997).

Bei einer **Dysthymia** liegt eine länger dauernde Depressivität von mindestens 2 Jahren vor, die nicht die Ausprägungsqualität einer depressiven Störung erreicht

(Akiskal 1994; Freeman 1994; Hofmann 2002; Marneros 2004).

Die Diagnosekriterien sind in ► Tab. 55.5 zusammengefasst:

Ausschluss somatogener Depressionen

Zum diagnostischen Basisprogramm depressiver Störungen gehören folgende Untersuchungen und Parameter:

- Exakter Neurostatus, orientierende internistische Untersuchung,
- RR, Herzfrequenz,
- BSG, Blutbild,
- Elektrolyte (Na, Ca²⁺, K), Nüchtern-Blutzucker,
- Leber- und Nierenfunktionsparameter,
- Schilddrüsenparameter (T₃, T₄, TSH-basal),
- Vitamin B₁₂, TPHA (Lues-Reaktionen),
- EEG,
- ggf. CCT/MRT,
- ggf. Dexamethasontest (Verlaufsbeobachtung).

Sie dienen primär zum Ausschluss somatischer Erkrankungen. Die häufigsten und wichtigsten Ursachen für somatogene Depressionen sind in ► Tab. 57.5 wiedergegeben.

Somatogene Depressionen lassen sich in symptomatische und organische Depressionen unterteilen.

Symptomatische Depression. Sie kann als Begleitdepression körperlicher Erkrankungen bzw. als Folge extrazerebraler Erkrankungen (z. B. postoperativ, postinfektiös, endokrine Erkrankungen – z. B. Hypothyreose-, pharmakogen) auftreten.

Organische Depression. Basierend auf strukturellen Veränderungen des Gehirns im Rahmen neurologischer Erkrankungen (Übersichten in Benedetti et al. 2006; Rickards 2006; z. B. Hirninfarkt, Schädel-Hirn-Trauma, Hirntumor, Meningoenzephalitis, pseudobulbär Affekt) kann es zu einer organischen Depression kommen. Besondere Bedeutung hat neben der **Post-stroke-Depression** (Kronenberg et al. 2006) hier die **Depression bei Parkinson** erlangt (Dohmen et al. 2006; Lemke u. Ceballos-Baumann 2002; ► Kap. 57). Für Depressionen bei Älteren im Zusammenhang mit zerebrovaskulärer Morbidität wurde der Begriff »vaskuläre Depression« vorgeschlagen (Alexopoulos et al. 1997). Unterdiagnostiziert sind depressive Verstimmungszustände bei **Epilepsien**. Es lassen sich präiktale, iktale, postiktale, interiktale und »alternative« depressive Verstimmungszustände unterscheiden, am häufigsten scheint die »interiktale dysphorische Störung (IDS)« aufzutreten (polymorphes, intermittierendes klinisches Bild von kurzer Dauer; Übersicht in Rothenhäusler 2006, ► Kap. 57).

Tab. 55.5. Diagnosekriterien Dysthymia nach ICD-10 bzw. DSM-IV-TR

ICD-10	DSM-IV-TR
A. Konstante oder konstant wiederkehrende Depression über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren. Dazwischenliegende Perioden normaler Stimmung dauern selten länger als einige Wochen, hypomanische Episoden kommen nicht vor	A. Depressive Verstimmung, die die meiste Zeit des Tages an mehr als der Hälfte aller Tage, entweder vom Patienten berichtet oder von anderen beobachtet, über einen mindestens 2-jährigen Zeitraum andauert. <i>Beachte:</i> Bei Kindern und Heranwachsenden kann reizbare Verstimmung vorliegen und die Dauer muss mindestens 1 Jahr betragen
B. Keine oder nur sehr wenige der einzelnen depressiven Episoden während eines solchen Zweijahreszeitraums sind so schwer oder dauern so lange an, dass sie die Kriterien für eine rezidivierende leichte depressive Störung (F33.0) erfüllen	B. Während der depressiven Verstimmung bestehen mindestens 2 der folgenden Symptome: (1) Appetitlosigkeit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen, (2) Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis, (3) Energiemangel oder Erschöpfung, (4) geringes Selbstwertgefühl, (5) Konzentrationsstörungen oder Entscheidungserschweris, (6) Gefühl der Hoffnungslosigkeit
C. Wenigstens während einiger Perioden der Depression sollten mindestens 3 der folgenden Symptome vorliegen: 1. Verminderter Antrieb oder Aktivität 2. Schlaflosigkeit 3. Verlust des Selbstvertrauens 4. Konzentrationsschwierigkeiten 5. Neigung zum Weinen 6. Verlust des Interesses oder der Freude an Sexualität oder anderen angenehmen Aktivitäten 7. Gefühl von Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung 8. Erkennbares Unvermögen mit den Routineanforderungen des täglichen Lebens fertig zu werden 9. Pessimismus im Hinblick auf die Zukunft oder Grübeln über die Vergangenheit 10. Sozialer Rückzug 11. Verminderte Gesprächigkeit	C. In der betreffenden Zweijahresperiode (1 Jahr bei Kindern und Heranwachsenden) gab es keinen Zeitraum von mehr als 2 Monaten ohne Symptome wie unter A und B beschrieben
	D. In den ersten 2 Jahren der Störung (1 Jahr bei Kindern und Heranwachsenden) bestand keine Episode einer »Major Depression«, d. h. das Störungsbild wird nicht besser durch eine chronische oder teilremittierte Major Depression erklärt
	E. Zu keinem Zeitpunkt ist eine manische Episode, eine gemischte Episode, oder eine hypomane Episode aufgetreten und die Kriterien für eine zylothyme Störung waren niemals erfüllt
	F. Die Störung tritt nicht ausschließlich im Verlauf einer chronischen psychotischen Störung wie Schizophrenie oder wahnhaftige Störung auf
	G. Die Symptome gehen nicht auf die direkte Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hypothyreose) zurück
	H. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
<i>Beachte:</i> Wenn gewünscht, kann ein früher (in der Adoleszenz oder in den 20ern) oder ein später Beginn (meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, im Anschluss an eine affektive Episode) näher gekennzeichnet werden	Bestimme, ob: mit frühem Beginn: Beginn der Störung vor Vollendung des 21. Lebensjahres; mit spätem Beginn: Beginn der Störung im Alter von 21 Jahren oder später

! Die körperliche Untersuchung und die Erhebung pathologischer Organbefunde dient einerseits zur Erfassung möglicherweise bestehender körperlicher Ursachen der Depression; andererseits kann eine Depression auch die pathologische Reaktion auf schwere organische Krankheiten sein.

55.4.3 Psychiatrische Differenzialdiagnosen

Hier ist zunächst an das Vorliegen einer **bipolaren affektiven Störung** zu denken, bei Vorliegen psychotischer Symptome (Wahn, Halluzinationen, Stupor) muss differenzialdiagnostisch außerdem das Vorliegen einer **schizoaffektiven** oder **schizophrenen Psychose** erwogen werden. Depressive Symptome sind im Vorfeld, zu Beginn und in allen Stadien der Schizophrenie zu finden, wie z. B. die Mannheimer ABC-Studie aufzeigte (Prodromalstadium, akute Episode, »postpsychotische Depression«, Depression im Intervall und im Langzeitverlauf (Häfner et al. 2005; An der Heiden et al. 2005)). Sie können als kosyndromal oder komorbid angesehen werden, von klinischer Relevanz ist, dass sie mit einem höheren Suizidrisiko bzw. einem ungünstigeren Erkrankungsverlauf assoziiert sind (Möller 2005 a). Die als psychomotorische Erkrankung charakterisierbare Katatonie kann als Zwischenstellung zwischen Depression und Schizophrenie angesehen werden.

Inbesondere bei **Altersdepressionen**, die mit ausgeprägten kognitiven Störungen einhergehen, kann die Differenzialdiagnose zu einer beginnenden **Demenz** (sog. depressive Pseudodemenz) schwierig sein (Tab. 55.6). Für das Vorliegen einer Demenz sprechen neben den genannten klinischen Punkten erhöhte Tau- und MAO-B-Konzentrationen und erniedrigte Azetylcholinpiegel im Liquor, eine Verlangsamung der α -Grundaktivität bzw. Zunahme der relativen θ -Aktivität im EEG, eine Hippokampusatrophie in der MRT sowie ein deutlich reduziertes kognitives Tempo, ein MMST-Score <23 und das Fehlen eines Lerngewinns bei Wiederholung in der neuropsychologischen Testung (Kap. 44, Übersicht in Hegerl et al. 2001). Wie in Kap. 55.5 (Abb. 55.9) ausgeführt, ist allerdings das (nicht seltene) Problem der Komorbidität von Depression und Demenz zu beachten.

Anpassungsstörung, Belastungsstörung, pathologische Trauer. Neben dem gemischten Vorkommen von Angst und Depression (»anxiety depression«) kann die Abgrenzung zu einer depressiven Anpassungsstörung (depressive Verstimmung im Zusammenhang mit lebensgeschichtlichen Ereignissen), zu einer posttraumatischen Belastungsstörung oder zu pathologischer Trauer schwierig sein. Letztere wird bei ca. 10–20% aller Hinterbliebenen angegeben, zu den Merkmalen zählen u. a. Nicht-

Tab. 55.6. Differenzialdiagnose Depression – Demenz. Abgrenzung zwischen Morbus Alzheimer mit Verstimmung und Depression mit kognitiven Störungen

Merkmal	Morbus Alzheimer	Depression
Schweregrad der kognitiven Störung:	Alle Grade	Leicht
Beginn:	Schleichend	Relativ plötzlich
Dauer:	Über 6 Monate	Meist unter 6 Monaten
Beschwerdeschilderung:	Bagatellisierend	Aggravierend
Affektive Befundschwankung:	Ausgeprägt	Gering
Befindlichkeitsverlauf:	Leistungstief am Abend	Stimmungstief am Morgen
Orientierungsstörungen:	Ja, jedoch anfangs nicht	Nein
Alltagskompetenz:	Eingeschränkt	Erhalten
Störungen von Sprache, Praxis und Visuokonstruktion:	Ja	Nein

wahrhaben-wollen des Todes, Wut und Verbitterung über den Tod und wiederkehrende Anfälle von schmerzvoll erlebten Emotionen (Shear et al. 2005). Zu den differenzialdiagnostisch wegweisenden Krankheitszeichen zählen u. a. starrer Affekt, Gefühl der Gefühllosigkeit, Schuldgefühle, depressiver Wahn sowie genetische Belastung und frühere depressive Episoden.

Depressive Persönlichkeitsstörung. Vor allem im Rahmen der vermehrten Beachtung chronisch verlaufender und leichterer Depressionsformen gewann die depressive Persönlichkeitsstörung neuerdings (wieder) an Bedeutung. Diese ist durch persistierende negative, pessimistische Vor- und Einstellungen charakterisiert (Kap. 68), jüngst wurde eine psychometrische Validierung des Diagnostischen Interviews für die Depressive Persönlichkeit (DID) vorgelegt (Victor et al. 2006).

Alkoholabhängigkeit. Erhebliche Probleme kann die diagnostische Zuordnung »Alkoholabhängigkeit und Depression« bereiten. Es wurden bei Alkoholabhängigen sehr unterschiedliche Prävalenzraten depressiver Syndrome – zumeist 30–60% (primär depressive Syndrome bei 2–12%, sekundär depressive Syndrome bei 12–51%) – berichtet (Übersicht in Soyka et al. 1996; Kap. 49).

Somatoforme Störungen. Die häufige Koexistenz von depressiven (sowie ängstlichen) und somatischen Symptomen illustriert ein diagnostisches Übergangsfeld, das jüngst v. a. anhand der Schmerzsymptomatik verdeutlicht wurde (Henningsen u. Löwe 2006, Laux 2005). Bär et

al. (2006) konnten zeigen, dass bei Somatisierungsstörungen die Schmerzschwelle im Gegensatz zur Messung bei Depressiven erniedrigt ist.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) bei Erwachsenen. Ein Teil der als »Dysphorie, Dysthymie oder atypische Depression« diagnostizierten Patienten leidet an einem nichterkannten ADHS und wird z. B. mit bei dieser Störung wirkungslosen SSRI behandelt.

55.5 Verlauf, Prognose und Komorbidität

Die Dauer unbehandelter depressiver Episoden beträgt durchschnittlich 3–12 Monate (Spijker et al. 2002), Üstün u. Kessler (2002) geben eine Durchschnittsdauer von 22,6 Wochen an. Depressive Episoden im höheren Lebensalter dauern häufig länger und weisen eine größere Tendenz zur Chronifizierung auf (Alexopoulos et al. 1996; Cole u. Bellavance 1997). Die Länge des Intervalls zwischen 2 Phasen verkürzt sich mit zunehmender Phasenfrequenz. Die Zyklusdauer (Zeitspanne zwischen Beginn einer Phase und Beginn der nächstfolgenden Phase) beträgt bei unipolaren Depressionen initial 4–5 Jahre (Zis u. Goodwin 1979; Angst 1980; Laux 1986).

Die Verlaufparameter sind in **Abb. 55.9 a,b** schematisch dargestellt. Von einer Arbeitsgruppe um Kupfer und Rush (Kupfer et al. 1992) wurde ein Schema für den Verlauf einer Depression im Sinne eines Modells in Bezug zur medikamentösen Therapie erarbeitet (**Abb. 55.9c**).

Von einem Rückfall wird gesprochen, wenn mehrere Symptome als Syndrom auftreten und dies innerhalb der gleichen Krankheitsphase, also innerhalb von 4–6 Monaten nach Erreichen der Remission, der Fall ist. Eine neuerlich auftretende depressive Episode nach vorheriger längerdauernder Remission wird als Wiedererkrankung bezeichnet.

! Als Remission gilt eine vollständige Wiederherstellung auf das prämorbide Niveau, eine Genesung wird nach einer etwa 6monatigen Symptomfreiheit angenommen. Die Remission wird üblicherweise als ein HAMD-Score <7, ein MADRS-Score <4 definiert.

Ungefähr 60% der Patienten remittierten nach 6 Monaten, etwa 70% nach 1 Jahr, 80% nach 2 Jahren (Piccinelli u. Wilkinson 1994; Ramana et al. 1995; Keller et al. 1992; Spijker et al. 2002). Vor allem bei stationär behandelten Patienten wird das prämorbide Funktionsniveau und eine Remission offenbar nur relativ selten erreicht, was eine hohe Relevanz für die Prognose besitzt (Möller u. Bottlender 2006).

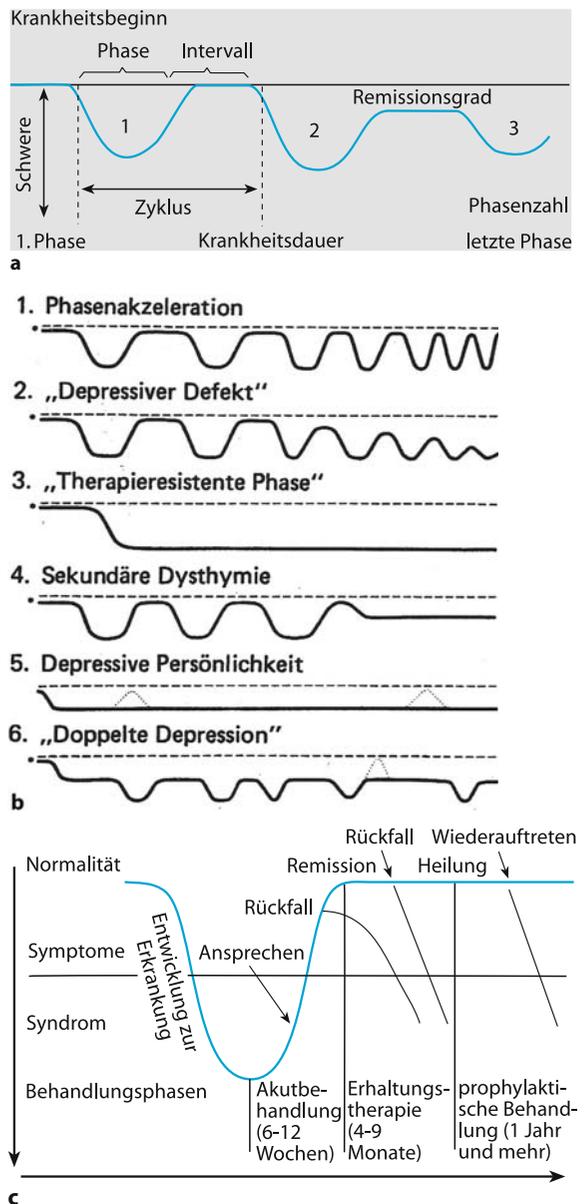


Abb. 55.9a–c. Verlauf depressiver Episoden. **a** Verlaufparameter von unipolaren Depressionen. (Nach Laux 1986). **b** Typisierung chronischer Depressionen. (Nach Laux 1986). **c** Schematisierte Darstellung des Verlaufs einer depressiven Störung unter Behandlung. (Nach Kupfer et al. 1992)

! Depressionen nehmen typischerweise einen rezidivierenden, episodischen Verlauf mit großer interindividueller Variabilität. 50–60% erleben eine zweite Episode, nach 3 Episoden besteht eine 90%ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten weiterer Episoden (Kupfer 1991). Binnen 5 Jahren erleiden ca. 60%, binnen 10 Jahren ca. 80% ein Rezidiv (Maj et al. 1992; Kennedy et al. 2004).

In der prospektiven Zürich-Studie über 25 Jahre erlitten von 186 Patienten mit Major Depression 89% ein Rezidiv (Angst et al. 1996), eine dänische 25-Jahre-Katamnese er-

brachte eine Wiederaufnahmerate von 55% (Kessing et al. 1998). Ambulante Versorgungsdaten sprechen für einen günstigeren Verlauf (van Weel-Baumgarten et al. 2000), allerdings weisen die Patienten in Verlaufsstudien minore und dysthyme Depressionssymptome mit signifikanter psychosozialer Beeinträchtigung in über der Hälfte der Beobachtungszeit auf (Judd et al. 1998).

Etwa 25% gehen in eine »Doppeldepression« über, je nach Erkrankungsbeginn bzw. Katamnesedauer nehmen 5–25% einen bipolaren Verlauf (► Kap. 56).

Der Langzeitverlauf von **Dysthymien** ist protrahiert und durch ein hohes Rückfallrisiko (>70%) gekennzeichnet (Klein et al. 2006).

Chronifizierung

Bei 15–30% der Patienten nimmt die Krankheit einen chronischen Verlauf (Angst 1980; Laux 1986; Keller et al. 1992).

Als Risikofaktoren für Chronifizierung wurden u. a. eine über 2 Jahre dauernde Episodendauer, fehlende Remission innerhalb von 5 Jahren sowie ein GAS-(Global Assessment Scale-)Score von unter 61 beschrieben (Angst et al. 1996). Signifikant häufiger wurde noncompliantes Verhalten bezüglich Psychopharmakotherapie sowie Psychotherapie dokumentiert (Hübner-Liebermann et al. 2001).

Psychosoziale Folgen

Die aus der Depression resultierende Behinderung steigt mit der Anzahl der Episoden und beinhaltet zunehmende Arbeitsunfähigkeit sowie eine Abnahme der Lebensqualität. Bemerkenswert ist, dass die Arbeitsfähigkeit erst deutlich später als die Symptomremission wiedererlangt wird (Ostler et al. 2001). Hinsichtlich der psychosozialen Konsequenzen muss konstatiert werden, dass Patienten auch noch 2 Jahre nach Remission deutliche Defizite hinsichtlich Partnerschaft, Sexualleben, Freizeitverhalten und globaler Lebenszufriedenheit aufweisen (Coryell et al. 1993).

In US-amerikanischen Studien zeigte sich eine »soziale Anpassung« erst nach 6- bis 8-monatiger Behandlung (Mintz et al. 1992). Eine neuere 3-Jahres-Longitudinalstudie zur Arbeitsfähigkeit zeigte, dass Depressionen gravierendere Einschränkungen als rheumatische Erkrankungen auch bei symptomatischer Besserung nach sich ziehen (Adler et al. 2006). Hieraus wird die immense sozioökonomische Bedeutung depressiver Erkrankungen deutlich.

Suizidrisiko

! Eine entscheidende Variable für die Prognose der Erkrankung stellt das Suizidrisiko dar. Dieses nimmt mit dem Vorliegen sozialer Isolierung zu und ist zu Beginn und am Ende einer depressiven Episode am größten.

Mehr als ein Drittel der Suizide werden innerhalb von 6 Monaten nach stationärer Behandlung (im Rahmen eines Rezidivs) unternommen. Bis zu 15% der Patienten

mit schweren depressiven Störungen, die deswegen mindestens einmal stationär behandelt wurden, sterben durch Suizid (Guze u. Robins 1970; Harris u. Barraclough 1997; Angst et al. 1999; O’Leary et al. 2001).

Als klinische Prädiktoren für Suizidversuche wurden hohe Pessimismus- und Impulsivitätswerte, subjektiv schwer erlebte Depression und Vorgeschichte mit Suizidversuchen identifiziert (Quendo et al. 2004), bei stationär behandelten Patienten Suizid Tendenzen bei Aufnahme sowie frühere Suizidversuche (Wittchen u. von Zerssen 1988; Krupinski et al. 1998; ► Kap. 78).

Prognose, Rückfallprädiktoren

Als Rückfallprädiktoren wurden beschrieben:

- »Umweltstress« (Life events),
- mangelnde soziale Unterstützung,
- die Zahl früherer Episoden,
- die Episodendauer
- das Vorliegen einer neurotischen Persönlichkeitsstruktur,
- Komorbidität (gleichzeitig Substanzmissbrauch, Persönlichkeits-, Angststörung),
- Depressionen bei Verwandten 1. Grades,
- Frühes (<20 Jahre) oder spätes (>50 Jahre) Erkrankungsalter,
- Residualsymptome/unvollständige Remission.

Vor allem der Zahl früherer Episoden und Residualsymptomen kommt Bedeutung für das Rückfallrisiko zu (Paykel et al. 1995; Pintor et al. 2004; Bockting et al. 2006). Ziel der Depressionsbehandlung muss deshalb das Erreichen einer Remission sein. Auch eine persistierende sog. Subthreshold-Depression bzw. eine Minor Depression erhöhen das Risiko für Rückfälle bzw. die Entwicklung einer Major Depression (Rowe u. Rapaport 2006; Fogel et al. 2006). Eine Schmerzsymptomatik scheint prädiktiv für ungünstigere Prognose bzw. verlängerte Zeit bis zu Remission zu sein (Karp et al. 2005).

Fiedler et al. (1998) beschrieben, dass die Langzeitverläufe depressiver Erkrankungen offenbar in erheblichem Maße von der Qualität der ehelichen bzw. partnerschaftlichen Beziehung abhängig sind. Demnach ist ein »expressed emotion« (EE) auch im Bereich depressiver Störungen rückfallbedeutsam. Im Selbstrating waren die »Ehezufriedenheit« der Patienten und die von ihnen »wahrgenommene Kritik« durch den Partner rückfallprädiktiv, außerdem eine Diskrepanz beider Partner hinsichtlich der Einschätzung ihrer Ehezufriedenheit (Fiedler et al. 1998).

Eine prospektive Studie an stationären depressiven Patienten konnte allerdings keinen Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und der Prognose finden: Life events, soziale Unterstützung und eheliche Beziehung waren unabhängig vom Verlauf und von der Prognose schwerer Depressionen (Paykel et al. 1996).

Die Datenlage bezüglich biologischer Prädiktoren erlaubt bislang keine Rückschlüsse. In einer britischen 3-Jahres-Verlaufsstudie konnten als Prädiktoren für eine ungünstige Prognose bei Altersdepressionen ein pathologischer Lipidstatus, ein höherer Haschinsky-Score und ein pathologischer Gedächtnistest eruiert werden (Baldwin et al. 2006).

! **Das Rückfallrisiko wird durch eine konsequente Antidepressivabehandlung um 50–70% reduziert (Übersicht in Geddes et al. 2003).**

Komorbidität

Depressive Patienten haben ein erhöhtes Risiko für verschiedene somatische Erkrankungen (Ormel et al. 1999; Tiemeier et al. 2004; Baumeister et al. 2004), zwischen Depressionen und körperlichen Erkrankungen besteht eine hohe Komorbidität (► Kap. 55.1). Vor allem **neurologische Erkrankungen** wie Parkinson, Schlaganfall, Morbus Huntington und Epilepsie sind mit Depressionen assoziiert (Übersicht in Kanner 2005; ► Kap. 57).

Schizophrenie. Die Prävalenzen komorbider Depression bei Patienten mit Schizophrenie liegen zwischen 20 und 75% (die Spannweite resultiert aus differenzialdiagnostischen Abgrenzungsproblemen), die häufigste Form stellt die postpsychotische Depression dar (Baynes et al. 2000).

Alkoholabhängigkeit. Hohe Komorbidität besteht auch mit substanzassoziierten Störungen, insbesondere Alkoholabhängigkeit (Übersicht in Soyka u. Lieb 2004, ► Kap. 49). Bei Alkoholabhängigen mit Depressionskomorbidität besteht ein doppeltes Risiko, nach einer Entziehungskur den Alkoholkonsum wieder aufzunehmen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Suchtklinik Antidepressiva einnahmen, hatten eine geringere Rezidivrate (Greenfield et al. 1998). Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte erhöhte das Risiko für eine Major Depression um mehr als das 4-fache (Hasin u. Grant 2002).

Koronare Herzerkrankung. Neuere Studien zeigen, dass depressive Erkrankungen einen eigenständigen Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung darstellen (Wulsin u. Singal 2003). Etwa ein Viertel aller Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen leidet gleichzeitig an Depressionen, die das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöhen (Übersichten in Heflinger et al. 2002; Fenton u. Stover 2006). Eine Post-hoc Analyse der ENRICH-D-Studie kam zu dem Ergebnis, dass die kardiale Mortalität nach Herzinfarkt durch Antidepressivatherapie reduziert werden kann (Taylor et al. 2005, ► Kap. 57).

Depression und Angst. Mit die höchste Komorbidität dürfte für Depressionen und Angstsyndrome bestehen: Fawcett u. Kravitz (1983) geben für Major Depression und zumin-

dest mäßiggradig ausgeprägtes Angstsyndrom einen Prozentsatz von 65 an. Depression mit begleitender Angst ist offenbar mit einem eher chronischen Verlauf, ungünstigerem Verlauf und einer höheren Inzidenz von Suiziden verknüpft (Fawcett et al. 1990; Clayton et al. 1991).

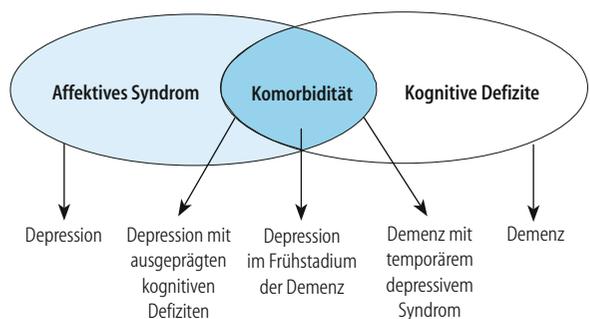
Felduntersuchungen zeigen eine hohe Komorbidität mit Angststörungen und Substanzmissbrauch (Kessler et al. 2005).

Persönlichkeitsstörungen bzw. Neurotizismus finden sich bei Depressiven ebenfalls gehäuft (Corruble et al. 1996; Mulder et al. 2003), ihre Relevanz für Behandlung und Outcome sind bislang ungenügend untersucht (Übersicht in Rosenbluth et al. 2005).

Depression und Demenz. Je nach untersuchtem Kollektiv findet sich eine relativ häufige Prävalenz von Depression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (20–50%). Neuere Studien (z. B. Dänisches Nationalregister) sprechen dafür, dass Patienten mit Depressionsanamnese ein erhöhtes Risiko – etwa um den Faktor 2 erhöht – für eine spätere Demenz aufweisen (Wilson 2002; Ownby et al. 2006; Kessing u. Nilsson 2003; ■ Abb. 55.10).

Fazit

Insgesamt weisen Verlaufsuntersuchungen der letzten Jahre darauf hin, dass die Prognose depressiver Erkrankungen weniger günstig ist als lange Zeit angenommen. Sie sind gravierende Erkrankungen mit einer hohen Rezidivrate (höchstes Rezidivrisiko in den ersten 2 Jahren). Etwa 15–30% nehmen einen chronischen Verlauf, ca. 15% der schwer erkrankten Patienten sterben durch Suizid. Da trotz umfangreicher Aufklärungs- und Fortbildungsbemühungen die Mehrzahl depressiver Erkrankungen nach wie vor nicht oder nicht adäquat behandelt wird, muss die Verbesserung dieser Situation der Ansatz sein, um die Prognose dieser häufigen Erkrankung zu verbessern. Neue (primärärztliche) Versorgungsmodelle wie das Chronic-care-Modell mittels Disease- oder Case-Management könnten hierzu beitragen.



■ **Abb. 55.10.** Komorbidität von Depression und Demenz

55.6 Therapie

55.6.1 Grundlagen

Grundlage der Depressionsbehandlung ist das **verständnisvolle, stützende ärztliche Gespräch** (»supportive Psychotherapie«) mit Erstellung eines Gesamtbehandlungsplanes. Der Schwerpunkt der Therapiemaßnahmen orientiert sich zum einen am klinischen Bild, zum anderen an der vermuteten Krankheitsursache.

Je nach dem ätiologischen Schwerpunkt der Störung bzw. der Subgruppe (z. B. Major oder Minor Depression oder Dysthymie) stehen entweder die (alleinige) Therapie mit **Antidepressiva** oder die störungsspezifische **Psychotherapie** oder andere Therapieformen im Vordergrund. Eine Übersicht zur Depressionsbehandlung gibt

■ Abb. 55.11 wieder.

Die Behandlungsstrategie gliedert sich in:

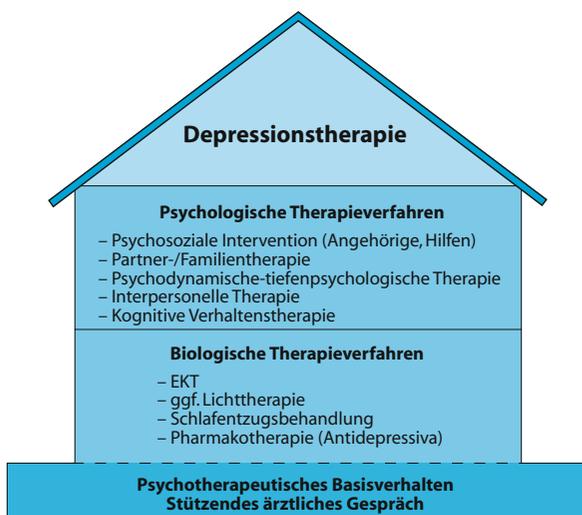
- Akutbehandlung,
- Langzeittherapie,
 - Erhaltungstherapie (6–18 Monate),
 - Rezidivprophylaxe (Rückfallverhütung; jahre- bis lebenslang).

Abklärung vor Behandlungseinleitung. Initial steht die Frage im Vordergrund, ob eine ambulante oder stationäre Behandlung erfolgen kann oder muss.

! **Von zentraler Bedeutung ist die Abschätzung der Suizidalität** (► Kap. 78).

Durch körperlich-neurologische Untersuchung und Diagnostik sowie gezielte Anamnese müssen mögliche organische Ursachen sowie depressiogene Faktoren wie Pharmaka, Drogen, Alkoholabusus eruiert werden.

Sodann erfolgt eine **Abschätzung des Schweregrades der Depression**. Leichtgradige depressive Episoden und



■ Abb. 55.11. Übersicht Depressionsbehandlung

Verstimmungszustände können durch verständnisvoll-geduldige Zuwendung (»supportive Psychotherapie«) aufgefangen werden. Ausgeprägte Depressionen machen spezifische Therapiemaßnahmen erforderlich.

Im Zentrum der **biologischen Behandlungsverfahren** (unter Praxisbedingungen sämtlicher Therapieverfahren) steht heute die Behandlung mit Antidepressiva (Übersichten in Riederer et al. 2002; Schatzberg u. Nemeroff 2004).

Complianceprobleme. In Anbetracht der relativ hohen Noncompliance rate (Lin et al. 1995; Übersicht in Breen u. Thornhill 1998) muss der Patient von der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie überzeugt werden. Gerade in Deutschland bestehen gegenüber Psychopharmaka ausgeprägte Ressentiments und Vorurteile, verbunden mit einem erschreckend niedrigen Wissensstand (Benkert et al. 1995; Angermeyer et al. 1993; Hillert et al. 1995). Die Akzeptanz einer medikamentösen Behandlung kann bei nicht wenigen Patienten deshalb eine zeitaufwändige Überzeugungsarbeit erfordern; bei manchen Patienten ist ein Nachgeben hinsichtlich ihrer Präferenz für pflanzliche Medikation (initial) nicht zu vermeiden.

55.6.2 Psychopharmakotherapie

Antidepressiva: Substanzklassen, Einteilung und Klassifikation

Die Einteilung der 27 verschiedenen derzeit in Deutschland zugelassenen Antidepressiva kann v. a. nach chemischer Strukturzugehörigkeit, neurobiochemischer und pharmakologischer (Haupt-)Wirkung sowie nach klinisch-praktischen Gesichtspunkten erfolgen (■ Tab. 55.7–55.8, ■ Abb. 55.12).

Detaillierte biochemische Rezeptorprofile, Wirkmechanismen, Wirkprofile und die Sedierungspotenz sind in ► Kap. 26.4.1 in ■ Abb. 26.11 und den ■ Tab. 26.8, 26.11, 12, 13, 15 sowie in ► Kap. 57 in ■ Tab. 57.8 dargestellt, eine Zusammenfassung der Substanzen findet sich im Anhang S. 1415.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin oder Nortriptylin haben sich bei der Behandlung von Depressionen seit vielen Jahren bewährt und erwiesen sich bei ca. 70% der Patienten in kontrollierten Studien als wirksam (Übersichten in Morris u. Beck 1974; Bielski u. Friedel 1976; Laux 2002). Die Dosierung erfolgt in der Regel einschleichend (initial 50–75 mg/Tag), bei schwereren depressiven Episoden sind auch ambulant nicht selten Tagesdosen von 150 mg erforderlich. Die empfohlenen Plasmakonzentrationsbereiche sind im Anhang S. 1415 wiedergegeben, gut belegt ist das »therapeutische Fenster« für Nortriptylin (Åsberg et al. 1971).

Tab. 55.7. Pharmakologische Einteilung von Antidepressiva

Monoaktive Substanzen			Dual wirksame Substanzen			
MAO-Hemmer	SSRI	SNRI	TZA	NaSSA	SSNRI	SNDRI
<ul style="list-style-type: none"> - Tranylcypromin - Moclobemid 	<ul style="list-style-type: none"> - Citalopram - Escitalopram - Fluoxetin - Fluvoxamin - Paroxetin - Sertralin 	<ul style="list-style-type: none"> - Reboxetin - Maprotilin 	<ul style="list-style-type: none"> - Amitriptylin - Clomipramin - Imipramin - Doxepin 	<ul style="list-style-type: none"> - Mirtazapin 	<ul style="list-style-type: none"> - Venlafaxin - Duloxetin 	<ul style="list-style-type: none"> - Bupropion
→ Monoaminoxidasehemmung	→ 5-HT-Wiederaufnahmehemmung	→ NA-Wiederaufnahmehemmung	→ NA- und 5-HT-Wiederaufnahmehemmung	→ NA- und spezifische 5-HT-Rezeptorblockade	→ NA- und 5-HT-Wiederaufnahmehemmung	→ DA- und NA-Wiederaufnahmehemmung

Tab. 55.8. Klinisch-praktische Einteilung der Antidepressiva

Nichtsedierend (aktivierend)	Sedierend (dämpfend)
<p><i>MAO-Hemmer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Tranylcypromin (Jatrosom N) — Moclobemid (Aurorix u. a.) 	
<p><i>Trizyklische Antidepressiva</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Desipramin (Petylyl) — Nortriptylin (Nortrilen) — Clomipramin (Anafranil u. a.) — Imipramin (Tofranil u. a.) 	<p><i>Tri-/tetrazyklische Antidepressiva</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Maprotilin (Ludiomil u. a.) — Mianserin (Tolvil u. a.) — Amitriptylin (Saroten u. a.) — Amitriptylinoxid (Equilibrin u. a.) — Doxepin (Aponal u. a.) — Trimipramin (Stangyl u. a.) — Trazodon (Thombran u. a.)
<p>Selektive Antidepressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> — Viloxazin (Vivalan) — Sulpirid (Dogmatil u. a.) 	<p>Selektive Antidepressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> — Mirtazapin (Remergil u. a.)
<p><i>SSRI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Citalopram (Cipramil u. a.) — Escitalopram (Cipralext) — Fluoxetin (Fluctin u. a.) — Fluvoxamin (Fevarin u. a.) — Paroxetin (Seroxat u. a.) — Sertralin (Zoloft u. a.) 	
<ul style="list-style-type: none"> — Reboxetin (Edronax, Solvex) — Duloxetin (Cymbalta) — Venlafaxin (Trevilor) — Bupropion (Elontril) 	

Tetrazyklische und chemische andersartige Antidepressiva

Hierzu zählen die Präparate Maprotilin, Mianserin (chemisch auch Mirtazapin), Trazodon und Viloxazin. Maprotilin kann sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Nebenwirkungsprofil als trizyklikumähnlich charakterisiert werden; für die anderen genannten Substanzen konnten in kontrollierten Studien sowie in einer Metaanalyse

Wirksamkeitsdifferenzen im Vergleich zu den »klassischen Standardtrizyklika« aufgezeigt werden (Moises et al. 1981; Möller et al. 1994). Als vorteilhaft können für Mianserin das Fehlen anticholinergischer Nebenwirkungen, für Viloxazin die Nichtsenkung der Krampfschwelle angesehen werden.

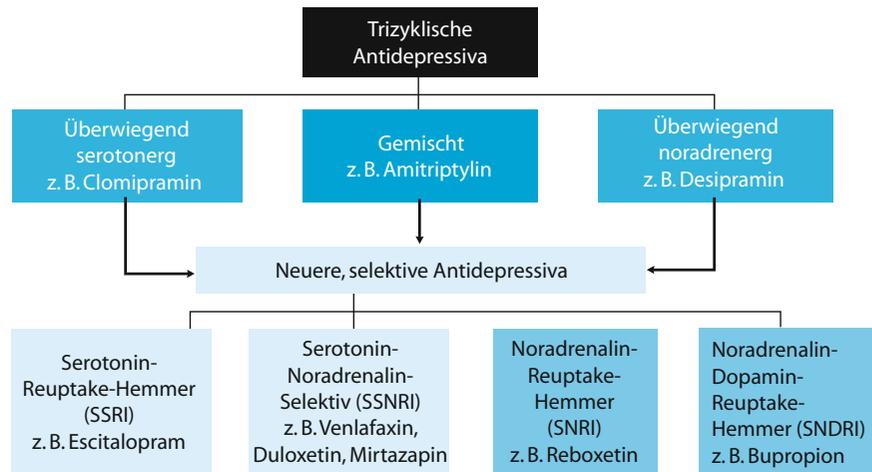
Serotoninselektive Antidepressiva

In vielen Ländern haben sich inzwischen serotoninselektive Antidepressiva als Standardantidepressiva etabliert. In Deutschland sind derzeit 5 serotoninselektive Rückaufnahmehemmer (SSRI) verfügbar. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit sind diese Substanzen basierend auf Tagesdosen von 10 mg Escitalopram/20 mg Fluoxetin/20 mg Paroxetin/20 mg Citalopram/50 mg Sertralin/150 mg Fluvoxamin vergleichbar (Übersichten in Preskorn 1996; Kasper et al. 2002), wobei höhere Dosen in der Regel nicht zu einer erhöhten Wirksamkeit führen. Die einfache Verordnung (1 Tablette/Tag) impliziert, dass die in der ambulanten Praxis nicht seltene Unterdosierung von Antidepressiva bei diesen Substanzen wegfällt. Verschiedene Untersuchungen konnten belegen, dass SSRI in 60–90% der Fälle adäquat dosiert verordnet wurden, während dies bei Trizyklika nur in 8–46% der Fälle war (Donoghue u. Tylee 1996). Auch wurde eine höhere Compliance beschrieben.

Noradrenalin- und serotoninselektive Antidepressiva

Zu den neueren Antidepressiva zählen **noradrenalin- und serotoninselektive Antidepressiva (SSNRI/NaSSA)** sowie ein **noradrenalinselektives Antidepressivum (SNRI oder NARI)**. Zu den erstgenannten gehören Duloxetin, Venlafaxin und Mirtazapin, zu letzterem Reboxetin. Für die sog. dualen Antidepressiva Duloxetin, Venlafaxin und Mirtazapin liegen Studien und Metaanalysen einer möglicherweise überlegenen Wirksamkeit gegenüber SSRI vor (s. unten), für Venlafaxin wird eine Wirkungsäquivalenz mit Trizyklika bei möglicherweise rascherem Wirkungseintritt (allerdings unter hoher Dosierung) angenommen.

■ **Abb. 55.12.** Selektivität von Antidepressiva



Das noradrenalinselektive Reboxetin wirkt deutlich aktivierend und zeigte – ähnlich wie Mirtazapin – gute Wirksamkeit auch bei schweren Depressionen (Messer u. Schmauß 2005).

MAO-Hemmer

Eine Sonderstellung unter den Antidepressiva nehmen bislang die Monoaminooxidasehemmer (MAOH) ein (Übersichten in Laux et al. 1995, 2002; Volz et al. 1996). Verfügbar sind der irreversible, nichtselektive MAO-Hemmer Tranylcypromin (Übersichten in Frieling u. Bleich 2006, Laux u. Ulrich 2006) sowie der reversible MAO-A-Hemmer (RIMA) Moclobemid. MAOH wird eine besondere Wirksamkeit bei sog. atypischen Depressionen attestiert, Tranylcypromin wird v. a. bei sog. therapieresistenten Depressionen eingesetzt (s. unten).

Phytopharmaka (Pflanzliche Präparate)

Bei leicht- bis mittelgradigen Depressionen kann – insbesondere wenn beim Patienten eine entsprechende Attitüde und Präferenz besteht – ein Behandlungsversuch mit einem Johanniskrautpräparat (Hypericumextrakt) gemacht werden.

Kontrollierte Untersuchungen der letzten Jahre an ambulanten Patienten belegen die Wirksamkeit für einige Hypericum-perforatum-Extrakte u. a. versus Citalopram, Paroxetin und Sertralin (Gastpar u. Zeller 2005; Szegedi et al. 2005; Gastpar et al. 2006). Negative Studien liegen z. B. von Bjerkenstedt et al. (2005), eine neuere eingeschränkt positive Metaanalyse von Linde et al. (2005) vor.

Klinisch-praktisch ist darauf hinzuweisen, dass bei vielen Präparaten eine nicht ausreichende Dosierung (mindestens 900 mg Extrakt/Tag!) erfolgt, auch erfolgt die Zulassung nicht nach den gleichen strengen Regeln wie bei synthetischen Psychopharmaka.

Neuerdings konnte gezeigt werden, dass der Hyperforinanteil des Johanniskrautextraktes für die Wirkung entscheidend ist. Diese beinhaltet eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA

und L-Glutamat (Müller 2003). Studien zur Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe liegen bislang nicht vor.

Atypische Antidepressiva

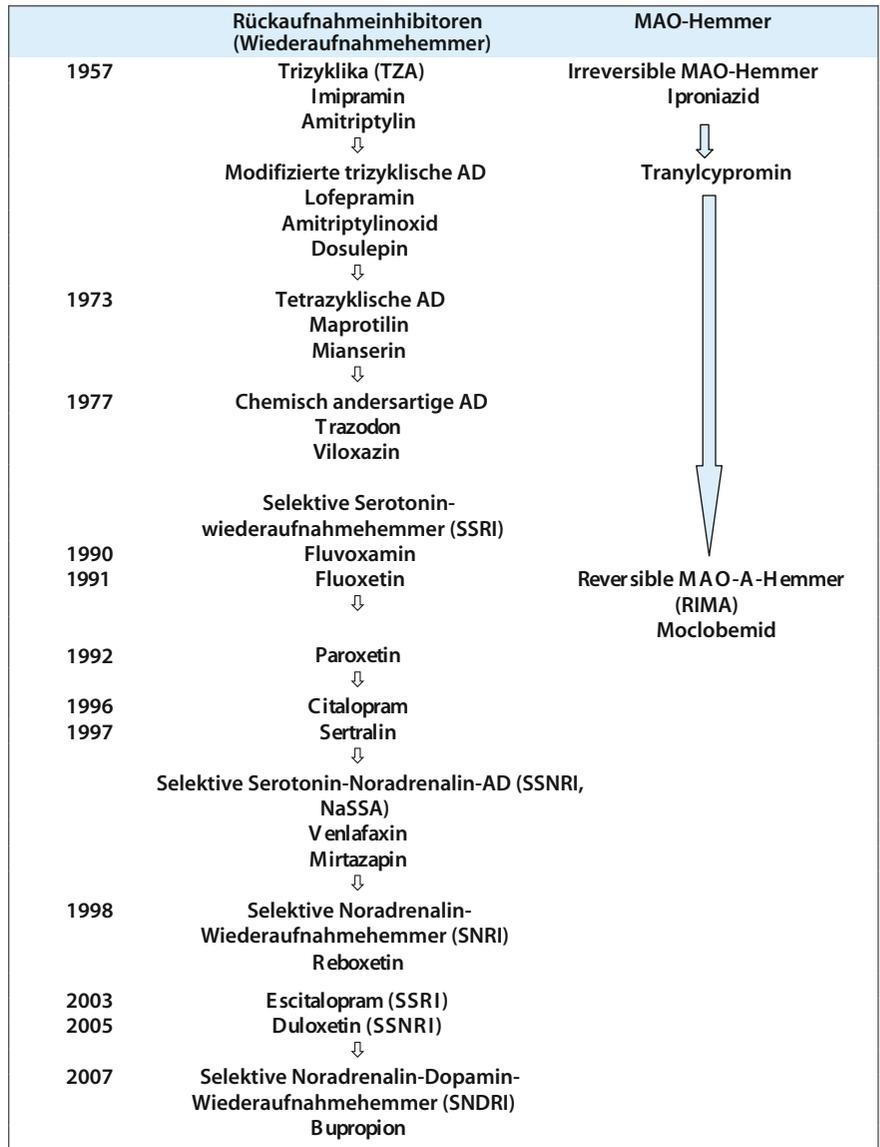
Hierzu zählt das auch als Hypnotikum eingesetzte, sedierende Trizyklikum Trimipramin, das keine Effekte auf die noradrenerge oder serotonerge Neurotransmission besitzt. Sulpirid wirkt niedrig dosiert (50–150 mg/Tag) dopaminerg und wird als »Second-line-Antidepressivum« eingesetzt, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war (Rüther et al. 1999). Für Amisulprid liegen v. a. französische kontrollierte positive Studien, insbesondere bei Dysthymie vor (Lecrubier et al. 1997, Cassano u. Jori 2002). Dopaminerge Effekte dürften für die antidepressiven Wirkung dieser Substanzen ähnlich wie bei Dopaminagonisten verantwortlich sein (Lemke 2007).

■ **Abb. 55.13** stellt eine historische Synopsis der Entwicklung antidepressiver Wirksubstanzen übersichtlich dar.

Neuzulassungen und -entwicklungen

Neu zugelassen als Antidepressivum auch in Deutschland wurde der Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer (SNDRI) Bupropion. Der Melatonin-/5-HT_{2C}-Rezeptorantagonist Agomelatine (Den Boer et al. 2006) steht vor der Zulassung. In den USA zur Depressionsbehandlung zugelassen wurde der nichtselektive irreversible MAO-Hemmer Selegilin (transdermal), experimentelle Studien liegen u. a. mit dem antimuskarinerger Scopolamin, dem N-methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten Ketamin (Narkosemittel) und dem COX-2-Hemmer Celecoxib vor. Zu den hypothesengesteuerten neuen Ansätzen zählen CRH-Rezeptor-Antagonisten, Steroidsynthesehemmer (Ketoconazol, Metyrapon), neuroaktive Steroide (DHEA), Glukokortikoidrezeptorantagonisten (Mifepriston) und Tachykinin-NK-Rezeptorantagonisten (Substanz P; Übersichten in Rupprecht et al. 2004, Baghai et al. 2006).

Abb. 55.13. Synopsis zur Entwicklungsgeschichte der Antidepressiva (AD)



Der Dopaminagonist Pramipexol wird aufgrund seiner antianhedonen Wirkung bei Parkinson-Depressionen eingesetzt (► Kap. 57), Omega-3-Fettsäuren (ungesättigte Polysaccharide – PUFA) kommt möglicherweise eine antidepressive Wirksamkeit zu (Übersicht in Osher et al. 2006).

Akuttherapie mit Antidepressiva
Wirksamkeit, Auswahlkriterien

Sowohl bei der Auswahl als auch bei der Verordnung von Antidepressiva sind bestimmte Grundregeln zu berücksichtigen. Im Gegensatz zu früheren Lehrmeinungen kann jedes depressive Syndrom mit Antidepressiva erfolgreich behandelt werden. Auch »psychogene« Depressionen weisen ähnliche Responderaten auf wie »endogene« Depressionen (Philipp et al. 1986; Paykel 1989). Gut belegt ist inzwischen die Abhängigkeit der Responderate auf Antidepressiva vom Schweregrad der depressiven

Störung: Die Plazebo-Verum-Differenz nimmt mit dem Schweregrad eindeutig zu, bei leichtgradigen Depressionen (Hamilton-Scores zwischen 16 und 20 Punkten) findet sich oft keine signifikante Überlegenheit des Antidepressivums gegenüber Plazebo (Paykel et al. 1988, Lam u. Andersen 2006; ► Kap. 27, S. 631).

EbM-Box

Zahlreiche plazebokontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit der verschiedenen Antidepressiva: die Responderaten liegen durchschnittlich bei 50–75% vs. 25–33% unter Plazebo (Evidenzlevel A; Übersicht in Bauer et al. 2002).

Die anzustrebende Remission erreichen – v. a. in naturalistischen Praxisstudien – nach 8-wöchiger Behandlung

nur ca. 35–45% (Paykel et al. 1995; Kennedy et al. 2003; Thase et al. 2001; Trivedi et al. 2006), nach erfolgloser Behandlung mit einem SSRI remittierten auf ein zweites Antidepressivum ca. 25% (Rush et al. 2006) nach 3 konsekutiven Antidepressivabehandlungen ca. 65% (Quitkin et al. 2005) – hieraus wird deutlich, dass typische und schwere Depressionen längerfristig zu behandelnde Krankheiten sind. Der für EbM-orientierte Kliniker relevante Messparameter »number needed to treat« (NNT; ► Kap. 15) beträgt für Antidepressivaresponse ca. 6–7, für Remission 8–11 (Storosum et al. 2001; Cookson et al. 2006).

In jüngerer Zeit wird betont, dass für die Definition von Remission (»erfolgreiche Behandlung«) Lebensqualitätsparameter und »alltags-/patientenrelevante Endpunkte« neben der Symptomreduktion von entscheidender Bedeutung sind (Bech 2005; Trivedi et al. 2006; <http://www.iqwig.de>).

Methodologisch ist darauf hinzuweisen, dass die Heterogenität der typischerweise in Multicenterstudien eingeschlossenen Patientenpopulationen von erheblicher Bedeutung für die Varianz der Therapieergebnisse sein kann. Hiermit dürfte auch die in den letzten Jahren zunehmende Placeboresponserate zusammenhängen.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich primär auf »typische, majore« Depressionen, d. h. (rezidivierende) depressive Episoden nach ICD-10 bzw. DSM-IV-TR.

Kriterien zur Auswahl eines Antidepressivums sind:

- Früheres Ansprechen auf das betreffende Medikament,
- Akzeptanz/Präferenz durch Patienten,
- Nebenwirkungsprofil/Patientenrisiken,
- aktuelles klinisches Bild (Schlafstörungen, Unruhe, Zwangssymptomatik etc.),
- Schweregrad der Erkrankung,
- Präparatekosten.

Es gibt Belege dafür, dass eine erhöhte neuerliche Responsewahrscheinlichkeit auf das Medikament besteht, auf das der Patient früher gut angesprochen hat.

Risikofaktoren und Nebenwirkungsprofil. Von großer Bedeutung sind evtl. vorliegende somatische Risikofaktoren wie Prostatahyperplasie, Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Glaukom. Anfälligkeiten und Empfindlichkeiten des Patienten müssen mit dem Nebenwirkungsprofil des in Frage kommenden Antidepressivums in Einklang gebracht werden (► Kap. 55.7 und ► Kap. 57). Aus US-amerikanischer Sicht steht für die Auswahl des Antidepressivums die Arzneimittelsicherheit (Nutzen-Risiko-Index) an erster Stelle, gefolgt von der Verträglichkeit, Wirksamkeitsaspekten, Preis/Kosten und einfacher Handhabung (Dosierung, erforderliche Laborkontrollen; Preskorn et al. 1994). Diese Auswahlkriterien – v. a. der Faktor Toxizität – implizieren eine Präferenz neuerer Antidepressiva (SSRI, SSNRI).

Klinisch-psychopathologisches Bild. Als wichtiges Auswahlkriterium sollte das aktuelle klinisch-psychopathologische Bild gelten: Bei deutlichen Schlafstörungen oder psychomotorischer Agitiertheit sollten sedierende Antidepressiva präferiert werden (Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin, Trazodon, Trimipramin, Mirtazapin, Nefazodon; Mayers u. Baldwin 2005), bei zwanghaften Depressionen serotonerge Antidepressiva wie SSRI oder Clomipramin (Piccinelli et al. 1995). Bei wahnhaften Depressionen werden zusätzlich Neuroleptika/Antipsychotika eingesetzt (s. unten). Kontrastierend zu klinischen Erfahrungen wirkten in kontrollierten Studien selektiv serotonerge und selektiv noradrenerge Antidepressiva nicht unterschiedlich auf einzelne depressive Symptome (Nelson et al. 2005).

Es ist anzumerken, dass die zumeist eingesetzte Hamilton-Depressionsskala (sedierende) trizyklische Antidepressiva begünstigt und neuere Antidepressiva benachteiligt (Überbetonung von Schlaf- und Sedierungseffekten, Fehlen kognitiver, psychomotorischer Items).

Wirkpotenz im Vergleich

EbM-Box

Gesicherte Nachweise zur Überlegenheit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe basierend auf zahlreichen kontrollierten Vergleichsstudien liegen nicht vor: Insgesamt bestehen keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen konventionellen, älteren trizyklischen Antidepressiva (TZA) und neueren serotoninselektiven Antidepressiva (SSRI, Evidenzlevel A, Anderson 2000; Geddes et al. 2001).

Einige Untersuchungen – z. B. von der Danish University Antidepressant Group – weisen allerdings darauf hin, dass hinsichtlich der Wirkpotenz TZA (Amitriptylin, Clomipramin) bei schweren Depressionen überlegen sind (DUAG 1990, 1993; Anderson u. Tomenson 1994). Barbui u. Hotopf (2001) kamen in ihrer Metaanalyse von 186 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Ergebnis einer besseren Wirksamkeit, aber schlechteren Verträglichkeit von Amitriptylin. Hieraus wurde die Empfehlung abgeleitet, neuere besser verträgliche Antidepressiva primär bei ambulanten, Amitriptylin bei stationär behandelten Patienten einzusetzen (Barbui et al. 2004).

Gemäß der Übersicht von Brunello et al. (2002) bestehen keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen noradrenalinselektiven TZA und SSRI, alle neueren Antidepressiva wurden als gleich wirksam charakterisiert (Hansen et al. 2005; Kroenke et al. 2001). Hinsichtlich der neueren »dual« (selektiv noradrenerg und selektiv serotonerg) wirkenden Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin sowie für Mirtazapin wurden basierend auf Metaanalysen

(Thase et al. 2001) und RCT Wirksamkeitsvorteile gegenüber SSRI postuliert (Smith et al. 2002; Goldstein et al. 2004; Thase et al. 2004; Übersichten in Müller et al. 2004; Schmauß und Messer 2005). Auch für das »dual serotonerge« Escitalopram wurde eine Überlegenheit gegenüber dem SSRI Citalopram und Wirkäquivalenz mit Venlafaxin beschrieben (Moore et al. 2005). Andere Metaanalysen konnten die skizzierte Überlegenheit nicht bestätigen (Freemantle et al. 2000), Gleiches gilt für publizierte Überlegenheiten einzelner Substanzen in einzelnen z. T. einem Sponsor-Bias unterliegenden Studien.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Übertragbarkeit kontrollierter klinischer Prüfstudien auf die (Routine-)Versorgungsbedingungen in Klinik und Praxis limitiert ist. Studienpatienten unterliegen bekanntermaßen einer hohen Selektion (Ein- und Ausschlusskriterien von Studien). Als Behandlungserfolg oder Wirksamkeitskriterium wird zumeist nur eine 50%ige Depressionsskalenreduktion nach Ablauf von 4–6 Wochen zugrunde gelegt. Dies impliziert, dass kaum »Evidence-based-medicine-Daten« hinsichtlich der Probleme einer Dauertherapie mit Trizyklika (wie z. B. Gewichtszunahme mit konsekutiver Noncompliance) vorliegen. Insofern sind Metaanalysen und Studienergebnisse einer höheren Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva bei schweren Depressionen für die Routineanwendung von begrenztem Wert, zudem ist der Anteil schwerer, hospitalisierter Depressionen eher gering.

Behandlungsablauf

Rezeptierung und Aufklärung

Cave

Grundsätzlich sollte initial nur die kleinste Packungsgröße rezeptiert werden (Suizidrisiko).

Im Sinne einer Psychoedukation (► Kap. 55.6.6) müssen Patient und Angehörige über die Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten informiert und aufgeklärt werden. Vor allem muss auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen und den verzögerten Wirkeintritt hingewiesen werden, um eine (leider nicht seltene) Noncompliance des Patienten zu verhindern (Johnson 1996).

Wirklatenz, Komedikation

Die sog. Wirklatenz bezieht sich auf die antidepressive Wirkung im engeren Sinne, d. h. die Besserung der depressiven Kernsymptomatik. Alle bislang bekannten Antidepressiva weisen diesen Nachteil auf. Die Forschungsgruppe um Angst ist allerdings der Auffassung, dass der Wirkeintritt keineswegs mit Verzögerung auftritt, lediglich die statistische Signifikanz der Antidepressivawirkung trete nach 2- bis 3-wöchiger Behandlung auf (Stassen u. Angst 1998). Metaanalysen weisen darauf hin, dass

ca. 60% der gesamten Besserung innerhalb der ersten 2 Wochen erfolgt (Posternak u. Zimmermann 2005).

Widersprüchlich ist die Datenlage hinsichtlich der Verkürzung des Wirkungseintrittes mittels Pindololaugmentation: Positiven Berichten stehen negative Studienergebnisse gegenüber (Artigas et al. 1994; Perez et al. 1999).

Vor allem bei Patienten mit dominierender ängstlich-agitierter Symptomatik sowie bei gravierenden Schlafstörungen ist eine initiale Komedikation mit einem Benzodiazepin oder (atypischen) Neuroleptikum empfehlenswert (Furukawa et al. 2002 b; Laux u. Dietmaier 2006; Zimmermann u. Pfeiffer 2007).

Responseprädiktoren

Eine erhöhte neuerliche Responsewahrscheinlichkeit besteht für das Präparat, auf das der Patient früher gut angesprochen hat. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass frühe Besserung innerhalb von 2 Wochen prädiktiv für den Behandlungserfolg (spätere stabile Response) ist (Szegedi et al. 2003, Mulder et al. 2006). Umgekehrt macht ein Ausbleiben einer partiellen Besserung innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen das Erreichen einer Remission unwahrscheinlich (<15%; Thase et al. 2004). Je schwerer die Depression, desto größer sind die Antidepressivaeffekte im Vergleich zu Placebo (Khan et al. 2002), dem Grad der erreichten Therapiereponse bei stationär behandelten Patienten kam prädiktive Wertigkeit für den Zustand ein Jahr nach der Entlassung zu (Bottlender u. Möller 2005).

Als genetische Prädiktoren v. a. für Response auf SSRI wurden Polymorphismen im Serotonin-Transportergen, Serotonin-2A-Rezeptor, COMT-Gen, ApoE-Allel und bezüglich des BDNF-Faktors beschrieben (Mancama u. Kerwin 2003; McMahon et al. 2006, ► Kap. 4). Auch erniedrigte Prolaktin-, Tryptophan- sowie 5-HT_{1A}(trophisches Neuronpeptid)-Basalwerte wurden als prädiktiv beschrieben (Porter et al. 2003; Arolt et al. 2003).

Aus klinischer Sicht gelten Wahnideen, neurotische Primärpersönlichkeit, schizoide Züge sowie Nichtansprechen auf frühere Antidepressivabehandlungen als prädiktiv für ein schlechtes Ansprechen auf Antidepressiva (Möller et al. 1987; Mulder 2006). Relevante Geschlechtsunterschiede im Ansprechen auf Antidepressiva bestehen trotz gewisser pharmakokinetischer Unterschiede offenbar nicht (Hildebrandt et al. 2003 a).

Prädiktoren für das Ansprechen auf MAO-Hemmer sind:

- Angstsymptome,
- atypische vegetative Symptome: Hypersomnie, Hyperphagie,
- Vorliegen einer »atypischen Depression«,
- »Neurotizismus«: Somatisierungstendenz, hysteriforme Persönlichkeit, Selbstmitleid, Beschuldigung anderer, Irritierbarkeit und Reizbarkeit,
- auslösender Stress, Life events.

Medikamentöse Langzeittherapie

Erhaltungstherapie

Wie in [Abb. 55.9c](#) dargestellt, beginnt die Erhaltungstherapie nach Remission der Symptomatik im Sinne einer Remissionsstabilisierungsphase. Diese ist durch eine erhöhte psychobiologische Vulnerabilität definiert und umfasst einen Zeitraum von ca. 6–18 Monaten. Die Wirksamkeit von trizyklischen und neueren Antidepressiva (z. B. SSRI) scheint auch für diesen Behandlungsabschnitt vergleichbar. Als mögliche Vorteile der neueren Antidepressiva gelten auch hier die insgesamt bessere Verträglichkeit bzw. geringere Nebenwirkungsrate sowie die damit in Zusammenhang stehende höhere Patientencompliance.

! Angesichts der oben dargestellten hohen Rezidivwahrscheinlichkeit von Depressionen überrascht es nicht, dass 30–50% der Patienten innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen einer erfolgreichen Antidepressivamedikation ein Rezidiv erleiden. Guidelines empfehlen deshalb eine Erhaltungstherapie von ca. 6 Monaten ohne Dosisreduktion (Bauer et al. 2002; AkdÄ 2006).

Untersuchungen in der Praxis ergeben leider ein anderes Bild: Nach Lin et al. (1995) setzen 28% das Antidepressivum im ersten Behandlungsmonat, 44% in den ersten 3 Monaten ab, auch eine neuere finnische Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei etwa der Hälfte der Patienten die Antidepressiva zu früh abgesetzt wurden (Melartin et al. 2005). Insbesondere im Rahmen der primärärztlichen Versorgung herrscht ein inadäquates Verschreibungsmuster von Antidepressiva vor. So zeigte sich in einer prospektiven, populationsbasierten schottischen Studie in den meisten Fällen eine Antidepressivaanwendungsdauer von lediglich 30 Tagen; erschwerend kam hinzu, dass 72% der Patienten trizyklische Antidepressiva in subtherapeutischen Dosen (8% der mit SSRI behandelten Patienten) erhielten. Würde man eine angemessene Behandlung im Sinne einer adäquaten Dosierung über 3 Monate definieren, so hätten nur 1% der mit Trizyklika behandelten Patienten und nur 29% der SSRI-Patienten eine angemessene Behandlung erhalten (McDonald et al. 1996).

Rezidivprophylaxe

Wie in der folgenden Übersicht aufgeführt, ist nach mehr als 3 depressiven Episoden bzw. mehr als 2 depressiven Episoden mit kurzem Intervall sowie bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren eine rezidivprophylaktische Therapie indiziert (Übersichten in Thase u. Sullivan 1995; Greden 2001 b; Bauer et al. 2002).

Indikationen für eine rezidivprophylaktische Therapie. (Mod. nach Greden 2001 b)

- ≥ 3 depressive Episoden oder ≥ 2 kurz aufeinanderfolgende Episoden,
- vorbestehende Dysthymia,
- höheres Ersterkrankungsalter,
- schwere, lang dauernde Episoden,
- positive Familienanamnese mit affektiven Erkrankungen,
- (partielle) initiale Nonresponse auf Antidepressivum,
- Komorbidität (Angsterkrankung, Abhängigkeit).

Die Dauer der rezidivprophylaktischen Behandlung variiert entsprechend und umfasst v. a. bei ungünstigen Prognosefaktoren (u. a. hohe Episodenzahl, Residualsymptome) Jahre.

Vielfach wird die Schwangerschaft als depressionsprotektiv angesehen, eine neue große Studie konnte allerdings aufzeigen, dass 43% der Patientinnen mit früheren Depressionen während der Schwangerschaft wiedererkrankten (26% unter Medikation, 68% nach Absetzen des Antidepressivums in der Schwangerschaft; Cohen et al. 2006 a). Dies sollte bei der Entscheidung über eine Medikation in der Schwangerschaft berücksichtigt werden (s. unten, [► Kap. 75](#)).

Eine der wichtigsten Langzeitstudien über 5 Jahre zeigte, dass in den 2 Jahren nach einer 3-jährigen Imipraminrezidivprophylaxe unter Placebo signifikant mehr Rezidive auftraten (Kupfer et al. 1992; [► Kap. 27, S. 635](#)). Kontrollierte Studien mit neueren Antidepressiva (z. B. SSRI) liegen über einen längeren Zeitraum bislang nur wenige vor ([► Tab. 55.9](#)). Aufgrund des methodologisch anspruchsvollen Studiendesigns (u. a. Re-Randomisierung, [► Kap. 15 und 27](#)) verdienen die PREVERS-Studie (Prevention of Recurrent Depression with Sertraline, Lepine et al. 2004) sowie die PREVENT-Studie (Results from the Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years, Keller et al. 2007) besondere Beachtung. In ersterer Studie ergab sich unter Placebo ein 2,3-fach höheres Rezidivrisiko, bei chronifiziert schwer Kranken war die Differenz zwischen Verum und Placebo noch deutlicher. Die Venlafaxin 2-Jahres-Studie belegte ebenfalls das signifikant erhöhte Rezidivrisiko unter Placebo.

Eine Metaanalyse von Geddes et al. ([► Abb. 55.14](#)) von 31 randomisierten Studien mit über 4400 Patienten fand ein Rezidivrisiko von knapp 18% unter Antidepressiva vs. 41% unter Placebo binnen 1–3 Jahren, was einer Rückfallrisikoreduktion von ca. 70% – trotz einer Abbruchrate von ca. 18% – entspricht.

Tab. 55.9. Auswahl kontrollierte Studien zur Rezidivprophylaxe mit neueren Antidepressiva

Studie (Substanz, Autoren)	Studiendauer	Rezidivraten/Ergebnis
Fluoxetin Montgomery et al. 1988	12 Monate	Fluoxetin 26%, Plazebo 57%
Paroxetin Montgomery u. Dunbar 1993	12 Monate	Paroxetin 16%, Plazebo 43%
Mirtazapin versus Amitriptylin Montgomery et al. 1998	24 Monate	Mirtazapin 4%, Amitriptylin 12%, Plazebo 28%
Reboxetin Versiani et al. 1999	12 Monate	Reboxetin 22%, Plazebo 56%
Milnacipran Rouillon et al. 2000	12 Monate	Milnacipran 16%, Plazebo 24 %
Citalopram Hochstrasser et al. 2001	12–19 Monate	Citalopram 18%, Plazebo 45%
Sertralin PREVERS-Studie Lepine et al. 2004	18 Monate	Sertralin 50 mg/Tag 16,8%, Sertralin 100 mg/Tag 16%, Plazebo 33,3%
Escitalopram Kornstein et al. 2006	12 Monate	Escitalopram 27%, Plazebo 65%
Venlafaxin PREVENT-Studie Keller et al. 2007	24 Monate	Venlafaxin 28%, Plazebo 47% (Fluoxetin 47%)

Wahl der Medikation. Empfehlenswert ist die Fortführung der Medikation mit dem akut wirksamen Antidepressivum (Franchini et al. 1998).

Ungünstige Dosisreduktion. Zur Verbesserung der Compliance und Verträglichkeit erfolgt in der Routineverordnungspraxis zumeist eine Dosisreduktion. Studienergebnisse sprechen jedoch dafür, dass signifikant bessere rezidivprophylaktische Effekte bei Beibehaltung der vollen Antidepressivadosis erzielt werden (Peselow et al. 1991; Frank et al. 1993; Blacker 1996; Franchini et al. 1998; ▶ Kap. 27, S. 636).

Lithiumprophylaxe

EbM-Box

Die Befunde zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium bei unipolaren Depressionen sind weniger klar als die für bipolare Erkrankungen (▶ Kap. 56.5.6). Die Guidelines der American Psychiatric Association (APA) empfehlen Lithium nicht, der Weltverband für biologische Psychiatrie (WFSBP) gibt Level-A-Evidenz.

Kontrollierte Studien und Metaanalysen beschreiben eine den Antidepressiva wie Amitriptylin vergleichbare oder sogar überlegene Wirksamkeit (Glen et al. 1984; Greil et al. 1996). Letztere Studie wurde an 9 deutschen Universitätskliniken durchgeführt und bezog sich auf 2,5 Jahre, in einer naturalistischen Langzeitstudie über fast 7 Jahre in Ber-

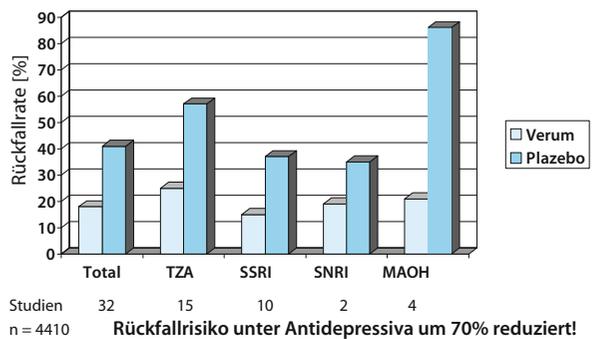


Abb. 55.14. Metaanalyse zum Rückfallrisiko unter Antidepressiva vs. Plazebo. (Nach Geddes et al. 2003)

lin zeigte sich unter Lithiumprophylaxe eine signifikante Abnahme von Hospitalisierungsrate und -dauer, wenngleich 47% im Katamnesezeitraum mindestens 1 Rezidiv erlitten (Baethge et al. 2003). Inzwischen belegt ist, dass Lithium langfristig das Suizidrisiko senken kann (▶ Kap. 56).

! Zusammenfassend belegen die vorliegenden Studiendaten die rezidivprophylaktische Wirksamkeit der Pharmakotherapie, Rezidivraten von 9–57% unter aktiver Therapie (Byrne u. Rothschild 1998) weisen allerdings auf die Notwendigkeit der Durchführung methodologisch schwieriger Untersuchungen zu der Frage hin, inwieweit Subgruppen von einer medikamentösen Langzeittherapie nicht profitieren oder ein Wirkverlust eintritt (Fava 2003; Benazzi 2003; Solomon et al. 2005).

Kombination mit Psychotherapie

In Anbetracht der erwähnten niedrigen Complianceraten sind bei Langzeittherapien partizipierende Entscheidungsfindung Arzt – Patient («shared decision making») und psychoedukative Maßnahmen besonders wichtig (► Kap. 38 und 40), eine zusätzliche Psychotherapie kann indiziert sein und ist inzwischen für einige Verfahren empirisch gesichert (s. unten).

Unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva

Etwa ein Viertel bis die Hälfte der mit Antidepressiva behandelten Patienten klagt über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das gleiche Symptom krankheits- oder auch arzneimittelbedingt sein kann und es fraglich ist, inwieweit Patienten zwischen UAW und Krankheitssymptomen unterscheiden können. Gravierende Nebenwirkungen treten in einer Häufigkeit zwischen 1,5 und 2,5% auf, bei ca. 8% der Behandelten werden Antidepressiva wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgesetzt. Zum Teil werden Abbruchraten (Drop-outs) in klinischen Studien als Surrogatparameter für die globale Verträglichkeit herangezogen (Übersicht in Barbui et al. 2004). Die unerwünschten Wirkungen treten typischerweise zu Beginn der Behandlung auf und lassen im Verlauf nach, wobei die Beurteilung, ob Nebenwirkungen der Medikation vorliegen oder es sich um Residualsymptome handelt, schwierig sein kann (Fava et al. 2006).

Ätiopathogenetisch scheinen nach neueren Studien z. B. bei SSRI auch genetische Polymorphismen von Bedeutung zu sein.

Die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Antidepressiva sind ein wichtiger Faktor für die Substanzwahl, individuelle UAW oftmals entscheidend für die Compliance und damit den Therapieerfolg (Übersicht in Laux u. Dietmaier 2006). Antidepressivanebenwirkungen gegliedert nach Organsystemen sind zusammenfassend in den **Tab. 57.9–57.12** wiedergegeben (auch ► Kap. 27, S. 632 f.).

! Die meisten Studien belegen das insgesamt geringere Nebenwirkungspotenzial der SSRI und neuerer Antidepressiva im Vergleich zu älteren TZA insbesondere bei ambulanten Patienten (Barbui u. Hotopf 2001; Anderson 2000; Bauer et al. 2002). Qualitativ bestehen allerdings deutliche Unterschiede im Nebenwirkungsprofil.

Zusammenstellung der Nebenwirkungen nach Substanzklassen

Trizyklika. Im Vordergrund stehen zumeist **anticholinerge Nebenwirkungen** (Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodations- und Miktionsstörungen) sowie die **Blutdrucksenkung** (orthostatische Hypotonie). Diese unerwünschten Begleitwirkungen können bei Älteren und Risikopatienten u. U. schwerwiegende Folgen haben (s. unten).

In Anbetracht ihrer multiplen Neurotransmissions- und Rezeptoreffekte («dirty drugs») ergeben sich folgende klinische Risiken: anticholinerges Delir, epileptische Anfälle, kardiale Reizleitungsstörungen, orthostatischer Kollaps mit Sturz (Gefahr der Oberschenkelhalsfraktur), Harnverhalt, Ileus (Pisani et al. 2002; Schmitz u. Trimble 2005; Thapa et al. 1998; Trindade et al. 1998). Diese Risiken sind besonders bei multimorbiden Alterspatienten zu beachten.

In der folgenden Übersicht sind die möglichen, dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von trizyklischen Antidepressiva zusammengefasst.

Mögliche Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva

- Vegetativ/anticholinerg:
 - Mundtrockenheit, Obstipation, Miktions-/ Akkommodationsstörungen, Schwitzen
 - Sehr selten: Ileus, Harnverhalten
- Neurologisch:
 - Sedierung, Tremor, Dysarthrie
 - Selten: Dyskinesie, zerebrale Krampfanfälle (in hohen Dosen, bei zerebraler Vorschädigung)
- Psychisch:
 - Sedierung/Unruhe, Wiederauftreten suizidaler Impulse oder Müdigkeit
 - Selten: Umkippen in eine Manie, Provokation der produktiv-deliranten Symptome, Verwirrheitszustände
- Kardiovaskulär:
 - Orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Schwindel
 - Selten: Kollapszustände
 - Herz: Erregungsleitungsstörungen, Brugada-Syndrom, Verstärkung einer Herzinsuffizienz
- Hämatopoetisches System:
 - Sehr selten: Leukopenien bzw. Agranulozytosen
- Endokrin:
 - Gewichtszunahme, veränderte Glukosetoleranz, Abnahme von Libido und Potenz, Amenorrhö
- Dermatologisch/allergisch:
 - Exantheme, Urtikaria, Ödeme

Vor allem bei der längerfristigen Verordnung von trizyklischen Antidepressiva müssen folgende mögliche Nebenwirkungen bedacht werden: die Lebensqualität kann durch Sedierung, Vigilanzminderung und kognitive Einbußen (Gedächtnisfunktion, Alltagssicherheit) beeinträchtigt werden.

Die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen neuerer/nichttrizyklischer Antidepressiva sind in **Tab. 55.10** zusammengefasst.

Serotoninselektive Antidepressiva (SSRI). Die SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin) weisen ein von den Trizyklika differentes Nebenwirkungsprofil auf. Im Vordergrund stehen hier **gastrointestinale Nebenwirkungen** (Übelkeit, Nausea, Erbrechen, Diarrhö) sowie innere **Unruhe** (**Abb. 55.15**).

Suizidalität. Im Zusammenhang mit der zunehmenden Verordnung von SSRI wurde in den letzten Jahren vehement das Auftreten von akuter Suizidalität diskutiert. Kasuistiken sprechen dafür, dass dies v. a. bedingt durch initiale exzitatorische Nebenwirkungen wie Agitiertheit bei prädisponierten Patienten möglich ist, für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen wurde deshalb ein entsprechender Warnhinweis ausgegeben (Übersicht in Fegert et al. 2006).

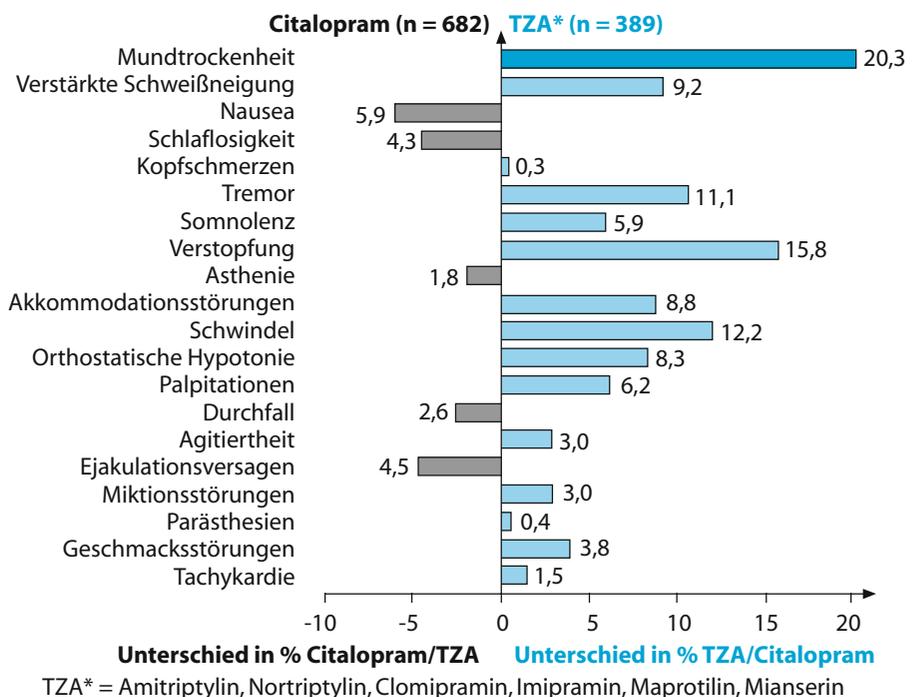
Übersichten kontrollierter Studien konnten aufzeigen, dass unter Antidepressivabehandlung suizidale Gedanken reduziert werden, nicht aber suizidales Verhalten (Suizidversuche). Erhöhte Suizidalität unter SSRI wurde weder in Studien noch in epidemiologischen Untersuchungen gefunden. Letztere kamen vielmehr zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Suizidversuchen bzw. vollendeten Suiziden nur zu einem Bruchteil lege artis mit einem Antidepressivum behandelt wurden und eine vermehrte Verschreibung von Antidepressiva mit einer Abnahme der jeweiligen nationalen Suizidraten einherging (Isacson 1997; Isacson et al. 2005; Simon et al. 2006; Reseland

et al. 2006; Sondergard et al. 2006; Möller 2006 a,b). Auch die Erfolge von Edukations- und Awareness-Programmen (z. B. Gotland-Studie, Nürnberger Bündnis des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität) sprechen für den genannten Zusammenhang.

Tab. 55.10. Nebenwirkungen und Risiken neuerer Antidepressiva

Bupropion	Übelkeit, Schlaflosigkeit, Blutdrucksteigerung, dosisabhängig zerebrale Krampfanfälle
Duloxetin	Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation
Mirtazapin	Müdigkeit, verstärkter Appetit, Mundtrockenheit, Granulozytopenie, Ödeme
Moclobemid	Schlafstörung, Unruhe
Reboxetin	Schlafstörung, Agitiertheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie, Miktionsstörung, Obstipation, Impotenz
SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Unruhe, Schlafstörungen, Ejakulationsstörung, Hyponatriämie
Trazodon	Müdigkeit, Libidosteigerung, Priapismus (sehr selten)
Venlafaxin	Übelkeit, Schwindel, Nervosität, Anorexie, Blutdruckanstieg, Schwitzen

Abb. 55.15. Nebenwirkungsprofil eines SSRI vs. trizyklische Antidepressiva in kontrollierten Studien



Sexuelle Dysfunktionen. Die Häufigkeit Antidepressiva-induzierter sexueller Dysfunktionen wird in europäischen Studien mit durchschnittlich 35% angegeben, wobei das Risiko unter SSRI (v. a. Paroxetin und Citalopram) und Venlafaxin am höchsten ist (am geringsten unter Reboxetin, Bupropion, Mirtazapin und Moclobemid; Clayton et al. 2002; Williams et al. 2006).

Blutungsrisiko. Vasospastische und thrombozytenaggregationshemmende Effekte der SSRI ließen entsprechende zerebrovaskuläre Risiken vermuten. Verfügbare publizierte Daten sprechen nur für eine sehr niedrige Rate, bei Patienten mit erhöhtem Schlaganfall- bzw. Blutungsrisiko sowie bei Komedikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika ist aber Vorsicht geboten (Dalton et al. 2003, Ramasubbu 2004).

Zu den seltenen Nebenwirkungen unter SSRI zählen **extrapyramidalmotorische Symptome** (vgl. Einsatz bei Parkinson-Depression, ► Kap. 57); Risikofaktoren hierfür scheinen höheres Alter und genetische Polymorphismen zu sein (Hedenmalm et al. 2006).

Vergleich einzelner SSRI. In verschiedenen Studien zeigten sich zwischen den einzelnen SSRI keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungsraten (Übersichten in Kasper et al. 2002; Preskorn 1996). Unterschiede zwischen einzelnen SSRI beziehen sich hauptsächlich auf pharmakokinetische Parameter: Fluoxetin besitzt einen pharmakologisch aktiven Metaboliten, der für die lange Eliminationshalbwertszeit dieser Substanz mit verantwortlich ist (Übersicht in Baumann 1996). Eine Übersicht zur differenziellen Pharmakokinetik der SSRI gibt ■ Tab. 55.11, Auswirkungen somatischer Krankheiten im Einzelnen sind in ► Kap. 57 dargestellt.

Mit SSRI behandelte Patienten wiesen im Vergleich zu Patienten unter Amitriptylin oder Clomipramin deutlich günstigere Lebensqualitätsparameter auf (Souetre et al. 1996).

Serotonin- und noradrenalinselektive Antidepressiva (SS-NRI). Typische Nebenwirkung von Mirtazapin bei insge-

samt guter Verträglichkeit ist eine unerwünschte, z. T. erhebliche Gewichtszunahme (Übersicht in Holm u. Markham 1999). Unter Venlafaxin treten häufiger Nausea und Erbrechen, unter höherer Dosierung Blutdrucksteigerung auf. Bei vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollte es nicht verordnet werden. Unter Duloxetin treten Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation und Schlafstörungen auf (Nemeroff et al. 2002).

Das noradrenalinselektive Reboxetin wirkt deutlich aktivierend, typische Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Schwitzen und (seltener) Miktionsstörungen (Übersicht in Holm u. Spencer 1999).

MAO-Hemmer. Der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin erfordert eine konsequente tyraminarme Diät; seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung ist hier die Auslösung **hypertensiver Krisen** durch tyraminhaltige Nahrungsmittel. Typische Nebenwirkungen sind Unruhe, Schlafstörungen und Hypotonie. Unter dem reversiblen MAO-A-Hemmer Moclobemid sind keine Diätrestriktionen (abgesehen von großen Mengen tyraminreichem Käse) erforderlich; das Medikament sollte allerdings erst nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Typische Nebenwirkungen sind hier innere Unruhe, Schlafstörungen und Übelkeit.

! Bei der Verordnung von Tranylcypromin müssen Diätvorschriften (tyraminarme Kost) sowie kontraindizierte Arzneimittelkombinationen strikt beachtet werden (s. Übersicht). Bei der Umstellung auf andere Antidepressiva (Wiederaufnahmehemmer) muss ein Intervall von 14 Tagen eingehalten werden.

Toxizität. Wie aus ■ Abb. 55.16 ersichtlich, zeigt der fatale Toxizitätsindex deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Antidepressiva und verdient angesichts des hohen Suizidrisikos Depressiver besondere Beachtung. Trizyklika, aber auch Venlafaxin weisen im Vergleich zu neueren Substanzen (insbesondere SSRI) ein deutlich größeres Sicherheitsrisiko auf (Henry et al. 1995; Buckley u. McManus 2002; Whyte et al. 2003; Cheeta et al. 2004).

■ Tab. 55.11. Differenzielle Pharmakokinetik verschiedener serotoninselektiver Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

SSRI	$t_{1/2}$ [h]	$t_{1/2}^a$ Alter	$t_{1/2}^a$ Lebererkrankung	$t_{1/2}^a$ Nierenerkrankung	Lineare Dosis-Plasma- spiegel-Beziehung
Escitalopram	33	+++	+	?	Ja
Fluoxetin	42 (180)	0	+++	0	Nein
Fluvoxamin	15–22	0	+	0	Nein
Paroxetin	10–24	+	+	++	Nein
Sertralin	26	0	++	0	Ja

^a $t_{1/2}$ Eliminationshalbwertszeit, 0 kein Einfluss, + leicht verlängert, ++/+++ deutlich verlängert, ? ungeklärt.

Diätvorschriften und Kontraindikationen unter dem irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin. (Mod. nach McCabe u. Tsuang 1982)

- Keine tyraminhaltigen Nahrungsmittel^a, z. B.
 - Käse: alle Schnittkäsesorten, z. B. Emmentaler, Edamer, Gruyère, alle Weichkäsesorten, z. B. Brie, Camembert
 - Rotwein: Chianti, Sherry
 - Hering: mariniertes und gesalzener Hering, vakuumverpackt und geräuchert als Konserve, Kaviar
 - Rinder- und Geflügelleber
 - Gemüse: Avocados, dicke Bohnen (Syn.: Pferde- oder Saubohne, Vicia faba), Sojabohnen und Sojabohnenprodukte
 - Früchte (insbesondere getrocknete Früchte), Bananen, getrocknete Feigen, Rosinen
 - Fleisch- und Hefeextrakte
 - Erlaubt sind:
 - Frischkäse, z. B. Gervais, Philadelphia, Hüttenkäse, Quark
 - Backwaren auf Hefebasis
 - Frische Früchte (außer Avocados und Ananas)
 - In kleinen Mengen sind erlaubt:
 - Joghurt, Buttermilch, Kefir, Dickmilch (1 Becher täglich), Schokolade
- ^a Der Tyramingehalt steigt an, wenn die erwähnten Artikel länger offen stehen, ein Fäulnisprozess im Gange ist oder wenn diese Produkte bereits verdorben sind.

55

Entzugs-/Absetzsyndrome. Bei allen Antidepressiva kann es v. a. nach längerfristiger Einnahme bei abruptem Absetzen zu Absetzsymptomen kommen (Übersicht in Zajecka et al. 1997). Diese treten typischerweise innerhalb einer Woche nach dem Absetzen auf, sind dosisabhängig,

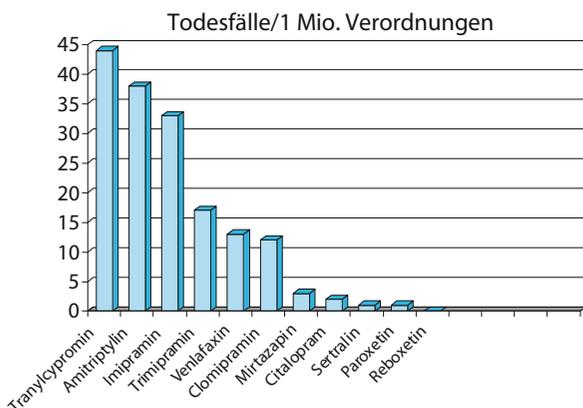


Abb. 55.16. Toxizität von Antidepressiva: Fataler Toxizitätsindex. (Nach Buckley u. McManus 2002; Cheeta et al. 2004)

von kurzer Dauer (maximal 2 Wochen) und üblicherweise mild. Diese äußern sich in grippeähnlichen Symptomen, gastrointestinalen Nebenwirkungen, Angst, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen und sind bei SSRI und SSNRI – insbesondere Paroxetin und Venlafaxin – besonders ausgeprägt. Sie können durch ein langsames Absetzen der Medikation (ca. ein Viertel der Dosis pro Monat) vermieden werden (Dilsaver et al. 1987; Übersicht in Lejoyeux et al. 1996).

Interaktionen und Kontraindikationen

Interaktionen

Multimorbidität und die häufige Polypharmazie machen heute – v. a. auch im Konsiliardienst – Kenntnisse zu Interaktionen unverzichtbar (► Kap. 57 und 77). Computergestützte Datenbanken (z. B. DIMDI, <http://www.psiac.de>) bieten einen stets aktuellen und leichten Zugang. **Tab. 55.12** fasst die klinisch wichtigsten bei der Verordnung von Antidepressiva zu beachtenden Arzneimittelwechselwirkungen/Interaktionen zusammen.

Für pharmakokinetische Interaktionen ist das für die Metabolisierung entscheidende Zytochrom-P 450-Isoenzymssystem von entscheidender Bedeutung (Bertilsson u. Dahl 1996; Übersicht in Mitchell 1997). Zur Wechselwirkungsvorhersage sind Kenntnisse über die jeweiligen Substrataffinitäten und die Hemm- oder Induktionseigenschaften der betreffenden Arzneimittel notwendig (**Tab. 26.5** und **26.6** in sowie **Tab. 57.13** und **57.14**). Von den SSRI bieten Citalopram, Escitalopram und Sertralin, von den SNRI und SSNRI Reboxetin und Venlafaxin den Vorteil, dass sie die Zytochrom-P 450-Isoenzyme nicht oder nur minimal hemmen und entsprechende Arzneimittelinteraktionen nicht zu erwarten sind.

Cave
SSRI dürfen aufgrund möglicher pharmakodynamischer Interaktionen nicht kombiniert werden mit MAO-Hemmern, L-Tryptophan und Sumatriptan. Dies kann zu einem potenziell letalen Serotoninsyndrom führen (Sternbach 1991; Lane u. Baldwin 1997).

Bei Patienten unter Antikoagulanzen sind Veränderungen der Blutgerinnung durch SSRI (v. a. Paroxetin) möglich und engmaschige Kontrollen der Prothrombinzeit angezeigt (Bottlender et al. 1998).

Kontraindikationen

Antidepressiva dürfen nicht angewandt werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen die betreffende Substanz, bei akuter Intoxikation mit zentral dämpfenden Pharmaka (z. B. Hypnotika, Analgetika) sowie Alkohol, bei akutem Harnverhalten und akuten Delirien.

- **Trizyklische Antidepressiva** sind außerdem kontraindiziert bei unbehandeltem Engwinkelglaukom, Pylo-

Tab. 55.12. Wichtige Interaktionen von Antidepressiva mit Vorschlägen zum Prozedere

Wechselwirkungen	Klinische Effekte	Prozedere
Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva^a		
Typ-I-Antiarrhythmika	Verlängerte Überleitungszeiten im EKG. Cave: AV-Block!	Kombination meiden
Anticholinergika (z. B. Parkinsonmittel, Antihistaminika, Antiemetika, Neuroleptika)	Verstärkung der anticholinergen Effekte (z. B. Darm-Blasen-Atonie, Delir v. a. bei geriatrischen Patienten)	Besondere Beachtung entsprechender Nebenwirkungen, evtl. nichttrizyklische Antidepressiva einsetzen bzw. Dosis reduzieren
Antikoagulanzen	Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung, Blutungsgefahr	Engmaschige Quick-Wert-Bestimmung und evtl. Dosisreduktion des Antikoagulans
Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol u. a.)	Erhöhte AD-Plasmaspiegel (und entsprechende Nebenwirkungen)	Nicht-Azol-Antimykotika einsetzen
Nichtselektive, irreversible MAO-Hemmer (Tranylcypromin)	Blutdruckschwankungen, Serotoninsyndrom (Erregung, Fieber, Tremor, Muskelrigidität bis Koma)	Kombination unter streng stationären Bedingungen möglich (außer Clomipramin). Bei Umstellung Karenzzeiten beachten!
Selektiv reversible MAO-Hemmer (Moclobemid)	Bei antriebssteigernden Substanzen Unruhe und Erregung möglich. Cave: Serotoninsyndrom bei Kombination mit Clomipramin!	Kombination mit eher aktivierenden Substanzen wie Desipramin oder Nortriptylin meiden; Kombination mit Clomipramin kontraindiziert! Gemeinsame Gabe mit eher sedierenden Substanzen wie z. B. Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin möglich Bei Umstellung Karenzzeiten beachten!
Olanzapin	Verstärkung der anticholinergen Effekte	Evtl. Dosisreduktion
Paroxetin	Verstärkung der anticholinergen Effekte	Evtl. Dosisreduktion
QT _c -Zeit-verlängernde Substanzen (z. B. Antiarrhythmika, Makrolidantibiotika, Antihistaminika, Azol-Antimykotika, Thioridazin, Pimozid, Ziprasidon, Domperidon)	Verlängerte QT-Zeit im EKG; maligne Arrhythmien (Torsade de pointes)	Kombination meiden
Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	Verstärkung der Nebenwirkungen v. a. mit Fluoxetin und Paroxetin möglich (erhöhte Plasmaspiegel der trizyklischen Antidepressiva)	Plasmaspiegelkontrolle, ggf. Dosisanpassung bzw. Citalopram, Escitalopram oder Sertralin präferieren
Sympathomimetika (Adrenalin, Noradrenalin und entsprechende Lokalanästhetikakombinationen)	Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung, Tachykardie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bei Asthma: β-Sympathomimetika ■ bei arterieller Hypotonie: Dihydroergotamin ■ zur Lokalanästhesie: Felypressin
Zentral dämpfende Pharmaka (z. B. Antidepressiva, Antihistaminika, Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika) und Alkohol	Verstärkte Sedierung/ZNS-Dämpfung	ggf. Dosisanpassung, Alkohol meiden
Serotoninselektive Antidepressiva (inkl. Duloxetin und Venlafaxin)		
Trizyklische Antidepressiva (TZA)	Erhöhte Plasmaspiegel der TZA, dadurch vermehrt Nebenwirkungen möglich	Interaktion v. a. bei Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin relevant; alternativ z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin oder Venlafaxin einsetzen
Antihistaminika: Terfenadin	Erhöhte Plasmaspiegel der Antihistaminika, dadurch verstärkte kardiale Nebenwirkungen möglich; gilt insbesondere für Fluoxetin	Kombination Fluoxetin mit Terfenadin vermeiden
Antikoagulanzen	Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung; Blutungsgefahr	Citalopram scheint in Kombination mit Antikoagulanzen sicherer zu sein
Clomipramin	Potenzierung serotonerger Effekte	Kombination kontraindiziert
Clozapin	Enzyminhibition durch Fluvoxamin	Interaktion nur bei Fluvoxamin relevant; alternativ z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin oder Venlafaxin einsetzen

■ Tab. 55.12. Wichtige Interaktionen von Antidepressiva mit Vorschlägen zum Prozedere (Fortsetzung)

Wechselwirkungen	Klinische Effekte	Prozedere
Lithium	Erhöhte Lithiumspiegel, dadurch evtl. vermehrt Nebenwirkungen bis hin zur Neurotoxizität (Krampfanfälle)	Vorsichtige Kombination; Citalopram scheint in Kombination mit Lithium sicherer zu sein
L-Tryptophan	Potenzierung serotonerger Effekte	Kombination kontraindiziert
MAO-Hemmer (Moclobemid und Tranylcypromin)	Potenzierung serotonerger Effekte. Cave: zentrales Serotoninsyndrom!	Kombination kontraindiziert; Karenzzeiten bei Umstellung Beachten!
Migränemittel vom Typ Sumatriptan (5-HT _{2-1B} -Agonisten)	Potenzierung serotonerger Effekte	Kombination kontraindiziert
Neuroleptika	Erhöhte Plasmaspiegel der Neuroleptika, dadurch vermehrt Nebenwirkungen, insbesondere EPMS möglich	Interaktion v. a. bei Fluoxetin und Paroxetin relevant; Fluvoxamin kann zu deutlich erhöhtem Clozapin-Plasmaspiegel führen; alternativ Citalopram, Sertralin oder Venlafaxin einsetzen
Theophyllin	Erhöhte Plasmaspiegel von Theophyllin in Kombination mit Fluvoxamin, dadurch vermehrt Theophyllin Nebenwirkungen möglich	Kombination Fluvoxamin/Theophyllin vermeiden
Reversible MAO-Hemmer (Moclobemid)		
Trizyklische Antidepressiva	Bei antriebssteigernden Substanzen Unruhe und Erregung möglich. Cave: Serotoninsyndrom bei Kombination mit Clomipramin!	Kombination mit eher aktivierenden Substanzen wie Desipramin oder Nortriptylin meiden; Kombination mit Clomipramin kontraindiziert! Gemeinsame Gabe mit eher sedierenden Substanzen wie z. B. Amitriptylin, Doxepin oder Maprotilin möglich
Serotoninselektive Antidepressiva (auch Duloxetin und Venlafaxin)	Erregung, Blutdruckanstieg	Kombination nicht empfohlen; Umstellung ohne Karenzzeit möglich (Moclobemid-Initialdosis nicht höher als 300 mg/Tag)
Irreversible MAO-Hemmer (Tranylcypromin)	Erregung, Blutdruckanstieg	Kombination kontraindiziert!
Pethidin	Erregung, Blutdruckanstieg	Absetzen von Moclobemid 24 h vor Eingriff
Rasagilin	Erhöhte Tyraminsensitivität; Erregung, Unruhe	Kombination meiden; wenn unumgänglich, dann Diätrestriktionen einhalten
Selegilin	Erhöhte Tyraminsensitivität; Erregung, Unruhe	Kombination meiden; wenn unumgänglich, dann Diätrestriktionen einhalten
Sympathomimetika	Blutdruckanstieg	Kombination meiden
Irreversible MAO-Hemmer (Tranylcypromin)		
Trizyklische Antidepressiva	Erregung, Blutdruckanstieg, Delir	Kombination (mit Ausnahme von Clomipramin) unter streng stationären Bedingungen möglich
Serotoninselektive Antidepressiva	Erregung, Blutdruckanstieg, Delir, Serotoninsyndrom	Kontraindiziert!
Buspiron	Blutdruckanstieg	Kombination meiden
Levodopa	Blutdruckanstieg	Kontraindiziert!
Pethidin	Erregung, Blutdruckanstieg, Koma	Kontraindiziert!
Selegilin	Blutdruckanstieg	Kombination meiden
Sympathomimetika (auch Amphetamine, Appetitzügler, abschwellende Augen- und Nasentropfen)	Plötzlicher Blutdruckanstieg	Kontraindiziert! (Ausnahme: kleine Mengen von Adrenalin in Lokalanästhetika)

^a Plasmaspiegel erhöht durch Cimetidin, Östrogene, Neuroleptika und Phenytoin; Plasmaspiegel erniedrigt durch Barbiturate, Carbamazepin, Kaffee, Tee und Rauchen

russtenose, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, paralytischem Ileus, höhergradigen AV-Blockierungen oder diffusen Erregungsleitungsstörungen und Zustand nach frischem Herzinfarkt.

- **Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer** (SSRI) dürfen nicht zusammen mit MAO-Hemmern, L-Tryptophan und Triptanen verordnet werden.
- **Irreversible MAO-Hemmer** sind kontraindiziert bei Zustand nach Hirninfarkt oder intrakranieller Blutung, Phäochromozytom, Karzinoid, arterieller Hypertonie, bevorstehender Operation mit notwendiger Narkose und gleichzeitiger Behandlung mit Clomipramin, SSRI sowie Sympathomimetika.

Schwangerschaft und Stillzeit

Übersichten zur Frage der Antidepressivaverordnung bei Schwangeren und stillenden Müttern finden sich u. a. bei Gentile (2005) und Eberhard-Gran et al. (2006). Nach Durchsicht der vorliegenden internationalen Literatur kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die möglichen Auswirkungen einer depressiven Erkrankung auf die kindliche Entwicklung gegenüber möglichen Toxizitätsrisiken abzuwägen ist. Für Amitriptylin, Fluoxetin, Citalopram und Venlafaxin gibt es keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Die Datenlage bezüglich Stillen ist bislang unbefriedigend, für Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin, Paroxetin und Sertralin dürfte infolge minimaler Brustmilchkonzentrationen für Säuglinge kein Stillrisiko bestehen. Näheres ► Kap. 75.

SSRI in der Spätschwangerschaft. Neuere Studien weisen darauf, dass bei mütterlicher SSRI-Einnahme in der Spätschwangerschaft mit perinatalen Entzugssymptomen beim Kind sowie einem leicht erhöhten Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie gerechnet werden muss (Simon et al. 2002; Chambers et al. 2006).

Subgruppen, spezielle Behandlungssituationen Dysthymie

EbM-Box

Bei insgesamt dünner Datenlage lässt sich derzeit konstatieren, dass Antidepressiva wirksam sind (Level A), die Metaanalysen ergaben ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Trizyklika, SSRI, MAO-Hemmer, Sulpirid und Amisulprid (Übersicht in de Lima u. Hotopf 2003).

Kontrollierte positive Studien liegen u. a. für Trizyklika, Sertralin (Thase et al. 1996) und insbesondere für niedrigdosiertes Amisulprid vor (Übersicht in Noble u. Benfield 1999). MAO-Hemmer wie Phenelzin scheinen eine Trizyklika zumindest gleichwertige Wirksamkeit zu besit-

zen, bei atypischer Symptomatik scheinen sie überlegen zu sein. Aufgrund besserer Verträglichkeit werden neuere Antidepressiva wie SSRI gegenüber Trizyklika präferiert. Eine Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie scheint keinen klaren Vorteil aufzuweisen (Markowitz et al. 2005).

Atypische Depression

EbM-Box

Erste Wahl in der Behandlung atypischer Depressionen sind MAO-Hemmer, sie waren in kontrollierten Studien wirksamer als trizyklische Antidepressiva (Evidenzlevel B), was kürzlich durch eine Metaanalyse bestätigt wurde (Henkel et al. 2006).

In einer kontrollierten 10-Wochen-Studie mit 108 Patienten wurden Responderaten von 58% für kognitive Therapie sowie für den MAOH Phenelzin vs. 28% unter Placebo berichtet (Jarrett et al. 1999).

Psychotische Depression

Diese schwergradigen Depressionen werden aufgrund klinischer Erfahrungen üblicherweise kombiniert – Antidepressivum plus (atypisches) Antipsychotikum – behandelt. Die Datenlage bezüglich kontrollierter Studien ist allerdings klein (Tyrka et al. 2006). Die Effektivität der Elektrokonvulsionstherapie ist gut belegt (Birkenhäger et al. 2003).

Behandlung bei Altersdepressionen

Nicht zuletzt aufgrund der häufig vorliegenden Multimorbidität (► Kap. 57) besteht bei Altersdepressionen eine erhöhte Nebenwirkungsempfindlichkeit. Dies betrifft insbesondere Antidepressiva mit starker anticholinergischer Wirkung, die zu verstärkter Obstipation, Akkommodationsstörungen, Verwirrtheit sowie zu pharmakologischen Notfällen wie Harnverhalten und Delir führen können. In der Behandlung von Involutions- und Altersdepressionen haben sich deshalb Substanzen ohne anticholinerge Wirkungen wie Mirtazapin und – bei nichtagitierten Bildern – serotoninselektive Antidepressiva (z. B. Paroxetin, Citalopram) bewährt (Anstey u. Brodaty 1995; Katona u. Livingston 2002). Von den älteren, trizyklischen Antidepressiva sollte aufgrund seiner vergleichsweise guten Herz-Kreislauf-Verträglichkeit Nortriptylin bevorzugt werden (Übersicht in Hegerl u. Möller 1996). Eine jüngere kontrollierte deutsche Studie zeigte vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fluoxetin und Trimipramin (Wehmeier et al. 2005). Neuere Studien sprechen dafür, dass nach 4-wöchiger Antidepressivagabe eine Therapieresponseprädiktion möglich ist (Mulsant et al. 2006). Zu beachten ist, dass Antidepressiva bei leicht-

gradigen Altersdepressionen in Anbetracht hoher Placeboresponseraten dem Placebo oft nicht überlegen sind (Roose et al. 2004), in der Langzeittherapie war die Kombination Nortriptylin plus Interpersonelle Psychotherapie der jeweiligen Monotherapie überlegen (Reynolds et al. 1999).

! Zu beachten ist die höhere Rezidivrate von Altersdepressionen: Bei Absetzen nach 2 Jahren erlitten 60% ein Rezidiv (davon 90% innerhalb eines Jahres; Flint u. Rifat 1997).

Eine Übersicht zur Behandlung von Altersdepressionen findet sich bei Lasser et al. (1998).

Unzureichende Therapie

! Wie Erhebungen der letzten Jahre feststellten, werden gerade Altersdepressionen unzureichend behandelt.

Eine Erhebung in Altenheimen ergab, dass von den Depressiven lediglich 11% Antidepressiva (aber 19% Neuroleptika, 17% Tranquilizer, 17% Hypnotika) erhielten (Schulze Mönking u. Hornung 1998). In der Berliner Altersstudie fand sich bei 44% eine unzureichende Therapie depressiver Störungen; hier wurden lediglich 6% mit Antidepressiva behandelt, 40% mit Benzodiazepinen (Linden et al. 1998).

Behandlung bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung juveniler Depressionen ist durch eine hohe Placeboresponserate gekennzeichnet (50–70%), SSRI sind die Substanzen der Wahl, die größten positiven Studien liegen für Fluoxetin vor (Emslie et al. 1998). Die zuletzt bedingt durch Verordnungswarnhinweise in den Brennpunkt gerückte Antidepressivatherapie bei Kindern und Jugendlichen lässt sich momentan wie folgt zusammenfassen: Bei leicht- bis mittelgradigen Depressionen stellt die kognitive Verhaltenstherapie die Therapie der Wahl dar, schwere depressive Episoden erfordern darüber hinaus die Behandlung mit einem SSRI (Fluoxetin, evtl. Sertralin; NNT ca. 9; Boylan et al. 2007, Fegert et al. 2006). Das berichtete suizidalitätinduzierende Risiko von Antidepressiva (insbesondere SSRI) bei Kindern und Jugendlichen (OR ca. 1,7; in kontrollierten Studien: 4% vs. 2% unter Placebo, in Studien insgesamt bei ca. 2% neu auftretende Suizidalität; Varley 2006, Wohlfahrth et al. 2006) führte zu restriktivem Einsatz und macht entsprechende Beobachtungsstudien erforderlich.

Behandlung bei Alkoholabhängigen

Bei Alkoholabhängigen besteht eine hohe Lebenszeitprävalenz für depressive Störungen. Substanzinduzierte Depressionen treten im Rahmen von Intoxikationen oder insbesondere des Entzugs auf. Aufgrund der komplexen Zusammenhänge von erhöhtem Alkoholkonsum und de-

pressiven Symptomen kommt es häufig zu diagnostischen Problemen und Schwierigkeiten bei der Therapieplanung. Als entscheidend für die Indikationsstellung zu einer medikamentösen Therapie wird der psychopathologische Befund ca. 2 Wochen nach Entzug angesehen, da die depressive Symptomatik häufig in den ersten Wochen der Abstinenz auch ohne medikamentöse Behandlung abklingt. Aufgrund vergleichsweise geringer Alkoholinteraktion, besserer Herz-Kreislauf-Verträglichkeit sowie einer möglicherweise günstigen zusätzlichen Wirkung auf das Alkoholverlangen sollten SSRI präferiert werden (Übersicht in Wetterling 1999). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit des SSRI Fluoxetin bei depressiven Alkoholabhängigen (Besserung der depressiven Symptomatik sowie Reduktion des Alkoholkonsums) nachgewiesen werden (Cornelius et al. 1997).

Saisonal abhängige Depression (SAD)

EbM-Box

Behandlungen der Wahl aufgrund vorliegender kontrollierter Studien sind derzeit die Lichttherapie oder SSRI (Evidenzlevel A; Übersicht in Hilger et al. 2002).

Prämenstruelle dysphorische Störung

Diese schwere Form eines prämenstruellen Syndroms dauert 4–14 Tage, ca. 70% respondieren auf eine SSRI-Behandlung (vs. 30–35% unter Placebo; Dimmock et al. 2000). Neue Daten sprechen dafür, dass eine kurze (9- bis 14-tägige) prämenstruelle Intervalltherapie (Response rate unter Paroxetin 70%, unter Placebo 10%) ebenfalls effektiv ist (Yonkers et al. 2006).

Bipolare Depression

Näheres ► Kap. 56.

So genannte therapieresistente, chronifizierte Depression

Bis zu 30% der depressiven Patienten sprechen nicht auf die Behandlung mit einem Antidepressivum an (Bauer et al. 2005; Fava u. Davidson 1996). »Chronische Depressionen«, d. h. eine trotz verschiedener Behandlungsversuche persistierende Symptomatik über 2 Jahre, finden sich bei ca. 15% der Depressiven (Scott 1988; Laux 1986). Bislang ungelöst sind die definitorischen Probleme: Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition der Therapieresistenz (Sackeim 2001). Eine tautologische Charakterisierung ist das »Ausbleiben einer Remission«, »Non-response« wird üblicherweise definiert als <25%ige Besserung in Depressionsskalen, als klinisch-pragmatische Definition gilt die folgende: keine ausreichende Besserung auf wenigstens 2 Antidepressiva mit unterschied-

lichen Wirkungsschwerpunkten und in ausreichender Dosierung und Therapiedauer. In Anlehnung an die Stadieneinteilung in der Onkologie schlugen Thase u. Rush (1997) ein Staging-System vor:

- Stadium I: Nonresponse auf ein adäquat eingesetztes Antidepressivum
- Stadium II: Nonresponse auf zweites Antidepressivum aus anderer Substanzklasse
- Stadium III: Nonresponse auf Trizyklikum
- Stadium IV: Nonresponse auf MAOH
- Stadium V: Nonresponse auf bilaterale EKT.

Diese Definitionen sind allerdings rein pharmakologisch orientiert. Ergebnisse neuerer Studien (s. unten) zeigen, dass Psychotherapie nach medikamentöser Nonresponse durchaus erfolgreich sein kann und umgekehrt. Es sollten also auch psychotherapeutische Interventionen bei Definitionen von therapieresistenten Depressionen (TRD) Berücksichtigung finden.

Als mögliche Ursachen für Therapieresistenz können gelten:

- Diagnostische Faktoren,
- fehlende Compliance,
- inadäquate Behandlung,
- pharmakokinetische Faktoren,
- psychologische und Persönlichkeitsfaktoren.

Ausschluss einer Pseudotherapieresistenz

Initial sollte eine sog. Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden: Durch Plasmaspiegelbestimmungen wird überprüft, ob der Patient compliant ist und die **Dosierung** ausreicht, um einen therapeutisch wirksamen Serumspiegel zu erreichen. Für die klassischen trizyklischen Antidepressiva, insbesondere für Nortriptylin, Amitriptylin und Clomipramin, liegen Richtgrößen für einen »therapeutischen, optimalen Plasmakonzentrationsbereich« vor, neuerdings auch für SSRI (Hiemke u. Laux 2002).

Untersuchungen ergaben, dass bei Antidepressiva-Verordnungen von einer **Noncompliance** von 30–50% ausgegangen werden muss. Erhebungen zeigten, dass etwa die Hälfte der Patienten die Medikation innerhalb von 4 Wochen beendet (Lin et al. 1995; Johnson 1996).

Eine weitere Ursache für eine scheinbare Therapieresistenz können Arzneimittel mit einer depressiogenen oder depressionsverstärkenden Wirkung sein (**pharmakogene Depression**). In ► Kap. 57.3.2 sind diejenigen Substanzen zusammengefasst, für die Depression als unerwünschte Arzneimittelwirkung in der Literatur beschrieben ist.

Ausschluss organischer Ursachen, Komorbidität

Zur Erkennung einer möglichen organischen Ursache sind verschiedene diagnostische Schritte notwendig, um hirnanorganische und systemische organische Erkrankun-

gen, die mit einem depressiven Syndrom einhergehen können (► Tab. 57.5), auszuschließen. Auch eine Komorbidität z. B. mit Alkoholabhängigkeit oder Persönlichkeitsstörungen kann für das Nichtansprechen auf die (Pharmako-)Therapie relevant sein (Schuckit 1994).

Therapeutisches Vorgehen

Die prinzipiellen Möglichkeiten bei sog. Therapieresistenz (Nonresponse) umfassen

- Die Optimierung,
- die sequenzielle Behandlung (Wechsel der Medikation, Umstellung, »Switch«),
- die Kombinationsbehandlung von Antidepressiva,
- die Augmentationstherapie,
- die Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie.

Zur »Optimierung« der Behandlung gehört zum einen die Überprüfung der Vorgeschichte und der Diagnose, die Subtypisierung der Depression (z. B. Vorliegen einer psychotischen, einer sog. atypischen oder einer bipolaren Depression, oder aber einer Dysthymie – dies impliziert u. U. unterschiedliche therapeutische Ansätze wie z. B. den Einsatz von atypischen Neuroleptika oder Monoaminoxidasehemmern) sowie die Hochdosierung. Letztere wird für Trizyklika und irreversible MAOH (Tranlycypromin), nicht aber für SSRI empfohlen (Adli et al. 2005).

Von Klinikern wird nicht selten die Position vertreten, dass trizyklische Antidepressiva – insbesondere Clomipramin – wirksamer und potenter seien als die SSRI. Dies wurde u. a. von der Danish University Antidepressant Group (DUAG) durch kontrollierte Vergleichsstudien von verschiedenen SSRI mit Clomipramin (Roose et al. 1994) sowie durch Metaanalysen von Anderson (2000) bestätigt. Auch für die neueren »dual«, also selektiv noradrenerg und serotonerg wirkenden Substanzen Mirtazapin und Venlafaxin wurde eine Überlegenheit gegenüber anderen Antidepressiva (insbesondere SSRI) beschrieben. Kontrollierte Studien bei definierten therapieresistenten Depressionen stehen allerdings noch aus.

Von einigen Autoren wird bei »oralen Nonrespondern« die Infusionstherapie mit Antidepressiva empfohlen (Übersicht in Laux et al. 1997), die in Anbetracht ihrer guten Verträglichkeit auch hochdosiert durchgeführt werden kann.

Sequenzielle Behandlung mit verschiedenen Antidepressiva

Eine sequenzielle Behandlung beinhaltet das Absetzen des bisherigen Medikaments und den Wechsel zu einem Antidepressivum bevorzugt einer anderen Medikamentenklasse. So kann nach einem serotoninselektiven Antidepressivum (SSRI) ein selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (z. B. Reboxetin) eingesetzt werden. Eine erfolgreiche derartige Studie wurde z. B. von Fava et al. (2000) durchgeführt.

Bei Patienten, die auf trizyklische Antidepressiva, SSRI oder andere Monoaminwiederaufnahmehemmer nicht ansprechen, sollte auf jeden Fall ein Therapieversuch mit einem Monoaminoxidasehemmer angeschlossen werden. Nolen et al. (1994) konnten den erfolgreichen Einsatz des irreversiblen MAOH-Tranlylcypromin in einer methodisch anspruchsvollen kontrollierten Studie bei in verschiedenen Vorbehandlungen therapieresistenten Depressionen belegen. Die sog. STAR-D-Studie (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) konnte jüngst belegen, dass einer von 4 SSRI-Nonrespondern nach Umstellung auf Sertralin als zweiten SSRI (Remissionsrate 17,6%) oder Bupropion (21,3%) oder Venlafaxin (24,8%) remittierte (Rush et al. 2006). Ein Review basierend auf 8 kontrollierten und 23 offenen Studien kam zu dem Ergebnis, dass eine Umstellung nach einer vergeblichen SSRI-Therapie auf einen zweiten SSRI, einen SNRI, ein Trizyklikum oder einen SSNRI legitim ist. Die Responderaten nach Umstellung lagen zwischen 12 und 86%, die Remissionsraten zwischen 7 und 82%, Venlafaxin zeigte eine gewisse Überlegenheit gegenüber einem zweiten SSRI-Versuch (NNT 13; Ruhe et al. 2006).

Im Rahmen der STAR-D-Studie wurden Patienten, die auf 3 Behandlungen mit verschiedenen Antidepressiva nicht angesprochen oder diese nicht toleriert hatten randomisiert mit dem MAOH-Tranlylcypromin oder der Kombination Venlafaxin + Mirtazapin behandelt: die Remissionsraten betragen für Tranlylcypromin (durchschnittliche Dosis 37 mg) knapp 7%, für die Kombination Venlafaxin (durchschnittliche Dosis 210 mg)/Mirtazapin (durchschnittliche Dosis 36 mg) knapp 14% (n.s., McGrath et al. 2006).

Kombinationstherapien

Die Kombination verschiedener Antidepressiva bei Therapieresistenz erscheint unter theoretischen Gesichtspunkten plausibel, Ergebnisse aus kontrollierten Studien fehlen hierzu allerdings weitgehend. Die Kombination von vorwiegend noradrenergen Substanzen mit SSRI kann als sinnvoll angesehen werden (Nelson 1998; Deva- rajan u. Dursun 2000), die neuen dualen Antidepressiva stellen eine derartige »fixe« Kombination dar (Poirier u. Boyer 1999). Die Kombination von trizyklischen Antidepressiva mit MAO-Hemmern wurde kontrovers diskutiert, inzwischen liegen einige kontrollierte Studien vor, die zeigen, dass diese Kombination effektiv und bei ausreichender Vorsicht unter Verträglichkeitsaspekten vertretbar ist. Hierzu gehört die sorgfältige Einhaltung einer tyraminarmen Diät, die Beachtung von Interaktionen mit anderen Medikamenten und Blutdruckkontrollen (Schmauß 2002).

Zumindest klinisch etabliert ist die Kombination von Antidepressiva mit (atypischen) Neuroleptika bei psychotischen Depressionen.

Augmentationsstrategien

Die Augmentationstherapie beinhaltet die Zugabe eines zweiten Medikamentes, das nicht zur Gruppe der Antidepressiva gehört. Unter diesen Strategien ist die **Lithium-augmentation** die mit Abstand am besten belegte Therapiestrategie für TRD. Eine Metaanalyse über 9 plazebo-kontrollierte Studien bestätigte, dass Lithiumaugmentation mit einer durchschnittlichen Responserate von ca. 40–50% dem Plazebo in allen Studien überlegen war (Bauer u. Dopfmer 1999). Die Lithiumaugmentation sollte für 2–4 Wochen durchgeführt werden, die empfohlene Dosis erreicht Spiegel von wie üblich 0,6–0,8 mmol/l. Auch eine Erhaltungstherapie über mindestens 1 Jahr wurde empfohlen (Bschor et al. 2002).

Basierend auf dem Befund, dass sich bei Patienten mit TRD gehäuft eine subklinische Hypothyreose findet und unter der Behandlung mit Antidepressiva z. T. ein Absinken der Schilddrüsenhormone im Serum zu verzeichnen ist, wurde niedrigdosiertes **Trijodthyronin (T₃)** einem Antidepressivum zugegeben. Nicht alle kontrollierten Doppelblindstudien zeigten allerdings signifikante Ergebnisse zugunsten von T₃, auch eine Metaanalyse fand keine einheitlichen Ergebnisse (Aronson et al. 1996). Möglicherweise sprechen atypische Depressionen und Frauen besser auf die Augmentation mit Schilddrüsenhormonen an.

Zur Augmentation wurden außerdem Psychostimulanzien (z. B. Modafinil), Pindolol, Buspiron und Lamotrigin eingesetzt. Die evidenzbasierte Datenlage ist hier nicht ausreichend, um den Einsatz zu empfehlen.

In letzter Zeit wurde über positive Resultate einer Augmentation mit **atypischen Antipsychotika** (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin) bei TRD berichtet (Barbee et al. 2004; Möller 2005 a).

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapiestrategien sind in der  Tab. 55.13 zusammengefasst.

 **Tab. 55.13.** Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapiestrategien

	Vorteile	Nachteile
Umstellung	Monotherapie, keine Interaktionen	Verlust partieller Wirksamkeit des initialen Antidepressivums, Zeitfaktor, evtl. »wash out«
Kombination	Komplementärer Wirkmechanismus (synergetisch)	Interaktionsrisiken/ Nebenwirkungen, Kosten
Augmentation	Rascher Effekt	Voruntersuchungen, evtl. Kontraindikationen (Li, T ₄)

Kombination Pharmakotherapie und Psychotherapie

Der kombinierte Einsatz von Pharmakotherapie und störungsspezifischer Psychotherapie wird von vielen als *Via regia* angesehen (Segal et al. 2001). Kontrollierte Studien der letzten Jahre konnten belegen, dass insbesondere bei schweren Depressionen, aber auch bei Dysthymie medikamentöse und psychologische Kombinationsbehandlungen der jeweiligen Einzeltherapie überlegen waren (Thase et al. 1997, ► Kap. 55.6.5, ■ Abb. 55.17)

Schatzberg et al. (2005) konnten in einer kontrollierten Studie an chronisch Depressiven zeigen, dass sowohl ein Umstellen von einem Antidepressivum auf spezifische Psychotherapie (CBASP) als auch umgekehrt signifikante Verbesserungen mit sich bringen.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT), transkranielle Magnetstimulation

Die Wirksamkeit der EKT bei pharmakotherapieresistenten Depressionen liegt zwischen 50 und 75% (Übersicht in Folkerts et al. 2005, ► Kap. 28). Jüngst wurde auch für die beidseitige transkranielle Magnetstimulation in einer kontrollierten Studie bei $n = 50$ TRD ein Wirksamkeitsnachweis erbracht (Fitzgerald et al. 2006), im experimentellen Stadium ist der Einsatz der tiefen Hirnstimulation (DBS).

Vorgehensweise und biologische Behandlungsmöglichkeiten bei sog. therapieresistenten Depressionen sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst.

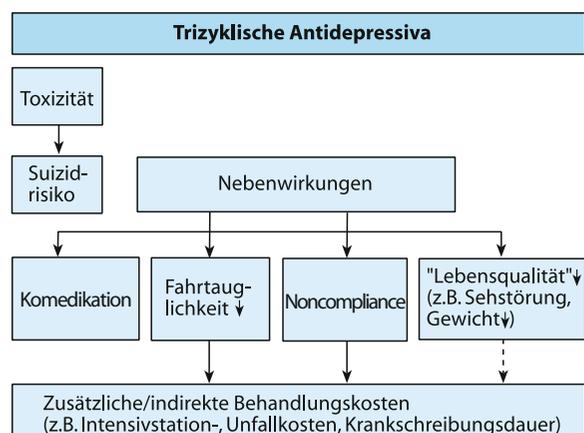
Prozedere bei therapieresistenten Depressionen (TRD)

- Ausschluss Pseudotherapieresistenz
 - Compliance-/Dosiskontrolle durch therapeutisches Drug-Monitoring (Plasmaspiegelkontrolle)
 - Eruiierung negativer Medikamenteninteraktionen
 - Absetzen depressiogener Medikamente
- Dosisanpassung, evtl. Infusionstherapie
- Zusätzlich Schlafentzugsbehandlung
- Wechsel (Umstellung, Switch) zu Antidepressivum mit unterschiedlichem biochemischen Wirkungsschwerpunkt (noradrenerg \leftrightarrow serotonerg)
- Augmentationstherapie mit:
 - Lithium
 - T_3 (25–50 μ g/Tag)
 - Atypisches Antipsychotikum
- MAO-Hemmer
- Elektrokonvulsionstherapie

Pharmakoökonomie

Nach der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes (2004; <http://www.destatis.de>) betragen die direkten Behandlungskosten für Depressionen im Jahr 2002 ca. 4 Milliarden €. Der Anteil der Medikamentenkosten beläuft sich auf ca. 4–11% (Greenberg et al. 2003; Sobocki et al. 2007), die Preisspanne der Antidepressiva in Deutschland liegt etwa bei Faktor 10. Der Frage der Kosteneffektivität gingen verschiedene pharmakoökonomische Studien nach, wobei v. a. Vergleiche zwischen SSRI und Trizyklika erfolgten. Barbui et al. (2003) kamen in ihrer Studienanalyse zu dem Ergebnis, dass 18 Studien keinen Unterschied, 9 Studien Vorteile für SSRI zeigten und höhere Medikationskosten u. a. durch bessere Compliance egalisiert wurden. Basis sind allerdings zumeist entscheidungsanalytische Modellrechnungen und keine versorgungsrealen Studien. So fand z. B. eine Metaanalyse von 63 kontrollierten Studien keinen Unterschied in der Abbruchrate zwischen Patienten unter SSRI vs. Trizyklika (Song et al. 1993). Einige wenige neuere prospektive Studien wie z. B. die von Kendrick et al. (2006) bestätigten allerdings die Kosteneffektivität von SSRI für die Primärversorgung.

Unter Behandlung gebesserte Patienten wiesen geringere Fehlzeiten auf und konnten häufiger ihre Arbeit wiederaufnehmen (Simon et al. 2000). Da Trizyklika oft mit Sedierung und Beeinträchtigung kognitiver Funktionen einhergehen, liegt es nahe günstigere beruflich-soziale Effekte der neueren Antidepressiva anzunehmen (► Kap. 82). Inwieweit eine Antidepressivabehandlung aber indirekte Krankheitskosten wie die Produktivität positiv beeinflussen, bedarf noch entsprechender Studien (Greener u. Guest 2005). In ■ Abb. 55.17 sind behandlungsrelevante Faktoren zusammengefasst. Die alleinige Berücksichtigung direkter Kosten wie Medikamentenpreise greift auf alle Fälle argumentativ zu kurz – selbst für direkte Kosten wurde aber jüngst die Kosteneffektivität



■ Abb. 55.17. Pharmakoökonomie: Relevante Faktoren für Behandlungskosten

Übersichten zum Thema TRD finden sich bei Möller (2005), Demling (2004) und Bauer et al. (2005).

tät von Venlafaxin und Mirtazapin über einen kalkulierten Versorgungszeitraum von 24 Wochen dank hoher Remissionsraten beschrieben (Völkl et al. 2007).

55.6.3 Andere biologische Therapien

Chronotherapeutische Verfahren

Chronotherapeutische Verfahren basieren auf den Befunden chronobiologischer Studien, z. B. des zirkadianen Systems, und von »Zeitgebern« wie Licht, Melatonin und Faktoren der Schlafregulation.

Schlafentzugsbehandlung (»Wach-Therapie«)

Die antidepressive Wirkung von Schlafentzug bei Patienten mit Melancholie ist seit den 1960er Jahren bekannt. Wegweisend waren die von vielen Patienten beschriebenen Tagesschwankungen der Stimmung sowie positive Erfahrungsberichte (endogen) Depressiver nach durchwachten Nächten. Die erste systematische Untersuchung mit dem Nachweis der antidepressiven Wirksamkeit des Schlafentzugs wurde von Pflug u. Tölle (1971) durchgeführt. Systematische Untersuchungen ergaben, dass sowohl totaler Schlafentzug als auch sog. partieller Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte ab 1.30 Uhr sich positiv auf die Stimmung auswirken können. Erwartungsgemäß sprechen Patienten mit ausgeprägtem Morgentief signifikant besser auf Schlafentzug an als Patienten ohne deutliche Tagesschwankungen der Stimmungslage. Eine positive Schlafentzugsresponse war prädiktiv für das Ansprechen auf eine subsequente Lichttherapie (Fritzsche et al. 2001).

! Schlafentzug stellt derzeit die einzige Therapiemöglichkeit dar, die bei depressiven Patienten innerhalb weniger Stunden eine signifikante Verbesserung von Stimmung, Antrieb und Denken bewirken kann.

Etwa 60% der Patienten respondieren mit einer deutlichen Stimmungsverbesserung am Morgen nach der durchwachten Nacht positiv auf Schlafentzug (Übersicht in Wirz-Justice et al. 2005).

! Problematisch ist allerdings die kurze Wirkdauer. Die meisten Patienten berichten über einen positiven Effekt am ersten Tag nach Schlafentzug, einige auch bzw. erst am zweiten Tag danach (Tag-2-Responder). Üblicherweise wird bei der stationären Depressionsbehandlung die medikamentöse Therapie mit Schlafentzug kombiniert.

Die wichtigsten Faktoren zu Methodik und Durchführung finden sich in ► Kap. 28, eine Zusammenfassung zur Durchführung in nachfolgender Übersicht:

Schlafentzugsbehandlung

- Durchführung:
 - Totaler (ganze Nacht) oder partieller Schlafentzug (2. Nachthälfte)
 - 1- bis 2-mal pro Woche
 - Erst am Abend nach der Entzugsnacht zu Bett gehen
 - Sedierende Abendmedikation weglassen
 - Keine »naps« (Einnicken)!
- Indikation:
 - »Endogene«, unipolare Depressionen
 - Depressionen mit ausgeprägten Vitalstörungen (Tagesschwankungen, »Morgentief«)
 - Schizoaffektive Psychosen
- Nebenwirkungen, Komplikationen:
 - Müdigkeit am Tag danach
 - Umschlag in (Hypo-)Manie (bei bipolaren affektiven Psychosen)
 - Psychotische Symptomprovokation (bei Schizophrenie)
 - Zerebrale Krampfanfälle (bei zuvor nicht bekannter Epilepsie)

Schlafphasenvorverlagerung

Exaktere Untersuchungen konnten zeigen, dass bereits kurze Schlafepisoden über Tag nach einem erfolgreichen Schlafentzug oder ein kurzes Einnicken in der Nacht (sog. »naps«) die Stimmung der Patienten wieder deutlich verschlechtern bzw. den antidepressiven Effekt verhindern. Durch Verlagerung der Schlafzeit wurde versucht, eine Stimmungsstabilisierung über einen längeren Zeitraum zu erreichen (»Schlafphasenvorverlagerung«). Gezielte Experimente hatten gezeigt, dass Schlaf insbesondere am Vormittag einen depressiogenen Effekt ausübt. Durch Vermeidung des Schlafs in der »kritischen Phase« wurde deshalb ein Schlafentzug mit einer Schlafphasenvorverlagerung um 6 h kombiniert und in den folgenden Nächten konsekutiv um jeweils eine Stunde der ursprünglichen Schlafzeit angenähert, um einen Rückfall der Stimmung zu vermeiden. Mit dieser Methodik kann offenbar die Stimmung stabilisiert werden (Übersicht in Riemann et al. 1995; Wirz-Justice et al. 2005).

Lichttherapie

Die primär zur Behandlung saisonal abhängiger Depressionen (SAD, sog. Herbst-Winter-Depression) eingeführte Lichttherapie (► Kap. 28) ist nach Ergebnissen der letzten Jahre auch bei nichtsaisonalen Depressionen kombiniert mit Antidepressiva wirksam (Effect size 0,35–0,90). Der Einsatz erfolgt morgens während der ersten Behandlungswoche. Als mögliche Nebenwirkung verdient die Hypomanie Beachtung (Übersichten in Tuunainen et al. 2004; Wirz-Justice et al. 2004).

Über positive Ergebnisse einer kombinierten Schlafentzugs- und Lichttherapie bei pharmakotherapieresistenten bipolaren Depressionen wurde berichtet (Benedetti et al. 2005).

Elektrokonvulsionstherapie

Die Elektrokonvulsions-/Elektrokrampftherapie (EKT) gilt als die wirksamste biologische Depressionstherapie (The UK ECT Review Group 2003; Baghai et al. 2004; ▶ Kap. 28). Sie scheint derzeit eine Renaissance zu erleben – in den Bekanntmachungen der Bundesärztekammer (2003) wurde sie u. a. bei wahnhafter Depression als Therapie der ersten Wahl (nicht wie sonst als Ultima ratio) aufgeführt. Der Consortium for Research in ECT (CORE) Report bestätigt die hohe und rasche Wirksamkeit: 79% der Patienten mit Major Depression respondierten, bei 75% konnte unter EKT eine Remission erzielt werden (Husain et al. 2004).

Primäre Indikation stellen schwere endogene/melancholische Depressionen, insbesondere mit vitaler Gefährdung (akute Suizidalität) sowie wahnhaft, psychotische Depressionen und der depressive Stupor dar. Zu den Prädiktoren für das Gering- oder Nichtremittieren auf EKT gehören medikamentöse Therapieresistenz und chronischer Verlauf/Dysthymie (Dombrowski et al. 2005).

Die EKT ist auch bei Altersdepressionen eine effektive und sichere Akuttherapie, allerdings bedarf es hier noch weiterer Studien (van der Wurff et al. 2003).

Insbesondere bei Patienten mit schweren wahnhaften, psychotischen Depressionen, Antidepressivaresistenz sowie hoher Rezidivneigung kann auch eine rezidivprophylaktische Elektrokonvulsionstherapie durchgeführt werden (Übersichten in Kramer 1987; Figiel u. McDonald 1997). Jüngst wurde beklagt, dass die EKT viel zu selten als Erhaltungs-EKT (C-ECT) eingesetzt wird – nach Therapieerfolg unter EKT wird zumeist eine rein medikamentöse Rückfallprophylaxe durchgeführt – und Leitlinien vorgestellt (Sartorius u. Henn 2005).

Transkranielle Magnetstimulation, Vagusnervstimulation, Magnetkonvulsionstherapie, Tiefenhirnstimulation

Als Alternativen zur EKT wurden in den letzten Jahren die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), die Vagusnervstimulation (VNS), die Magnetkonvulsionstherapie (MKT) und die Tiefenhirnstimulation (DBS) als experimentelle Therapieverfahren entwickelt (Übersicht in Padberg et al. 2006, ▶ Kap. 28).

Für die rTMS wurde ein moderater antidepressiver Effekt bei täglicher hochfrequenter Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex über 2 Wochen beschrieben. Vor definitiven klinischen Aussagen sind aber noch weitere Studien mit Klärung methodischer Parameter vonnöten (Übersichten in Hajak et al. 2005; Si-

mons u. Dierick 2005). Bei kombinierter Anwendung mit Antidepressiva wurde ein rascherer Wirkungseintritt beschrieben (Rossini et al. 2005).

Die VNS wurde in den USA zur adjuvanten Therapie der Depression zugelassen. Kontrollierte Studien sprechen für eine gewisse Wirksamkeit bei therapieresistenten Depressionen (George et al. 2005; Rush et al. 2005).

Bei der MKT werden fokussiert auf sehr kleine Hirnareale mittels Magnetfelder therapeutische Krämpfe ausgelöst. Auch die bei therapierefraktären Parkinson-Patienten eingesetzte DBS findet neuerdings bei schweren, therapieresistenten Depressionen Anwendung. Die Ergebnisse kontrollierter, größerer Studien sind hier abzuwarten (Schlaepfer u. Lieb 2005; Padberg et al. 2006).

Körperliche Aktivität/«Sporttherapie», Ernährung

Lange Zeit vernachlässigt, legen Untersuchungen an depressiven Patienten der letzten Jahre nahe, dass aerober kontinuierlicher körperlicher Aktivität (Joggen, Walking) gewisse antidepressive Effekte zukommt (Übersicht in Broocks 2004, ▶ Kap. 36). Die Effekte eines derartigen Dauerleistungstrainings könnten u. a. darauf beruhen, dass körperliche Aktivität zerebrale Monoamine und neurotrophe Faktoren (z. B. BDNF) aktiviert.

In neuerer Zeit werden auch ökologische Therapieansätze wie z. B. die Wirksamkeit einer Diät mit Omega-3-Fettsäuren verfolgt (Parker et al. 2006).

55.6.4 Psychotherapie

Basierend auf einer psychotherapeutischen Grundhaltung gehören stützende ärztliche Gespräche obligat zur Behandlung Depressiver. So genannte unspezifische Faktoren wie Empathie, emotionale Wärme, Geduld, »beruhigende Versicherung« und Akzeptanz stellen die Grundelemente auch einer Psychotherapie bei Depressionen dar (▶ Kap. 29). So wurde z. B. in den USA über positive Effekte telefonischer strukturierter Kurzzeitpsychotherapie berichtet.

Inzwischen liegen laborierte störungsspezifische Psychotherapieverfahren vor, die nachfolgend kurz skizziert seien (Näheres zu den einzelnen Verfahren ▶ Kap. 30, 31 und 33).

Einerseits kommt den psychotherapeutischen Verfahren hohe Akzeptanz, ja nicht selten Präferenz gegenüber der Pharmakotherapie in der Bevölkerung zu, andererseits ist die empirisch-evidenzbasierte Datenlage u. a. aufgrund methodologischer Probleme (z. B. Placebokontrollgruppen, Patientenselektion, ▶ Kap. 15) z. T. immer noch begrenzt.

Zu den empirisch überprüften und speziell für die Depressionsbehandlung entwickelten Psychotherapieverfahren gehören:

- Verhaltenstherapie und kognitive Verhaltenstherapie (VT und KVT),
- Interpersonelle Psychotherapie (IPT),
- Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP),
- Psychodynamische Kurzpsychotherapien.

Des Weiteren kommen gesprächspsychotherapeutische sowie paar- und familientherapeutische Ansätze zum Einsatz.

Verhaltenstherapie und kognitive (Verhaltens-)Therapie

Die behaviorale Depressionstherapie/Verhaltenstherapie (VT) basiert auf der Verstärkerverlusttheorie; der Verstärkermangel führt zu reduziertem aktiven Verhalten und schließlich zu den typischen emotionalen, kognitiven und vegetativen Depressionssymptomen. Ein Circulus vitiosus entsteht durch soziale Verstärkung des depressiven Verhaltens durch vermehrte Zuwendung von Familienangehörigen, Freunden, Arbeitskollegen und Therapeuten. Bei der von Lewinsohn (1994) entwickelten Gruppentherapie steht soziales Lernen im Vordergrund. ■ Tab. 55.14 gibt eine Übersicht zu Behandlungselementen und -ablauf.

Der Therapeut nimmt eine aktive, ermunternd-ableitende Rolle ein, zur Unterstützung dienen Arbeitsmaterialien (Manuale). Im Durchschnitt werden 12–20 wöchentliche Sitzungen durchgeführt, einzeln oder in der Gruppe.

Kognitive Therapien basieren auf kognitionspsychologischen Ansätzen, zu ihnen gehören die Verfahren nach Beck et al. (1992) sowie die Theorie der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman (1975). Ziel der **kognitiven Verhaltenstherapie (KVT)** ist die Korrektur dysfunktionaler Gedankenprozesse im Rahmen der negativen kognitiven Triade (negative Sichtweise bezüglich des Selbst, der Umwelt und der Zukunft). Initial steht eine sorgfältige Analyse der depressiv verzerrten Wahrnehmungen und Einstellungen unter Zuhilfenahme protokollierter Selbstbeobachtung im Vordergrund. Patient und Therapeut identifizieren Probleme, erkennen die individuellen (kognitiven) Blockaden, eruieren Alternativen und prüfen diese. Die erarbeiteten Kognitionen werden auf logische Fehler (z. B. selektive Abstraktion, dichotomes Denken, Personalisierung) untersucht und einer Realitätstestung unterzogen mit Hilfe von Beispielen aus dem Leben des Patienten. Es entsteht so eine neue Sichtweise von Situationen und Problemen. Das Hinterfragen der rationalen Überzeugung durch den Therapeuten geschieht unter Anwendung des sog. sokratischen Dialogs, bei welchem der Therapeut dem Patienten durch gelenktes Fragen hilft, zu neuen Bewertungen und Einstellungen zu gelangen (Re-Attribuierung, kognitive Neubenennung). Die neuen Bewertungen werden in relevanten Problembereichen erprobt und in Form von Hausaufgaben angewandt.

■ **Tab. 55.14.** Phasen und Elemente Kognitiver Verhaltenstherapie bei Depression. (Mod. nach Hautzinger 2003)

1. Phase: Schlüsselprobleme benennen
Überblick verschaffen, Kriterien: Dringlichkeit, Wichtigkeit, Veränderbarkeit
Aufbau einer therapeutischen Beziehung
Patienten in negativer Sichtweise akzeptieren, Interesse (aktives Zuhören)
Arbeitsbündnis, Erklärungen und Informationen zum Krankheitsbild Depression
2. Phase: Vermittlung des therapeutischen Modells
Zusammenhang von Gedanken, Gefühlen und Verhalten anhand der Erlebnisse des Patienten herausarbeiten, Elemente und Struktur der Therapie darstellen
3. Phase: Aktivitätsaufbau
Erfolg-Vergnügen-Technik, Wochenplanung, gestuftes Vorgehen
4. Phase: Soziale Kompetenz
Rollenspiele, klare Instruktionen, verhaltensbezogene Rückmeldung
5. Phase: Kognitive Techniken (werden meist schon beim Aktivitätsaufbau eingesetzt)
Erfassen von negativen Gedanken und Einstellungen sowie Denkverzerrungen, Zusammenhang von negativen Gedanken, Gefühlen und Verhalten verdeutlichen
Überprüfung der Realität, Reattribution, alternative Erklärungen, entkatastrophisieren, Pros und Contras
6. Phase: Transfer, Erfolgssicherung und Rückfallverhinderung
Rückblick und Zusammenschau der angewandten, als hilfreich erlebten Interventionen
Materialien für den Alltag
Erkennen von Krisen, Frühsymptomen, Notfall- und Krisenplanung
Auffrischungs- und Stabilisierungssitzungen

Die Rolle des Therapeuten ist direktiv, strukturierend, erklärend-aktiv. Die strukturierte, problemzentrierte Kurzbehandlung umfasst durchschnittlich 20 wöchentliche Sitzungen einzeln oder in der Gruppe. Es existieren elaboreierte Behandlungs- und Trainingsmanuale (Hautzinger 2003). Zu den Behandlungsschwerpunkten gehören:

1. Überwindung der Inaktivität bzw. von einseitigen, belastenden Aktivitäten,
2. Verbesserung des Interaktions- und Sozialverhaltens,
3. Erkennen und Korrigieren dysfunktionaler Einstellungen und Überzeugungen,
4. Aufbau eines Bewältigungs- und Problemlöserepertoires.

Wichtigstes Instrument des Aktivitätsaufbaus ist ein Wochen- und Tagesplan mit täglicher Selbstbeobachtung und der Erstellung einer Liste persönlicher Verstärker und angenehmer Aktivitäten. Entscheidend ist das Erkennen des Zusammenhangs von Handeln und Fühlen sowie des wechselseitigen Einflusses von Aktivitäten und Befinden. Zur Erlangung sozialer Kompetenz wird ein Selbst-

sicherheitstraining (Wünsche äußern, Nein sagen etc.) üblicherweise in der Gruppe, evtl. videounterstützt durchgeführt. Ergänzend haben sich Rollenspiele bewährt.

In **Tab. 55.15** ist ein Beispielprotokoll kognitiver Verhaltenstherapie wiedergegeben.

Die kognitive Therapie ist von allen psychologischen Depressionstherapien am umfassendsten evaluiert. Es wurden hohe Erfolgsquoten gefunden (Übersicht in Scott 1996).

EbM-Box

Die kognitive Verhaltenstherapie erfüllt höchste Evidenzstufen mit Effektstärken von 1,5–2,3 (Gloaguen et al. 1998).

Neuere Untersuchungen belegen die vergleichbare Wirksamkeit mit der Pharmakotherapie, aber auch die Abhängigkeit von Therapeutenfaktoren. Bei $n = 240$ mäßig- bis schwergradigen Depressionen betrug z. B. die Response rate nach 8 Wochen unter Medikation 5%, unter KVT 43%, unter Placebo 25%. Die Remissionsraten nach 16 Wochen lagen unter Medikation bei 46%, unter KVT bei 40% (DeRubeis et al. 2005).

In den letzten Jahren standen Studien zur Rezidivprophylaxe im Vordergrund. Hierbei konnten für die KVT anhaltende Effekte verifiziert werden (Fava et al. 2004; Hollon et al. 2005).

Studien zur **Dysthymie** sind spärlich, die Responderaten sind kleiner als die für Major Depression (Übersicht in Schramm et al. 2006).

Weiterentwicklungen. Zur Rückfallprävention unipolarer Depressionen wurden in den letzten Jahren v. a. folgende Weiterentwicklungen der kognitiven Verhaltenstherapie bekannt:

- Well-being Therapie (WBT),
- Cognitive-continuation Therapie (C-CT),
- Mindfulness-based Cognitive Therapy for Depression (MBCT).

Eine Übersicht zu diesen Verfahren findet sich bei Risch u. Stangier (2005). Die WBT entstammt der Positiven Psychologie und betont die Stärkung des Wohlbefindens sowie die Förderung individueller Ressourcen. Postakut werden die Bereiche Autonomie, persönliches Wachstum, Kontrollierbarkeit der Umwelt, Sinnhaftigkeit des Lebens, positive Beziehungen zu anderen und Selbstakzeptanz bearbeitet (Fava u. Ruini 2003). Die C-CT ist als Fortsetzung einer kognitiven Akuttherapie konzipiert, primäres Ziel ist die Generalisierung der in der Akutbehandlung erlernten Kompetenzen u. a. durch sog. »Belastungstests« (Jarrett et al. 2001). Die MBCT verbindet gruppentherapeutisch Elemente der KVT (»Aufzeigen des Zusammenhangs zwischen Gedanken und Gefühlen«) mit solchen des »Mindfulness-Based Stress Reduction Programs« (kontemplative und meditative Methoden)

Tab. 55.15. Beispiel kognitive Therapie: Protokoll negativer Gedanken. (Mod. nach Hautzinger 1997)

Datum	Situation-Beschreibung	Gefühle	Automatische Gedanken	Rationalere Gedanken	Ergebnis
	Aktuelle Ereignisse, die zu unangenehmen Gefühlen führen	Genau angeben (Angst, Wut usw.)	Die automatischen, negativen Gedanken angeben, die dem Gefühl vorausgingen	Rationale Reaktion auf automatische Gedanken aufschreiben	Gefühle nach den rationaleren Gedanken angeben und einschätzen von 0–100
	Gedanken, Tagträume usw., die zu unangenehmen Gefühlen führen	Einschätzen von 0–100%	Wie gültig sind diese Gedanken? Einschätzen von 0–100%	Wie gültig sind diese rationaleren Gedanken? Einschätzen von 0–100%	
	<i>Beispiel 1:</i> Denke an all die Dinge, die zu tun sind (Haushalt, Tochter, Arbeit, Wohnung)	Niedergeschlagen, hoffnungslos (85%)	Wie soll ich das bloß schaffen? Sicher geht alles schief. Ich weiß nicht, wie das alles geht?	Ich habe das doch früher auch gemacht. Ich war sogar froh, wenn mir niemand dreingeredet hat. Immer der Reihe nach.	Ausweglos, noch etwas verzweifelt (30%)
	<i>Beispiel 2:</i> Anruf von H. (getrennt lebende Ehefrau)	Zum Heulen, leer, deprimiert (100%)	Ich kann ohne sie nicht leben. Was soll bloß werden? So ist das Leben wertlos.	Es tut zwar weh, doch früher war ich auch glücklich ohne sie. Die Wunde ist noch zu frisch, doch ich werde es schon schaffen.	Leer, deprimiert (60%)

mit dem zentralen Element der »Mindfulness« (Achtsamkeit; Teasdale et al. 2000; Segal et al. 2002).

Interpersonelle Psychotherapie (IPT)

Die IPT wurde von Klerman und Weissman entwickelt und verbindet psychodynamische Elemente mit verhaltenstherapeutischen Grundsätzen (Klerman et al. 1984). Psychische Störungen werden v. a. als misslungene Versuche betrachtet, sich an belastende Umweltbedingungen (z. B. Verlust von Bezugspersonen) anzupassen, wobei das psychosoziale und interpersonelle Umfeld des Patienten/Klienten eine zentrale Rolle spielt. Das Verfahren ist semistrukturiert zeitlich begrenzt (12–20, in der Regel 16 Sitzungen) und bearbeitet schwerpunktmäßig aktuelle Beziehungsmuster und -probleme. Basis sind interpersonelle Konsequenzen der Depression, d. h. Bearbeitung von Verhaltenskonsequenzen wie Rückzug, Negativismus und Abwehrmechanismen. Als Techniken werden direkte Fragen und Exploration sowie »encouragement of affect« angewandt. Der Therapeut nimmt keine neutrale sondern eine aktive Rolle ein. Fokus sind aktuelle Probleme und Möglichkeiten der Problembewältigung, nicht ihrer Erklärung. Ziele der IPT sind Symptomreduktion, Verbesserung der partnerschaftlichen Beziehungen sowie Bewältigung aktueller, belastender Situationen.

Grundannahme. Die IPT orientiert sich an empirischen Befunden der Life-event- und »Social-support-Forschung« oder der Bindungsforschung nach Bowlby (Übersichten in Schramm 2003; Markowitz 1998). Hintergrund ist die Annahme einer misslungenen Anpassung an psychosoziale Stressoren, Grundannahme ist die Beobachtung, dass es einen Zusammenhang zwischen ineffektivem Umgang mit interpersonellen Belastungen und dem Auftreten depressiver Episoden gibt.

Die bearbeiteten Therapiebereiche umfassen:

- Trauer und Verlust,
- interpersonelle Konflikte,
- Rollenwechsel (Aufgaben alter/Übernahme neuer sozialer Rollen),
- interpersonelle Defizite (Vereinsamung, Isolation).

Therapeut und Patient einigen sich in einem Behandlungsvertrag auf einen, maximal 2 dieser 4 Problembereiche.

Die Behandlung gliedert sich in 3 Phasen, deren Ziele und Inhalte in der folgenden Übersicht zusammengefasst sind. In der Initialphase entsteht durch die Analyse des Beziehungsinventars ein Zusammenhang zwischen der aktuellen depressiven Symptomatik und belastenden Beziehungen. Die mittlere Therapiephase stellt die eigentliche Arbeitsphase dar, in der gezielt die vereinbarten Hauptproblemfelder bearbeitet werden. Die Beendigungsphase wird zum Ziehen einer Bilanz und zur Rückfallprophylaxe genutzt.

Ziele, Techniken und Strategien in den 3 Phasen der interpersonellen Psychotherapie (IPT) am Beispiel Rollenwechsel. (Nach Schramm 2003)

Initiale Phase (1.–3. Sitzung)

- Hauptziele:
 - Entlastung des Patienten
 - Symptombewältigung
 - Informationsgewinnung
- Haupttechniken:
 - Exploration
 - Psychoedukation
 - Unterstützung
 - Ermutigung
 - Zuspruch
 - Behandlungsvertrag
- Strategien (beispielsweise):
 - Dem Patienten die Depression als Krankheit erklären
 - Die Depression in einen interpersonellen Kontext bringen

Mittlere Phase (Beispiel: »Rollenwechsel«)

- Hauptziele:
 - Betauern und Akzeptieren des Verlusts der alten Rolle
 - Positivere Sichtweise der neuen Rolle
 - Wiederherstellen des Selbstwertgefühls
- Haupttechniken:
 - Ausweitung des Themas
 - Klärung
 - Ermunterung zum Ausdruck von Gefühlen
 - Positives Umformulieren problematischer Aspekte
 - Entscheidungsanalyse
- Strategien (beispielsweise):
 - Positive und negative Aspekte alter und neuer Rollen besprechen
 - Gefühle über den Verlust explorieren
 - Zum Aufbau eines sozialen Stützsystems und neuer Fertigkeiten, welche die neue Rolle erfordert, ermutigen

Schlussphase (14.–16. Sitzung)

- Hauptziele:
 - Angemessener Umgang mit dem Abschiedsprozess
 - Vorbereitung auf die Zukunft
- Haupttechniken:
 - Ermunterung zum Ausdruck von Gefühlen
 - Unterstützung
 - Ermutigung
 - Zuspruch
 - Positive Bestätigung
- Strategien (beispielsweise):
 - Abschluss der Therapie ausführlich besprechen
 - Dem Patienten seine autonome Kompetenzen bewusst machen
 - Besprechen von typischen Frühwarnzeichen einer Depression

Vermutete Ursachen. Als therapeutisch relevante Ursachen werden v. a. psychosoziale Faktoren wie Stress, Life events, Partnerschaft sowie Prägung durch frühe Bindung (»attachment«) angesehen. Im Sinne eines Stress-Vulnerabilitäts-Modells werden auch genetische Faktoren bei der Depressionsentstehung akzeptiert, das Verfahren bekennt sich ausdrücklich zu einer gleichzeitigen, sequenziellen/kombinierten Behandlung mit Antidepressiva.

Modifikationen: Kurz- und Gruppentherapie. In den letzten Jahren wurde die Anwendung von IPT in Gruppen sowie eine Kurzform entwickelt (MacKenzie 1997). Erste sollten aus 8–10 Patienten bestehen, wobei nach 2 Einzelsitzungen 12–24 Gruppensitzungen (nach den ersten 3 Sitzungen als geschlossene Gruppe) von 90-minütiger Sitzungsdauer folgen. Zur thematischen Fokussierung sowie hinsichtlich der Gruppenregeln wurden entsprechende Materialien entwickelt (Bernard u. MacKenzie 1994; MacKenzie 1997). Die »Brief-IPT« besteht aus 8 Sitzungen.

! **Die Wirksamkeit einer IPT ist inzwischen sehr gut belegt, Metaanalysen ergaben medikationsanaloge, mit der KVT zumindest vergleichbare Effektstärken (Feijo de Mello et al. 2005). Eine aktuelle Übersicht über die kontrollierten Studien zur Wirksamkeit findet sich unter <http://www.wbpsychotherapie.de>.**

Eine aktuelle Untersuchung bei Altersdepressionen kam allerdings zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu einem SSRI eine monatliche IPT-Langzeit-Therapie nicht rezeptivprophylaktisch wirksam war (Reynolds et al. 2006). Jüngst wurde darauf hingewiesen, dass die IPT (wie alle Therapien) keine »Universalbehandlung« der Depression darstellt und ihr präferenzialer Einsatz diskutiert (Parker et al. 2006).

In Studien zur Behandlung der **Dysthymie** war die IPT der medikamentösen Therapie mit Sertralin unterlegen (Browne et al. 2002; Markowitz et al. 2005).

Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

Ausgehend von der Erfahrung, dass chronisch Depressive nur unbefriedigend auf eine kognitive Verhaltenstherapie oder interpersonelle Psychotherapie ansprechen, entwickelte McCullough ein spezifisches Verfahren, bei dem behaviorale, kognitive und interpersonelle Strategien integriert werden (McCullough 2006). Ausgangspunkt ist ein (»erwachsener«) Patient, der sich emotional, interpersonell und sozial auf dem Stand eines präoperatorischen Kindes befindet, d. h. ein begrenztes kognitives Leistungs- und Funktionsniveau sowie eine geringe Änderungsmotivation aufweist. Hauptziele des CBASP sind, dass der Patient die Konsequenzen seines chronisch depressiven Verhaltens und seine negativen Stimuli auf andere er-

kennt und neue Fertigkeiten und Bewältigungsstrategien entwickelt. Zu den speziellen Behandlungstechniken gehören die Situationsanalyse (Explorations- und Lösungsphase), interpersonelle Therapietechniken (Aufarbeitung negativer oder traumatisierender zwischenmenschlicher Erfahrungen), Übertragung und Diskriminationsübungen (»Liste prägender Bezugspersonen«) sowie der Aufbau von Verhaltensfertigkeiten. CBASP ist direkter und strukturierter als die IPT, erfordert das persönliche Einbringen des Therapeuten, setzt ein geringeres kognitives Leistungsniveau als die KVT voraus und fokussiert auf die Patient-Therapeut-Beziehung. Die Wirksamkeit wurde durch eine randomisierte kontrollierte Studie nachgewiesen (Übersicht in Schramm et al. 2006).

Psychodynamisch-tiefenpsychologische Psychotherapie

Für psychodynamische Kurzpsychotherapien liegen einzelne Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor (s. Metaanalyse von Leichsenring et al. 2004). Die meisten positiven Daten basieren auf naturalistischen Studien (Bond 2006).

Daten zu psychoanalytischen Langzeittherapien liegen nur spärlich vor. Katamnesestudien von Leuzinger-Bohleber et al. (2001) und Sandell et al. (2001) über 6,5 bzw. 3 Jahre kamen zu positiven Ergebnissen, allerdings können die eingeschlossenen Patienten nicht als repräsentativ angesehen werden.

Postakut bzw. im Intervall kann die typische Persönlichkeitsstruktur Depressiver (depressive, narzisstische und hypernom-heteronome (Typus melancholicus) Struktur) tiefenpsychologisch-psychoanalytisch bearbeitet werden (Übersicht in Mundt 1996). Erstere umfasst asthenisch, unsicher-dependente Züge resultierend aus symbiotischen Abhängigkeitsbeziehungen, abgewehrten aggressiven Impulsen, (früh-)kindlicher Mangel Erfahrung (Attachmentdefizit, »orale Frustration«). Abnorme Kränkbarkeit und Rollenfixierung im Sinne einer Überanpassung (Tellenbach 1983; Kraus 1995) stellen die Hauptcharakteristika der beiden anderen Strukturen dar.

Im Zentrum der tiefenpsychologischen Psychotherapie Depressiver steht initial die Suche nach dem grundlegenden Konflikt (Abhängigkeit des Depressiven von einer dominanten Bezugsperson). Nach Benedetti ist entscheidend, dass dem Patienten mit Hilfe des Therapeuten allmählich bewusst wird, dass und wie er selbst am Entstehen seiner Depression beteiligt ist. Neben einer Analyse der Beziehungsstrukturen des Patienten bedarf es der Aufarbeitung möglicher Auslöser.

Da Depressive eine Anklammerungstendenz, Aggressionsvermeidung sowie nicht selten zähe Widerstände aufweisen, muss bei der Behandlung Depressiver Gegenübertragungsreaktionen besondere Beachtung geschenkt werden (Übersicht in Thomae u. Kächele 1996).

Kontraindikationen. Als Kontraindikation für eine analytisch orientierte Psychotherapie gelten Unreife, primitive Abwehrmechanismen und Beziehungsmuster, mangelnde Introspektionsfähigkeit, hohe Impulsivität und geringe Motivation.

Paar- und Familientherapie

In den letzten Jahren wurde der Bedeutung ehelicher Beziehungsaspekte für Entstehung und Verlauf der Depression basierend auf den Erkenntnissen der interpersonellen Kommunikationsforschung und der systemischen Betrachtungsweise vermehrt Forschungsinteresse zuteil (Übersicht in Denton et al. 2003). Untersuchungen hatten gezeigt, dass die Ehepartner depressiver Patienten häufig die offene Kommunikation von Ärger und Feindseligkeit mit dem Ergebnis vermeiden, dass sich ihr Interaktionsverhalten als auffällig ambivalent darstellt. Dies konnte durch eine empirische Strukturanalyse ehelicher Beziehungsmuster verifiziert werden. Diese Beziehungsstrukturen scheinen vorrangig in Ehebeziehungen bei Patienten mit Rezidiven vorzukommen (Fiedler et al. 1998). Die häufig emotional gespannte Partnerbeziehung weist typischerweise ein ausgeprägtes gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis auf, wobei sich die Ehegatten in der depressiven Phase gegenseitig verstärkt kontrollieren und kritisieren und depressives Verhalten vom Partner z. T. als versteckter Vorwurf empfunden wird (Übersicht in Wirsching u. Scheib 2002). In einer kontrollierten Untersuchung zeigte eine manualisierte Paartherapie (12–20 Sitzungen) nach einem Jahr für eine Untergruppe depressiv Erkrankter (Patienten, die mit einem kritisierenden Partner zusammenleben) eine einer Pharmakotherapie zumindest vergleichbare Wirksamkeit bei einer deutlich geringeren Abbruchrate (15 vs. 57% unter Pharmakotherapie) und ähnlichem Kostenaufwand (Leff et al. 2000).

Als Konsequenz für die psychotherapeutische Behandlungspraxis Depressiver sollte ein paartherapeutisches Angebot (Eheterapie) insbesondere für depressive Frauen eingesetzt werden. Ziel ist bei beiden Partnern eine vermehrte Offenheit und Transparenz hinsichtlich ihrer zwischenmenschlichen Schwierigkeiten und im persönlichen Umgang mit der Depression zu erlangen. Dies scheint einen wichtigen rückfallprophylaktischen Faktor darzustellen.

Psychotherapie bei Altersdepressionen

Eine psychotherapeutische Behandlung von Depressionen bei älteren Patienten findet bislang leider nur relativ selten statt. Im Rahmen der Psychotherapie bei Altersdepressiven ist v. a. die Bearbeitung der in der folgenden Übersicht dargestellten Themenkreise wichtig:

Wichtige psychotherapeutische Themenbereiche bei Altersdepressionen

- Beendigung der Erwerbstätigkeit, vorzeitig oder altersentsprechend, bedeutet:
 - Verlust von Kontakt, Selbst- und Fremdbestätigung, Selbstwertverlust
 - Einengung auf nichtnützliche und nichtsinnvolle »Hobbys«
 - Zwang zu verstärkter Beziehungsaufnahme mit Partner, Familie, Umgebung
 - Einengung des Lebensbereichs auf Familie und Freizeit
- Multimorbidität:
 - Akute Erkrankung als Lebensbedrohung
 - Chronische Krankheit, Leiden als chronische Einschränkung von Lebensvollzügen
 - Angewiesensein auf Verständnis, Unterstützung, Hilfe, Pflege
- Vereinsamung:
 - Objektiv/subjektiv Alleinsein: Verwitwetsein wird zu Verlassenheit, Einsamkeit
 - Chronische Trauer beim jeweiligen Verlust von wichtigen Menschen (Partner, Freunde, Nachbarn)
 - Versorgungs- und Betreuungsprobleme bei Krankheit, Hilfsbedürftigkeit
- Nähe zum Tod:
 - Erwartung des Sterbeprozesses als Siechtum
 - Angst vor dem Tod des Partners, Suizidgedanken
 - Kinder, Enkel als Zeichen eigenen Alterns

Von Adler (2005) wurde ein strukturiertes Programm zur Verhaltens-Einzelpsychotherapie von Depressionen im Alter (VEDIA) vorgelegt, das auf der KVT basiert aber auch Elemente der Gesprächspsychotherapie nach Rogers aufgreift.

55.6.5 Pharmakotherapie vs. Psychotherapie

Die umfassende Vergleichsstudie des National Institute of Mental Health (NIMH) verglich in einem 4-armigen Design Imipramin (150–300 mg/Tag) mit interpersonaler Psychotherapie, kognitiver Verhaltenstherapie sowie Placebo, jeweils ergänzt durch wöchentliche Konsultation (klinisches Management mit Aufklärung und Unterstützung durch den behandelnden Arzt). Von 239 Patienten mit Major Depression nach DSM-III verblieben 156 protokollgerecht bis zum Ende der 16-wöchigen Behandlung in der Studie. Bei allen Gruppen fanden sich hochsignifikante Prä-post-Unterschiede. Insgesamt konnte keine

Überlegenheit einer Behandlungsweise demonstriert werden, Imipramin zeigte jedoch sowohl einen rascheren Wirkungseintritt als auch eine höhere Wirksamkeit bei schwer Depressiven. Diese Studie wurde in ihrer Methodik vielfach kritisiert. Die unerwartet hohe Wirksamkeit der Placebobedingung und die insgesamt geringe Überlegenheit der verschiedenen Therapieverfahren dürfte darauf zurückzuführen sein, dass die Mehrzahl der ambulanten Patienten nur an leicht bis mittelgradigen Depressionen litten (Elkin et al. 1989).

Hollon et al. (1992) verglichen Imipramin (200–300 mg über 9 Wochen) mit kognitiver Verhaltenstherapie und der Kombination beider Behandlungen. Hinsichtlich der Effizienz zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Hautzinger et al. (1996) verglichen Amitriptylin (150 mg/Tag) und kognitive Verhaltenstherapie alleine oder in Kombination bei 191 unipolar, nichtendogen depressiven Patienten (DSM III-R Major Depression bzw. Dysthymie). Die stationären und ambulanten Psychiatriepatienten wurden über 8 Wochen mit 3-mal wöchentlich stützender Beratung behandelt. Sowohl ambulante als auch stationäre Patienten profitierten von allen Behandlungen gleich gut.

In einer Metaanalyse kamen Gloaguen et al. (1998) zu dem Ergebnis, dass die kognitive Verhaltenstherapie bei leichten bis mittelschweren Depressionen einer Pharmakotherapie überlegen ist und v. a. eine geringere Rückfallrate nach Beendigung der Akuttherapie aufweist.

Fazit

Evidenzbasiert lässt sich konstatieren, dass kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle Psychotherapie und antidepressive Pharmakotherapie bei leichten bis mittelschweren Depressionen offenbar vergleichbar wirksam sind. Nachteil der Psychotherapie ist u. a. die längere Wirklatenz, vorteilhaft sind höhere Compliance und bessere psychosoziale Outcome-Parameter.

Die Diskussionen »antidepressive Pharmakotherapie vs. Psychotherapie« führten in den USA sogar zu juristischen Auseinandersetzungen (z. B. Fall Osheroff vs. Chestnut Lodge; Übersicht in Thiel et al. 1998).

Bemerkenswert erscheint, dass Psychotherapeuten offenbar bei der Beurteilung einer Kasuistik im Vergleich zu Psychiatern häufiger eine reaktive Ätiologie und Neurose annehmen, Psychiater häufiger von einer endogenen Ätiologie ausgehen, öfter eine Psychose diagnostizieren und eine Psychopharmakotherapie empfehlen (Thiel et al. 1998).

Beachtung verdient, dass Psychotherapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie eine längere Wirk-

latenz aufweist (ca. 12 Wochen bei 1-mal wöchentlicher Sitzungsfrequenz), möglicherweise halten aber die Therapieeffekte psychotherapeutischer Interventionen länger an (Thase et al. 1997).

Kombinationsbehandlung Psycho-/Pharmakotherapie

Die Integration medikamentöser und psychotherapeutischer Ansätze bei der Behandlung eines depressiven Patienten besitzt nach Überwindung dogmatischer Barrieren unmittelbare Evidenz. Die Durchführung wissenschaftlich fundierter Studien ist allerdings, wie erwähnt, durch eine Reihe methodologischer Probleme erschwert. Aus theoretischer und empirischer Sicht scheint aber die allgemeine Aussage möglich, dass Psychotherapie stärkere Effekte auf die soziale Rollenfunktion und auf kognitive Funktionen, die medikamentöse Therapie v. a. auf die »somatischen Symptome« der Depression ausübt. Unbestritten ist die positive Wirkung psychotherapeutischer Interventionen auf die Compliance. Antidepressiva kommt in der Regel ein rascherer Wirkungseintritt zu, während psychologische Therapieverfahren möglicherweise längerdauernde Effekte aufweisen (Übersicht in Manning u. Frances 1990).

Vielfach wird angenommen, dass Psychopharmaka und Psychotherapie über unterschiedliche Mechanismen bei verschiedenen Patientenpopulationen wirken. Hierbei spielen Krankheitsmodellvorstellungen der Patienten (biologisch-medizinisch-somatisch orientiert vs. psychologisch-psychodynamisch orientiert) eine erhebliche Rolle. Ebenfalls von Bedeutung sind die Therapieerwartungen von seiten des Patienten (Symptomreduktion vs. Ich-Entwicklung). Neuere neurobiologische Forschungsbefunde (z. B. Reduktion der bei Depressiven pathologisch gesteigerten Amygdalaaktivität unter Psychotherapie) haben hier zu einer Annäherung der Therapieansätze geführt (»brain meets mind«).

In praxi kommt häufig ein sequenzielles Vorgehen zur Anwendung: Initial erfolgt v. a. bei akuten, schweren Depressionen eine Behandlung mit Antidepressiva, nach symptomatischer Besserung zur Stabilisierung und insbesondere Rückfallverhütung eine psychotherapeutische Behandlung. Aus klinischer Sicht lassen sich folgende Indikationen für eine Kombinationsbehandlung Antidepressivum – störungsspezifische Psychotherapie aufführen:

- Neurotische Persönlichkeitsstruktur,
- Mangel an sozialer Adaptation,
- stark ausgeprägte Konflikte,
- gestörte Patient-Partner-Interaktion,
- sekundärer Krankheitsgewinn,
- Rollenverlust durch länger bestehende Depression.

Die Ergebnisse kontrollierter Studien hinsichtlich der Wirksamkeitsvorteile kombinierter Akutbehandlungen

sind inkonsistent. So ergab eine Vergleichsstudie von Hautzinger u. de Jong-Meyer (1996) für die Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie (Amitriptylin 150 mg/Tag) keine Vorteile. Keller et al. (2000) beschrieben bei chronisch Depressiven bereits nach 12-wöchiger Behandlung eine Überlegenheit der Kombinationstherapie, für de Jonghe et al. (2001) war die Kombination in ihrer 6-monatigen randomisierten Studie an ambulanten Patienten leichten bis mittleren Schweregrades von zweifelhaftem Nutzen. Bei schweren Depressionen war die Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie demgegenüber wirksamer als die jeweilige Monotherapie (Metaanalyse in Thase et al. 1997; **Abb. 55.18**).

Trotz häufiger Anwendung liegen bislang zur stationären Depressionskombinationsbehandlung kaum Untersuchungen vor. Eine deutsche Pilotstudie legte hierzu ein positives Ergebnis für die Kombination von interpersoneller Psychotherapie mit Standardpsychopharmakotherapie vor (Schramm et al. 2004).

In der **Erhaltungs- und Langzeittherapie** sind die Vorteile einer Kombinationsbehandlung offenkundiger:

Frank et al. (1990) konstatieren, dass eine kombinierte Rezidivprophylaxetherapie deutlich geringere Rückfallraten aufweise (in ihrer Studie 7,6% vs. 12–48% unter Antidepressivamonotherapie). Eine Verlaufsstudie nach Akutbehandlung entweder mit kognitiver Psychotherapie oder Pharmakotherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren zeigte für die Patientengruppe, die während der Akutbehandlung mit kognitiver Psychotherapie behandelt wurde, eine geringere Rezidivrate (Shea et al. 1992; Evans et al. 1992). Eine kontrollierte Studie an 187 Altersdepressiven konnte nachweisen, dass eine kombinierte Behandlung mit Nortriptylin und IPT effektiver als die jeweilige Monotherapie war. Die Rezidivraten innerhalb von 3 Jahren betrugen unter Nortriptylin plus IPT 20%, unter Nortriptylin alleine 43%, unter IPT 64% und unter Plazebo 90% (Reynolds et al. 1999).

Ein Review von 16 Studien konstatiert, dass in Studien über einen Zeitraum >12 Wochen die Kombinationsbehandlung einer Pharmakomonotherapie signifikant überlegen ist (Pampallona et al. 2004). Hollon et al. (2005) kommen in ihrer Analyse von Studien zwischen 1980 und 2004 ebenso wie Plattner et al. (2001) und Sutej et al. (2006) zu dem Ergebnis, dass die Kombinationsbehandlung insbesondere bei schweren und chronischen Depressionen vorteilhaft ist.

Fazit

Zusammengefasst muss die globale Bewertung der Effektivität einer (aufwändigen) kombinierten Behandlung von Antidepressiva und Psychotherapie derzeit offen bleiben. Kontrollierte Studien sprechen dafür, dass eine Kombinationsbehandlung bei schweren und chronischen Depressionen sowie in der Langzeittherapie wirksamer als die jeweilige Monotherapie ist.

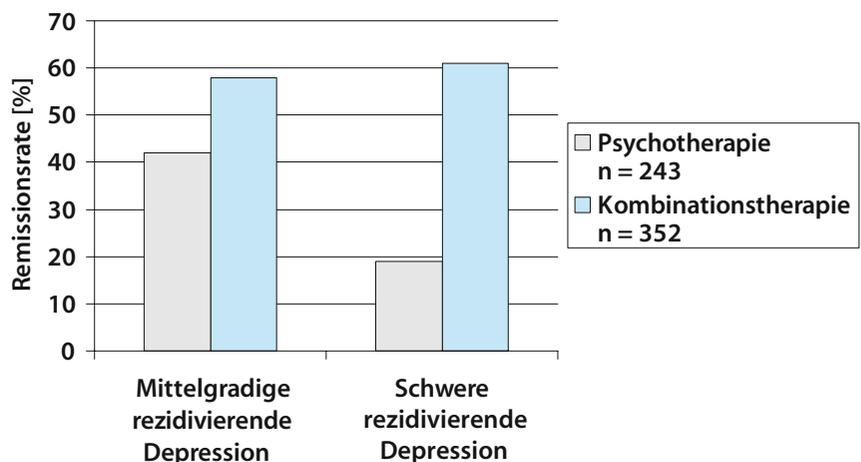
55.6.6 Weitere therapeutische Maßnahmen

Soziotherapie

Aus soziotherapeutisch-sozialpsychiatrischer Sicht gehören v. a. folgende Punkte zur Depressionsbehandlung:

- Entpflichtung des Patienten (Krankschreibung, Vermittlung von Haushaltshilfen etc.),
- Einbeziehung von Angehörigen und Umfeld (Aufklärung, Entlastung von Schuldgefühlen, Etablierung von Compliance),
- Beratung und Unterstützung durch die Einrichtungen des psychosozialen Versorgungsnetzes (sozialpsychiatrische Dienste, Eheberatung etc.).

Abb. 55.18. Schweregrad und Effektivität einer Kombinationstherapie. (Aus Thase et al. 1997)



Behandlungsansätze, bei denen umfassende Aufklärung über die Krankheit und die Behandlungsmöglichkeiten im Zentrum stehen, werden unter dem Begriff **Psychoedukation** zusammengefasst (► Kap. 38). Basierend auf familientherapeutischen Ansätzen fördert Psychoedukation die Compliance, wirkt entlastend, vermittelt Hoffnung, schafft Vertrauen und fördert die Eigenaktivität und Selbstverantwortung. Anwendungsformen sind v. a. Patientenratgeber und psychoedukative Therapieprogramme, die auch für Depressive vorliegen (Schaub et al. 2006; Pitschel-Walz et al. 2003).

Bei der stationären Depressionsbehandlung verdienen auch **milieutherapeutische Aspekte** (»Stationsklima«, Einrichtung und Ausstattung der Station u. Ä.) eine nicht zu unterschätzende Beachtung.

Begleittherapien

Bewährt haben sich in der Depressionsbehandlung auch der Einsatz von kunst- und musiktherapeutischen sowie körperorientierten Verfahren (► Kap. 36). Zu letzteren zählen:

- Physikalische Therapie,
- systematische Entspannung (insbesondere progressive Muskelrelaxation) sowie
- körperbezogene Psychotherapie,

in der das Erleben des eigenen Körpers aktiv in den psychotherapeutischen Prozess mit einbezogen wird. Hierzu zählen v. a. die funktionelle Entspannung, die konzentrierte Bewegungstherapie sowie die Tanztherapie. Diese Methoden scheinen besondere Bedeutung für die Patienten zu besitzen, deren Körpergefühl vermindert, die in ihrer Emotionalität eingeschränkt oder in einer verbalen Psychotherapie schwer zu erreichen sind (Ernst et al. 1998; ► Kap. 36).

Akupunktur. Beeinflusst von der chinesischen Medizin findet in letzter Zeit auch die Akupunktur Eingang in die Depressionstherapie (Übersicht in Schnyer u. Allen 2007), erste randomisierte kontrollierte Studien erbrachten aber nur geringe Responderaten (Allen et al. 2006). Ein Review zur Effektivität anhand kontrollierter Kurzzeitstudien kam jüngst zu dem Ergebnis, dass eine gewisse Wirksamkeit vorhanden sein könnte. Weitere, v. a. standardisierte und Langzeitstudien sind zur Evidenzbeurteilung noch nötig (Leo u. Ligot 2007).

Stationäre Depressionsbehandlung

Bei ca. 5% der Depressionen ist eine stationäre Aufnahme und Behandlung in einer psychiatrischen Fachklinik erforderlich. Indikationen für die Hospitalisierung sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst. Ein unbe-

kannter Prozentsatz wird in Allgemeinkrankenhäusern (innere Abteilung, Gynäkologie) und in psychosomatischen Kliniken (mit-)behandelt. Die Hospitalisation erfolgt i. Allg. wegen sog. Therapieresistenz (s. Übersicht), Chronifizierung und/oder aus psychosozialen Gründen. In Anbetracht des hohe Fachkompetenz erfordernden selektierten, schwerkranken Patientengutes wurden in den letzten Jahren spezialisierte Depressionsstationen in vielen Kliniken eingerichtet (Übersicht in Wolfersdorf et al. 1995; Wolfersdorf 1997).

Indikationen für die stationäre Aufnahme von Depressiven

- Noncompliance
- Therapieresistenz (Nonresponder)
- Manifeste Suizidgefahr
- Wahnhafte/psychotische Depression
- Fehlende Versorgung/Betreuung
- Gravierende familiäre Konflikte
- Komplizierende Begleiterkrankungen
- Neuropsychiatrische Komorbidität (z. B. Alkoholabhängigkeit, Persönlichkeitsstörung, Morbus Parkinson)

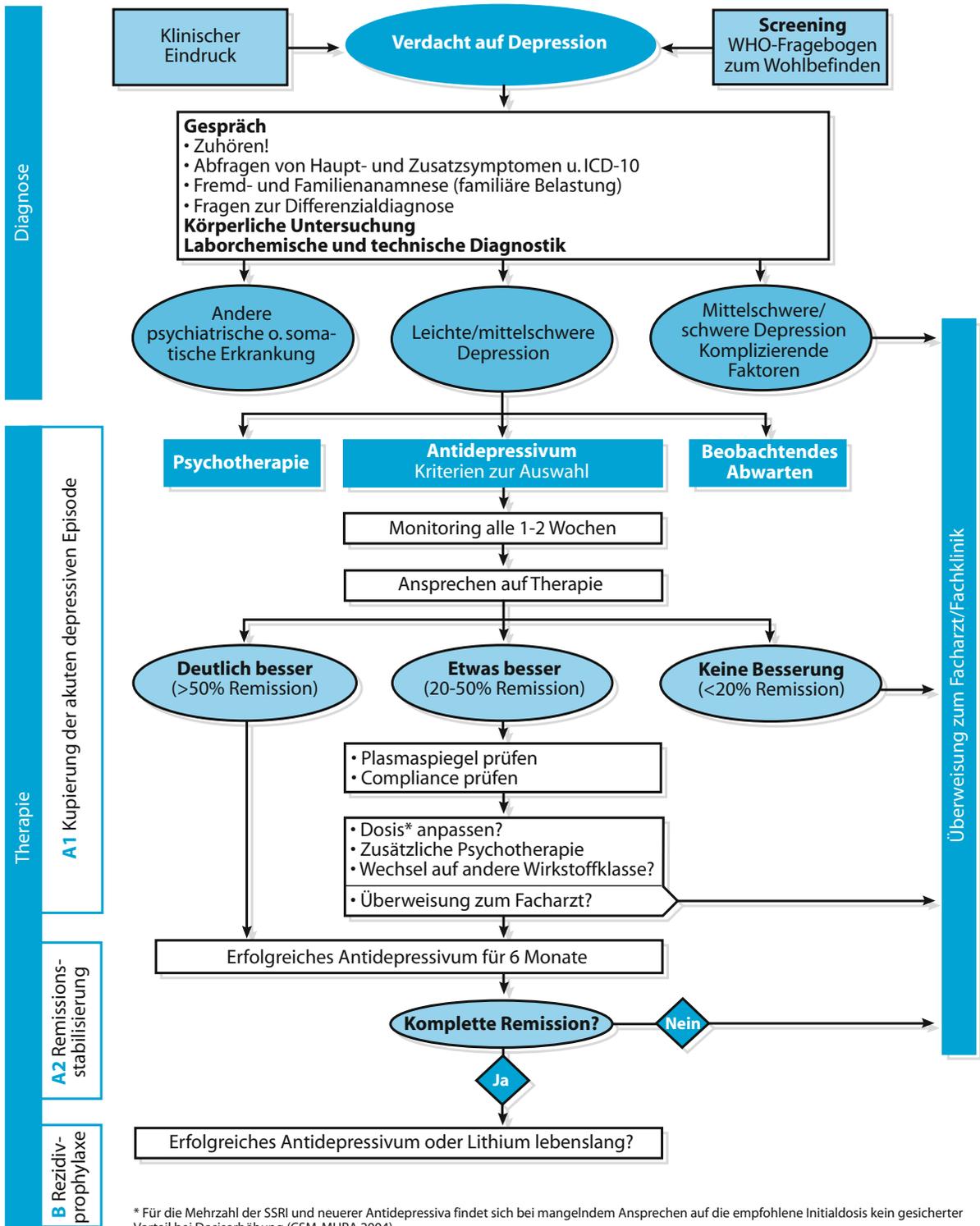
55.6.7 Leitlinien

Leitlinien/Guidelines zur Diagnose und Behandlung von Depressionen wurden von verschiedenen nationalen und internationalen Fachgesellschaften und Gremien – z. T. differenziert für verschiedene Zielgruppen (Allgemein- arzt/GP, Facharzt, Psychologen/Psychotherapeuten; Altersdepressionen) – vorgelegt (Anderson et al. 2000; Baldwin et al. 2002; DGPPN 2007, <http://www.dgppn.de>; Übersicht in Bauer 2005).

Die Handlungsleitlinie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist in **Abb. 55.19** wiedergegeben:

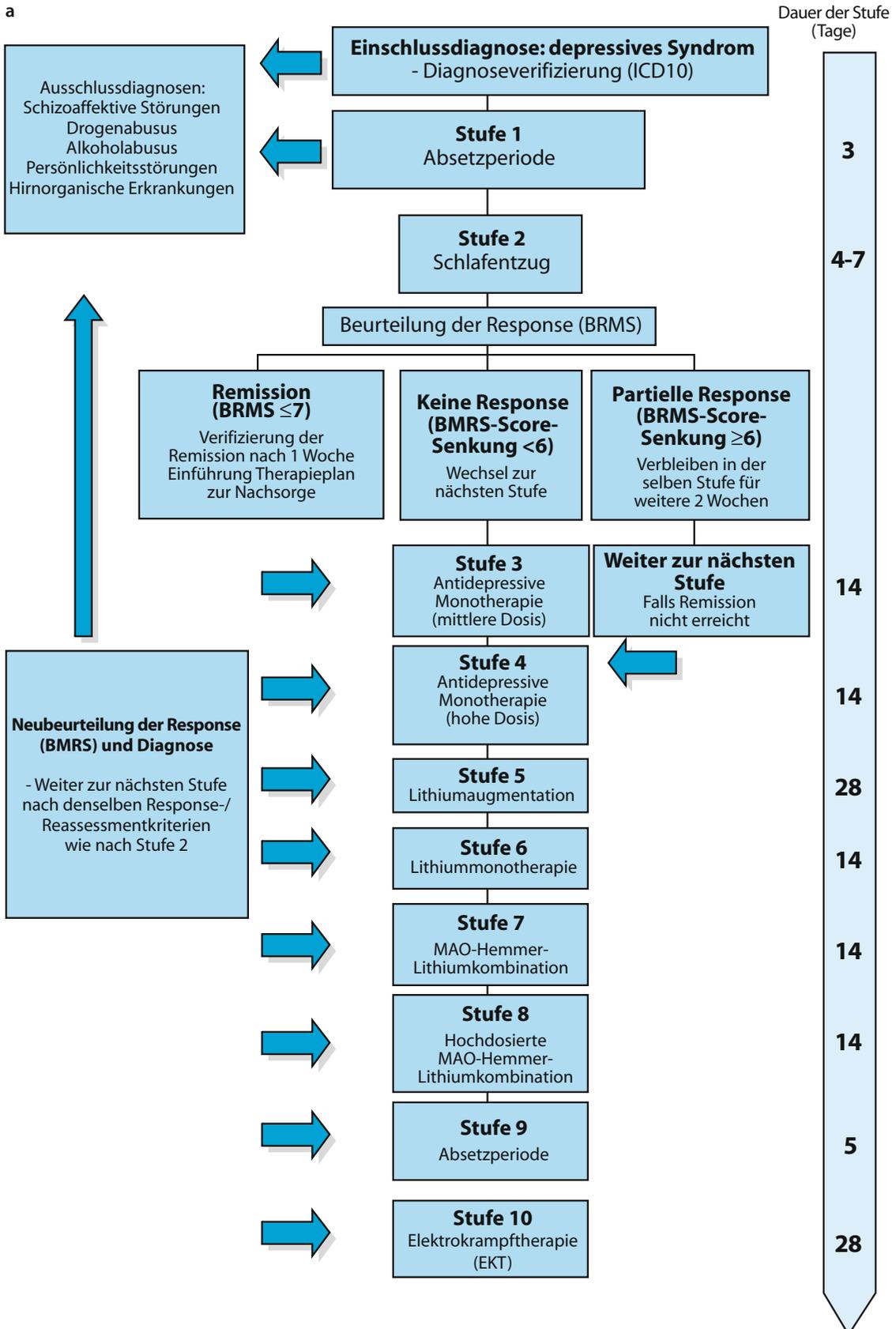
Im Rahmen des Berliner Algorithmusprojektes und des Kompetenznetzes Depression wurden randomisierte kontrollierte Stufenplanstudien zur stationären Depressionsbehandlung durchgeführt, die auf breiten klinischen Therapieerfahrungen basieren und deren Ergebnisse in Kürze vorgelegt werden (Bauer 2005; **Abb. 55.20a,b**).

Der Weltverband für biologische Psychiatrie (WFSBP) hat sowohl für die Akut- als auch die Erhaltungstherapie der unipolaren Depressionen Guidelines vorgelegt (Bauer et al. 2002, 2004, 2005).



* Für die Mehrzahl der SSRI und neuerer Antidepressiva findet sich bei mangelndem Ansprechen auf die empfohlene Initialdosis kein gesicherter Vorteil bei Dosiserhöhung (CSM, MHRA 2004)

Abb. 55.19. Synopsis zur hausärztlichen Diagnostik und antidepressiven Pharmakotherapie. Handlungsleitlinie Depression aus »Empfehlungen zur Therapie der Depression« (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2. Auflage 2006)



■ Abb. 55.20a,b. Stationäre Depressionsbehandlung: a Berliner Therapiealgorithmus. (Nach Adli et al. 2003)

b

Übersicht über die Stufenplanarmen Behandlungsgruppen I/1 bis I/3

Woche	Gruppe I/1		Gruppe I/2		Gruppe I/3	
0	Absetzperiode					
1	Antidepressiva-Monotherapie					
2						
3						
4						
5	Lithiumaugmentation		Hochdosierte Antidepressiva-Monotherapie		Medikamentenwechsel: Antidepressiva-Monotherapie	
6						
7						
8	Lithiummonotherapie		Lithiumaugmentation		Lithiumaugmentation	
9						
10	MAO-Hemmer-Monotherapie		Lithiummonotherapie		Lithiummonotherapie	
11						
12	Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie		MAO-Hemmer-Monotherapie		MAO-Hemmer-Monotherapie	
13						
14	EKT		Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie		Hochdosierte MAO-Hemmer-Monotherapie	
15						
16	EKT		EKT		EKT	
17						
18	EKT		EKT		EKT	
19						
20			EKT		EKT	

55

Bedarfsmedikation:

Lorazepam,
Propranolol

Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika,

Dihydroergotamin

Zusatzmedikation bei psychotischen Symptomen:

Risperidon bis 4 mg/Tag oder Olanzapin bis 15 mg/Tag

■ Abb. 55.20a,b. b Stufenplan »Therapieresistente Depression« (Kompetenznetz Depression 2006)

EbM-Box

Therapie von Depressionen

Die **Wirksamkeit von Antidepressiva** in der **Akutbehandlung** depressiver Erkrankungen ist unabhängig von Umweltfaktoren für alle Substanzklassen (Trizyklika, Tetracyklika, SSRI, MAO-Hemmer) belegt (Level A). Etwa 50–70% der mittelgradigen bis schweren Depressionen respondieren unter Antidepressivatherapie, 25–33% unter Placebo. Die Placebo-Verum-Differenz nimmt mit dem Schweregrad zu. Alle zugelassenen Antidepressiva sind in etwa vergleichbar wirksam, bei schwer depressiven/hospitalisierten (melancholischen) Patienten waren Trizyklika wirksamer als SSRI (Level A). Duale Antidepressiva (Venlafaxin, Mirtazapin, Duloxetine) sind möglicherweise wirksamer als SSRI und weisen einen rascheren Wirkeintritt auf (Level B–C).

Mit einer Responderate von ca. 60% ist auch die Wirksamkeit der **Schlafentzugsbehandlung** belegt (Level A), die **Elektrokonvulsionstherapie** besitzt hohe Wirksamkeitsevidenz (Level A).

Den störungsspezifischen **Psychotherapieverfahren** kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle Psychotherapie und CBASP kommt gleichfalls Wirksamkeitsevidenz Level A für die Behandlung leichter bis mittelgradiger Depressionen zu.

In der Behandlung psychotischer Depressionen besitzt die Kombination mit einem Antipsychotikum größere Wirksamkeit (Level A), in der Behandlung sog. atypischer Depressionen sind irreversible MAO-Hemmer wirksamer (Level B). Zur Behandlung saisonaler Depressionen ist die Lichttherapie erste Wahl (Level A).

In der Behandlung von Altersdepressionen war Nortriptylin dem Placebo und anderen Antidepressiva überlegen (Level A), SSRI sind ebenfalls effektiv und sicher (Level A).

Bei der Behandlung von Post-stroke-Depressionen und Depressionen bei Demenzen ist die Wirksamkeit von Nortriptylin und SSRI gut belegt (Level A).

Bei Nonrespondern ist ein Substanzwechsel zu einer anderen Antidepressivaklasse bei ca. 50% erfolgversprechend (Level B), ein Switch zu einem anderen SSRI war bei 40–70% erfolgreich (Level C). Zur Kombination verschiedener Antidepressiva liegen wenig Daten vor (Level C), die initiale Kombination Antidepressivum + Benzodiazepin zeigte erfolgreichere Behandlungsergebnisse (Level A). Durch eine Augmentationsstrategie respondieren 40–50%: mit Lithium (Level A), mit T₃ (Level B–C) oder mit einem atypischen Neuroleptikum (Level C).

Hinsichtlich **Verträglichkeit** und Arzneimittelsicherheit/Toxizität waren SSRI den Trizyklika überlegen (Level A).

Die Wirksamkeit in der **Erhaltungstherapie** über 6–12 Monate ist für Antidepressiva gut belegt (Level A), möglichst unter Beibehaltung der vollen initial wirksamen Dosis (Level B).

Die **rezidivprophylaktische Wirksamkeit** ist für Antidepressiva und Lithium gesichert (Level A), für Carbamazepin v. a. als Alternative zu Lithium (Level C).

Gute Evidenz liegt ebenfalls für die kognitive Verhaltenstherapie vor (Level A).

Zur Behandlung der **Dysthymie** sind Trizyklika, SSRI und MAO-Hemmer wirksam (Level A).

Zur Therapie der »**Double-Depression**«/chronischen **Depression** waren Trizyklika und SSRI effektiv (Level A), ebenso CBASP (Level B).

(Übersichten in Bauer et al. 2002, 2004, 2005; Stein et al. 2005).

Literatur

- Abraham K (1912) Psychoanalytische Studien. Fischer, Frankfurt
- Abrams R (1997) Electroconvulsive therapy, 3rd edn. Oxford University Press, New York
- Adler G (2005) Verhaltens-Einzelpsychotherapie von Depressionen im Alter (VEDIA). Schattauer, Stuttgart
- Adler D, McLaughlin T, Rogers W et al. (2006) Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry* 163: 1569–1576
- Adli M, Rush AJ, Möller H et al. (2003) Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry* 36 (Suppl 3): 222–229
- Adli M, Baethge C, Heinz A et al. (2005) Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 387–400
- Ahrens B, Haug HJ, Lauterbach E et al. (2004) Das AMDP-Modul zur Depression. In: Freyberger HJ, Möller HJ (Hrsg) Die AMDP-Module. Hogrefe, Göttingen, S 60–78
- Akin D, Manier D, Sanders-Bush E et al. (2005) Signal transduction abnormalities in melancholic depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 5–16
- Akiskal HS (1994) Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatr Scand* 89 (Suppl 383): 19–23
- Akiskal HS, Benazzi F (2005) Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord* 84: 209–217
- Aldenhoff J (1997) Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Nervenarzt* 68: 379–387
- Alexopoulos G, Meyers B, Young R et al. (1997) »Vascular depression« hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54: 915–922
- Alexopoulos GS (2005) Depression in the elderly. *Lancet* 365: 1961–1968
- Allen J, Schnyer R, Chambers A et al. (2006) Acupuncture for depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 67: 1665–1673
- Alnaes R, Torgersen S (1991) Personality and personality disorders among patients with various affective disorders. *J Pers Disord* 5: 107–121

- Althaus D, Hegerl U (2004) Ursachen, Diagnose und Therapie von Suizidalität. *Nervenarzt* 75: 1123–1135
- American Psychiatric Association (1993) Practice guidelines for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 150 (Suppl 4): 1–25
- Ames D (1991) Epidemiological studies of depression among the elderly in residential and nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 6: 347–354
- An der Heiden W, Konnecke R, Maurer K et al (2005) Depression in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 174–184
- Anand A, Charney DS (2000) Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 10): 16–24
- Anderson I (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58: 19–36
- Anderson IM, Tomenson BM (1994) The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacology* 8: 238–249
- Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF (2000) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 14: 3–20
- Andlin-Sobocki P, Wittchen H (2005) Cost of affective disorders in Europe. *Eur J Neurology* 12 (Suppl 1): 34–38
- Angermeyer M, Däumer R, Matschinger H (1993) Benefits and risks of psychotropic medication in the eyes of the general public: results of a survey in the Federal Republic of Germany. *Pharmacopsychiat* 26: 114–120
- Angst J (1980) Verlauf unipolarer depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizo-affektiver Erkrankungen und Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 48: 3–30
- Angst J (1994) The history and concept of recurrent brief depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 171–173
- Angst J (1995) The epidemiology of depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 5 (Suppl): 95–98
- Angst J, Kupfer DJ, Rosenbaum JF (1996) Recovery from depression: Risk or reality? *Acta Psychiatr Scand* 93: 413–419
- Angst J, Angst F, Stassen H (1999) Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 57–62
- Angst J, Gamma A, Benazzi F et al (2006) Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 44–54
- Anseau M, Von Frenkell R, Cerfontaine JI et al. (1988) Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 153: 65–71
- Anstey K, Brodaty H (1995) Antidepressants and the elderly: double-blind trials 1987–1992. *Int J Geriatr Psychiatry* 10: 265–279
- APA, Weiner R (eds) (2001) The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging: a task force report. APA, Washington
- Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985) The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 42: 1193–1204
- Armitage R (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 115: 104–115
- Arolt V, Driessen M, Dilling H (1997) Psychische Störungen bei Patienten im Allgemeinkrankenhaus. *Dt Arztebl* 94: 3–8
- Arolt V, Peters M, Erfurth A et al. (2003) S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 13: 235–239
- Aronson R, Offman H, Joffe R et al. (1996) Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53: 842–848
- Artigas F, Perez V, Alvarez E (1994) Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 51: 248–251
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2006) Empfehlungen zur Therapie der Depression, 2.Aufl. *Arzneiverordnung in der Praxis* 33 (Sonderheft 1): 1–40
- Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F et al. (1971) Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 3: 331–334
- Åsberg M, Schalling D, Träskman-Benz L et al. (1987) Psychobiology of suicide, impulsivity, and related phenomena. In: Meltzer H (ed) *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven, New York, pp 655–668
- Ayuso-Gutierrez J (2005) Depressive subtypes and efficacy of antidepressive pharmacotherapy. *World J Biol Psychiatry* 6 (Suppl 2): 31–37
- Ayuso-Mateos J, Vazquez-Barquero J, Dowrick C et al. (2001) Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 179: 308–316
- Baethge C, Gruschka P, Smolka M et al. (2003) Effectiveness and outcome predictors of long-term lithium prophylaxis in unipolar major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 28: 355–361
- Baghai T, Frey R, Kasper S et al. (Hrsg) (2004) *Elektrokonvulsionstherapie*. Springer, Wien
- Baghai T, Volz H, Möller H (2006) Drug treatment of depression in the 2000s: an overview of achievements in the last 10 years and future possibilities. *World J Biol Psychiatry* 7: 198–222
- Bajbouj M, Lisanby S, Lang U et al. (2006) Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 59: 395–400
- Baldwin DS (2003) Recurrent brief depression. *Psychol Med* 33: 383–386
- Baldwin R, Chiu E, Katona C et al. (2002) Guidelines on depression in older people. *Practising the evidence*. Dunitz, London
- Baldwin R, Gallagley A, Gourlay M et al. (2006) Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. *Int J Geriatric Psychiatry* 21: 57–63
- Bär K, Brehm S, Böttger M et al. (2005) Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 117: 97–103
- Bär K, Brehm S, Böttger M (2006) Decreased sensitivity to experimental pain in adjustment disorder. *Eur J Pain* 10: 467–471
- Barbee J, Conrad E, Jamhour N (2004) The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65: 975–981
- Barbui C, Hotopf M (2001) Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 178: 129–144
- Barbui C, Percudani M, Hotopf M (2003) Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies. *J Clin Psychopharmacol* 23: 145–154
- Barbui C, Guaiana G, Hotopf M (2004) Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry* 37: 93–97
- Bauer M (2004) *Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen*. Uni-Med, Bremen
- Bauer M (2005) Leitlinien und Therapiealgorithmen in der Behandlung depressiver Störungen. *Psychopharmakotherapie* 12 (Suppl 13): 18–23
- Bauer M, Dopfmer S (1999) Lithium augmentation in treatment-resistant depression. Meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19: 427–434
- Bauer M, Whybrow P, Angst J et al. (2002 a) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 3: 5–43

- Bauer M, Whybrow P, Angst J et al. (2002 b) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 3: 69–86
- Bauer M, Whybrow P, Angst J et al. (2004) Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen. Wiss Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg) (2005) Akute und therapieresistente Depressionen, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Baumann P (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokin* 31: 444–469
- Baumeister H, Höfler M, Jacobi F et al. (2004) Psychische Störungen bei Patienten mit muskuloskeletalen und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. *Z Klin Psychol Psychotherapie* 33: 33–41
- Baynes D, Mulholland C, Cooper SJ et al. (2000) Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res* 45: 47–56
- Beblo T, Lautenbacher S (2006) Neuropsychologie der Depression. Hogrefe, Göttingen
- Bech P (2005) Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants? *CNS Drugs* 19: 313–324
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. (1996) Kognitive Therapie der Depression. PVU, Weinheim
- Benazzi F (2003) How could antidepressants worsen unipolar depression? *Psychother Psychosom* 72: 107–108
- Benca R, Obermeyer W, Thisted R et al. (1992) Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49: 651–668
- Benedetti G (1987) Analytische Psychotherapie der affektiven Psychosen. In: Kisker KP, Lauter H, Meyer J-E et al. (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart. Bd 5 Affektive Psychosen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 369–385
- Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC et al. (2005) Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 66: 1535–1540
- Benedetti F, Bernasconi A, Pontiggia A (2006) Depression and neurological disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19: 14–18
- Benkert O, Kepplinger H, Sobota K (1995) *Psychopharmaka im Widerstreit*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Berlanga C, Ortega-Soto HA (1995) A 3-year follow-up of a group of treatment resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination. *J Affect Disord* 34: 187–192
- Bernard H, MacKenzie K (1994) *Basics of group psychotherapy*. Guilford, New York
- Bernstein I, Rush AJ, Yonkers K et al. (2006) Symptom features of postpartum depression: are they distinct? *Depress Anxiety* DOI 10.1002/da.20276
- Bertilsson L, Dahl M-L (1996) Polymorphic drug oxidation. Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 5: 200–223
- Bhalla R, Butters M, Mulsant B et al. (2006) Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 14: 419–427
- Bickel H, Cooper B, Wancata J (1993) Psychische Erkrankungen von älteren Allgemeinkrankenhauspatienten: Häufigkeit und Langzeitprognose. *Nervenarzt* 64: 53–61
- Bielski RJ, Friedel O (1976) Prediction of tricyclic antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1479–1489
- Birkenhäger T, Pluijms E, Lucius S (2003) ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disord* 74: 191–195
- Bjerkenstedt L, Edman G, Alken R et al. (2005) Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 40–47
- Blackburn IM, Moore RG (1997) Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 171: 328–334
- Blacker D (1996) Maintenance treatment of major depression: a review of the literature. *Harv Rev Psychiatry* 4: 1–9
- Blatt SJ (1998) Contributions of psychoanalysis to the understanding and treatment of depression. *J Am Psychoanal Ass* 46: 723–752
- Bloch AL, Shear MK, Markowitz et al. (1993) An empirical study of defense mechanisms in dysthymia. *Am J Psychiatry* 150: 1194–1197
- Bockting C, Spinhoven P, Koeter M et al. (2006) Prediction of recurrence in recurrent depression and the influence of consecutive episodes on vulnerability for depression: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 67: 747–755
- Böker H, Gramigna R (2002) Psychotherapie bei depressiv Erkrankten. In: Böker H, Hell D (Hrsg) *Therapie der affektiven Störungen*. Schattauer, Stuttgart
- Böker H, Budischewski K, Eppel A et al. (2000) Selbstkonzept und Objektbeziehungen bei Patienten mit affektiven Störungen. *Reperatory-grid technique*. *Psychother Psychosom Med Psychol* 50: 328–334
- Boland R, Keller M (2002) Course and outcome of depression. In: Gotlib I, Hammen C (eds) *Handbook of depression*. Guilford, New York, pp 43–60
- Bond M (2006) Psychodynamic psychotherapy in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19: 40–43
- Bottlender R, Dobmeier P, Möller HJ (1998) Der Einfluß von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf die Blutgerinnung. *Fortschr Neurol Psychiat* 66: 32–35
- Bottlender R, Möller H (2005) Unzureichende Therapieresponse während der stationären Behandlung: Einflussfaktoren und Bedeutung für den Ein-Jahres-Verlauf depressiv erkrankter Patienten. *Nervenheilk* 24: 397–401
- Boylan K, Romero S, Birmaher B (2007) Psychopharmacologic treatment of pediatric major depressive disorder. *Psychopharmacology* 191: 27–30
- Braus D (2006) *EinBlick ins Gehirn. Moderne Bildgebung in der Psychiatrie*. Thieme, Stuttgart
- Breen R, Thornhill JT (1998) Noncompliance with medication for psychiatric disorders. Reasons and remedies. *CNS Drugs* 9: 457–471
- Brieger P, Marneros A (1995) Das Dysthymiekonzept. Aktuelles und Geschichtliches – Ein Überblick. *Fortschr Neurol Psychiat* 63: 411–420
- Brieger P, Blöink R, Röttig S et al. (2004) Die vorzeitige Berentung von unipolar depressiv und bipolar affektiv Erkrankten. *Psychiatr Prax* 31: 203–206
- Brodady H, Luscombe G, Peisah C et al. (2001) A 25-year longitudinal comparison study of the outcome of depression. *Psychol Med* 31: 1347–1359
- Brodady H (2001) A 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychol Med* 31: 1347–1359
- Brown GW (1997) A psychosocial perspective and the aetiology of depression. In: Honig A, Van Praag HM (eds) *Depression: Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chichester, pp 343–364
- Brown GW, Harris T (1978) *Social origins of depression*. Tavistock, London
- Brown G, Harris T, Hepworth C (1994) Life-events and endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* 51: 525–534
- Browne G, Steiner M, Roberts J et al. (2002) Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 68: 317–330

- Bruce M, Takeuchi D, Leaf P (1991) Poverty and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 48: 469–474
- Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S et al. (2002) The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 461–475
- Brunnauer A, Laux G, Geiger E et al. (2006) Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 67: 1776–1781
- Bschor T (2002) Larvierte Depression: Aufstieg und Fall einer Diagnose. *Psychiatr Prax* 29: 207–210
- Bschor T, Berghöfer A, Ströhle A et al. (2002) How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 22: 427–430
- Buckley N, McManus P (2002) Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ* 325: 1332–1337
- Bühler K, König M (2003) Depression und Biografie. *Nervenheilk* 22: 267–271
- Burt V, Suri R, Altshuler L et al. (2001) The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 158: 1001–1009
- Byrne S, Rothschild A (1998) Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatments. *J Clin Psychiatry* 59: 279–288
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C et al. (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 161: 598–607
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF et al. (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 38: 15–22
- Caspi A, Sugden K, Moffitt T et al. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5HTT gene. *Science* 301: 386–389
- Cassano G, Jori M (2002) Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomised, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 27–32
- Chambers C, Hernandez-Diaz S, Van Marter L et al. (2006) Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354: 579–587
- Chapman D, Whitfield C, Felitti V et al. (2004) Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord* 82: 217–225
- Charney D, Heninger G, Sternberg D et al. (1982) Adrenergic receptor sensitivity in depression. *Arch Gen Psychiatry* 39: 290–294
- Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A et al. (2004) Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. *Br J Psychiatry* 184: 41–47
- Cipriani A, Wilder H, Hawton K et al. (2005 a) Lithium in the prevention of suicidal behaviour and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomised trials. *Am J Psychiatry* 162: 1805–1819
- Cipriani A, Barbui C, Geddes JR (2005 b) Suicide, depression, and antidepressants. *BMJ* 330: 373–374
- Clayton P, Grove W, Coryell W et al. (1991) Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 148: 1512–1517
- Clayton A, Pradko J, Croft H et al. (2002) Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 63: 357–366
- Cloninger C, Svrakic D, Przybeck T (2006) Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *J Affect Disord* 92: 35–44
- Cohen L, Altshuler L, Harlow B et al. (2006 a) Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 295: 499–507
- Cohen L, Soares CN, Vitonis AF et al. (2006 b) Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 63: 385–390
- Cole MG, Bellavance F (1997) The prognosis of depression in old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 5: 4–14
- Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS) (2005) Internationale Skalen für Psychiatrie, 5. Aufl. Hogrefe, Göttingen
- Cookson J, Gilaberte I, Desai D et al. (2006) Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by number needed to treat. *Int Clin Psychopharmacol* 21: 267–273
- Copeland J, Beekman A, Braam A et al. (2004) Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry* 3: 45–49
- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *Brit J Psychiatry* 131: 1237–1264
- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG et al. (1997) Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 54: 700–705
- Correa H, Duval F, Claude MM et al. (2001) Noradrenergic dysfunction and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 163–168
- Corruble E, Ginestet D, Guelfi J (1996) Comorbidity of personality disorder and unipolar major depression. A review. *J Affect Disord* 37: 157–170
- Coryell W, Scheftner W, Keller M et al. (1993) The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 50: 85–94
- Cuijpers P, Smit F (2004) Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand* 109: 325–331
- Dalton S, Johansen C, Mellemkjaer L et al. (2003) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Int Med* 163: 59–64
- Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F et al. (2004) »Dopamine-dependent« side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 65: 1064–1068
- Danish University Antidepressant Group (1990) Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 18: 289–299
- Danish University Antidepressant Group (1993) Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 28: 105–116
- De Jonghe F, Kool S, van Aalst G et al. (2001) Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 64: 217–229
- De Kloet E, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6: 463–475
- De Lima M, Hotopf M (2003) Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. *Drug Saf* 26: 55–64
- De Lima MS, Hotopf M, Wessely S (1999) The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 29: 1273–1289
- Delgado PL, Moreno FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 1): 5–12
- Demling J (1995) Neurobiochemie suizidalen Verhaltens. In: Wolfersdorf M, Kaschka W (Hrsg) Suizidalität. Die biologische Dimension. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 47–72
- Demling J (ed) (2004) Therapieresistente Depressionen. Uni-Med, Bremen
- Den Boer J, Bosker F, Meesters Y (2006) Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 21(Suppl 1): S21–S24
- Denton WH, Golden RN, Walsh SR (2003) Depression, marital discord, and couple therapy. *Curr Opin Psychiatry* 16: 29–34

- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al (2005) Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 409–416
- Devarajan S, Dursun S (2000) Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant depression. *Can J Psychiatry* 45: 489–490
- Diefenbacher A, Heim G (1994) Somatic symptoms in Turkish and German depressed patients. *Psychosom Med* 56: 551–556
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1993) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern
- Dilsaver S, Greden J, Snider R (1987) Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and physiology. *Int Clin Psychopharmacol* 2: 1–19
- Dimmock P, Wyatt K, Jones Pea (2000) Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 356: 1131–1136
- Dinan TG (2001) Psychoneuroendocrinology of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 14: 51–55
- Djernes J (2006) Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* 113: 372–387
- Dodd S, Horgan D, Malhi G et al. (2005) To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 89: 1–11
- Dohmen C, Garlip G, Sitzer M et al (2006) Post-stroke-Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 74: 257–262
- Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF et al (2005) Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 66: 1043–1049
- Donoghue J, Tylee A (1996) The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in primary care in the UK. *Br J Psychiatry* 168: 164–168
- Drevets W (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48: 813–829
- Duman R (2004) Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* 5: 11–25
- Duman R, Heninger G, Nestler E (1999) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597–606
- Dunner DL, Hendrickson HE, Bea C et al. (1997) Venlafaxine in dysthymic disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 528–531
- Dunner DL, Rush AJ, Russell J et al. (2006) Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 67: 688–695
- Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S (2006) Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs* 20: 187–198
- Ebert D, Lammers CH (1997) Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* 68: 545–555
- Elhwuegi A (2004) Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 435–451
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. (1989) National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 46: 971–982
- Ellis P, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression (2004) Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 38: 389–407
- Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al. (1998) Fluoxetine in child and adolescent depression: acute and maintenance treatment. *Depress Anxiety* 7: 32–39
- Ernst E, Rand JI, Stevinson C (1998) Complementary therapies for depression. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1026–1032
- Evans M, Hollon S, DeRubeis R et al. (1992) Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 802–808
- Ezquiaga E, Garcia A, Bravo F et al. (1998) Factors associated with outcome in major depression: a 6-month prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33: 552–557
- Faltermaier-Temizel M, Laakmann G, Baghai T et al. (1997) Prädikative Faktoren für den Therapieerfolg beim depressiven Syndrom. *Nervenarzt* 68: 62–68
- Fava G (2003) Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry* 64: 123–133
- Fava GA, Ruini C (2003) Development and characteristics of a well-being enhancing psychotherapeutic strategy. *Well-being therapy. J Bev Ther Exp Psychiatry* 34: 45–63
- Fava GA, Sonino N (1996) Depression associated with medical illness. Treatment considerations. *CNS Drugs* 5: 175–189
- Fava M, Davidson KG (1996) Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19: 179–200
- Fava M (2000) New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 1): 26–32
- Fava M (2006) Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 67 (Suppl 4): 14–21
- Fava M (2000) New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 1): 26–32
- Fava GA, Rafanelli C, Grandi S et al. (2004) Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 161: 1872–1876
- Fava M, Graves L, Benazzi F et al. (2006) A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 67: 1754–1759
- Fawcett J, Kravitz H (1983) Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry* 44: 8–11
- Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L et al. (1990) Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 147: 1189–1194
- Fegert J, Janhsen K, Böge I (2006) Medikamentöse Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter. Was tun angesichts multipler Warnhinweise gegen SSRI und SNRI? *Psychopharmakotherapie* 13: 84–94
- Feighner J, Boyer W (eds) (1991) The diagnosis of depression. Wiley, Chichester
- Feijo de Mello M, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J et al (2005) A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 75–82
- Fenton W, Stover E (2006) Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry* 19: 421–427
- Fiedler P, Backenstraß M, Kronmüller K et al. (1998) Eheleiche Interaktion und das Rückfallrisiko depressiver Patienten – Eine Strukturanalyse ehelicher Beziehungsmuster mittels SASB. *Verhaltenstherapie* 8: 4–13
- Figiel GS, McDonald WM (1997) Prophylactic electroconvulsive therapy versus anti-depressant medications. *Essent Psychopharmacol* 2: 89–100
- Fink M (1994) Combining electroconvulsive therapy and drugs: a review of safety and efficacy. *CNS Drugs* 1: 370–376
- Fitzgerald P, Benitez J, De Castello A et al. (2006) A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 163: 88–94
- Flint AJ, Rifat SL (1997) The effect of treatment on the two-year course of late-life depression. *Br J Psychiatry* 170: 268–272
- Fogel J, Eaton W, Ford D (2006) Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 113: 36–43
- Folkerts H, Eser D, Baghai T (2005) Elektrokrafttherapie. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg) Akute und therapieresistente Depressionen, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 347–371

- Fountoulakis K, Kantartzis S, Siamouli M et al. (2006) Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry* 7: 131–137
- Franchini L, Gasperini M, Perez J et al. (1998) Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 59: 229–232
- Frank E, Kupfer D, Perel J et al. (1990) Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1093–1099
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. (1993) Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 27: 139–145
- Freeman HL (1994) Historical and nosological aspects of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand* 89 (Suppl 383): 7–11
- Freemantle N, Anderson I, Young P (2000) Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry* 177: 292–302
- Freud S (1917) Trauer und Melancholie. In: *Gesammelte Werke*, Bd 10. Imago Publishing, London, S 428–446
- Freyberger HJ, Möller HJ (2004) Die AMDP-Module. Hogrefe, Göttingen
- Frieling H, Bleich S (2006) Tranylcypromine. New perspectives on an »old« drug. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 268–273
- Fritzsche M, Heller R, Hill H, Kick H (2001) Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression. *J Affect Disord* 62: 207–215
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T et al. (2002) Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159: 1112–1118
- Furey M, Drevets W (2006) Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1121–1129
- Furukawa T, McGuire H, Barbui C (2002 a) Meta-analysis of effects and side-effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 325: 991–999
- Furukawa T, Streiner D, Young L (2002 b) Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD00101
- Gastpar M, Zeller K (2005) Hypericum-Extrakt STW3 und Sertralin zur Behandlung der mittelschweren Depression. Eine doppelblinde, randomisierte 24-Wochen-Studie. *Psychopharmakotherapie* 12: 146–153
- Gastpar M, Singer A, Zeller K (2006) Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 39: 66–75
- Geddes J, Freemantle N, Mason J et al. (2001) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3 (Update Software)
- Geddes J, Carney S, Davies C et al. (2003) Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 361: 653–661
- Gentile S (2005) The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Safety* 28: 137–152
- George M, Rush AJ, Marangell L (2005) A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 58: 364–373
- Gilliam F, Kanner A, Sheline Y (eds) (2005) Depression and brain dysfunction. Informa Healthcare, Abingdon
- Glassman AH, Shapiro PA (1998) Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 155: 4–11
- Glen A, Johnson A, Shepherd M (1984) Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized, double-blind controlled trial. *Psychol Med* 14: 37–50
- Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn I (1998) A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 49: 59–72
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke M et al. (2004) Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 24: 389–399
- Gonul A, Akdeniz F, Taneli F et al. (2005) Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 381–386
- Gotlib I, Krasnoperova E, Neubauer D et al. (2004) Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 113: 127–135
- Greden JF (2001 a) The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 16): 26–31
- Greden JF (ed) (2001 b) Treatment of recurrent depression. APA, Washington
- Greenberg P, Kessler R, Birnbaum H et al. (2003) The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 64: 1465–1475
- Greener M, Guest J (2005) Do antidepressants reduce the burden imposed by depression on employers? *CNS Drugs* 19: 253–264
- Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR et al. (1998) The effect of depression on return to drinking: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 55: 259–265
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. (1996) Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomized study. *J Affect Disord* 40: 179–190
- Grilo C, Sansislow C, Shea M et al. (2005) Two-year prospective naturalistic study of remission from major depressive disorder as a function of personality disorder comorbidity. *J Consult Clin Psychol* 73: 78–85
- Guze S, Robins E (1970) Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 117: 437–438
- Häfner H, Maurer K, Trendler G et al. (2005) Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases – a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res* 77: 11–24
- Hajak G, Padberg F, Herwig U et al. (2005) Repetitive transkranielle Magnetstimulation. Konsensus zum therapeutischen Einsatz bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenheilk* 24: 48–58
- Hallberg P, Sjöblom V (2005) The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 25: 59–73
- Hansen R, Gartlehner G, Lohr K et al. (2005) Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 143: 415–426
- Harris E, Barraclough B (1997) Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 170: 205–228
- Hasin D, Grant B (2002) Major depression in 6050 former drinkers. *Arch Gen Psychiatry* 59: 794–800
- Hasin D, Goodwin R, Stinson F et al. (2006) Epidemiology of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1097–1101
- Hasler G, Drevets W, Manji H et al. (2004) Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 1765–1781
- Haupt M (2004) Depressive Störungen im Alter – Symptombesonderheiten und körperliche Erkrankungen. *Z Gerontopsychol Psychiatrie* 17: 215–224
- Hautzinger M (2003) Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen, 6. Aufl. Beltz PVU, Weinheim
- Hautzinger M, de Jong-Meyer R, Treiber R et al. (1996) Wirksamkeit kognitiver Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und deren Kombination bei nicht-endogenen, unipolaren Depressionen. *Z Klin Psychol Psychotherapie* 25: 130–145
- Hautzinger M, Meyer TD (2002) Diagnostik affektiver Störungen. Hogrefe, Göttingen

- Hedenmalm K, Güzey C, Dahl M et al. (2006) Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 26: 192–197
- Hegerl U, Möller HJ (1996) Nortriptylin. Stellenwert in der psychiatrischen Pharmakotherapie. *Psychopharmakotherapie* 3: 13–27
- Hegerl U, Rupprecht R (2006) Affektive Störungen – Neurobiologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg) *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 424–446
- Hegerl U, Zaudig M, Möller HJ (2001) *Depression und Demenz im Alter*. Springer, Wien
- Henkel V, Mergl R, Allgaier A et al. (2006) Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 141: 89–101
- Henkel V, Mergl R, Kohnen R et al (2003) Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ* 326: 200–201
- Henn F, Vollmayr B (2004 a) Basic pathophysiological mechanisms in depression: what are they and how might they affect the course of the illness? *Pharmacopsychiatry* 37 (Suppl 2): S152–S156
- Henn F, Vollmayr B (2004 b) Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biol Psychiatry* 56: 146–150
- Henningsen P, Löwe B (2006) Depression, pain, and somatoform disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19: 19–24
- Henry J, Alexander C, Sener E (1995) Relative mortality from overdose of antidepressants. *Br Med J* 310: 221–224
- Hensley P (2006) Treatment of bereavement-related depression and traumatic grief. *J Affect Disord* 92: 117–124
- Heßlinger B, Härter M, Barth J et al. (2002) Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen. *Nervenarzt* 73: 205–218
- Hiemke C, Laux G (2002) Therapeutisches Drug-Monitoring von Antidepressiva. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg) *Neuro-Psychopharmaka*. Bd. 3 Antidepressiva. 2. Aufl. Springer, Wien, S 911–922
- Hiemke C, Baumann P, Laux G (2005) Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie* 12: 166–182
- Hildebrandt M, Steyerberg E, Stage K et al. (2003 a) Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 160: 1643–1650
- Hildebrandt MG, Stage KB, Kragh-Soerensen P (2003 b) Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology* 36: 204–212
- Hilger E, Praschak-Rieder N, Willeit M et al. (2002) Die Pharmakotherapie der saisonal abhängigen Depression. *Nervenarzt* 73: 22–31
- Hill J (2003) Childhood trauma and depression. *Curr Opin Psychiatry* 16: 3–6
- Hillert A, Sandmann J, Ehmg S et al. (1995) Psychopharmaka in den Medien. *Nervenarzt* 66: 835–844
- Hirschfeld RM, Klerman GL, Lavori P et al. (1989 a) Premorbid personality assessments of first onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 46: 345–350
- Hirschfeld RM, Kodier T, Keller MB et al. (1989 b) The influence of alcoholism on the course of depression. *J Affect Disord* 16: 151–158
- Hochstrasser B, Isaksen P, Koponen H et al. (2001) Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression. Placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 178: 304–310
- Hofmann P (Hrsg) (2002) *Dysthymie. Diagnostik und Therapie der chronisch depressiven Verstimmung*. Springer, Wien
- Hollon S, DeRubeis R, Evans M et al. (1992) Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 774–781
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC et al (2005) Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 417–422
- Holm KJ, Markham A (1999) Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs* 57: 607–631
- Holm KJ, Spencer CM (1999) Reboxetine: a review of its use in depression. *CNS Drugs* 12: 65–83
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 5: 477–501
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62: 77–91
- Holtmann M, Bölte S, Poustka F (2006) Suizidalität bei depressiven Kindern und Jugendlichen unter Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern. Review und Metaanalyse verfügbarer plazebokontrollierter Doppelblindstudien. *Nervenarzt* 77: 1332–1337
- Hotopf M, Lewis G, Normand C (1996) Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? *Br J Psychiatry* 168: 404–409
- Hübner-Liebermann B, Spießl H, Cording C (2001) Unterschiede zwischen chronischen und nicht-chronischen Depressionen im Spiegel der DGPPN-BADO. *Krankenhauspsychiatrie* 12 (Sonderheft 1): S10–S14
- Huff W, Steckel R, Sitzer M (2003) »Poststroke Depression«. *Nervenarzt* 74: 104–114
- Husain MM, Rush JA, Fink M et al (2004) Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A Consortium for Research in ECT (CORE) Report. *J Clin Psychiatry* 65: 485–491
- Isacsson G (1997) The utilization of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: An analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992–1994. *Acta Psychiatr Scand* 96: 94–100
- Isacsson G, Holmgren P, Druid H et al. (1997) The utilization of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992–1994. *Acta Psychiatr Scand* 96: 94–100
- Isacsson G, Holmgren P, Ahlner J (2005) Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and risk of suicide: a controlled forensic database study of 14 857 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 111: 286–290
- Jacobi J, Wittchen H, Höltling C et al. (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 34: 597–611
- Jarrett R, Schaffer M, McIntire D et al. (1999) Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56: 431–437
- Jarrett RB, Kraft D, Doyle J et al (2001) Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. *Arch Gen Psychiatry* 58: 381–388
- Jaspers K (1913, 1959) *Allgemeine Psychopathologie*. Springer, Berlin
- Johnson D (1996) Noncompliance with antidepressant therapy – an underestimated problem. *Intern Med* 11: 14–17
- Jonghe F de, Hendriksen M, van Aalst et al (2004) Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 185: 37–45
- Judd LL, Akiskal H (2000) Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry* 33: 3–7
- Judd LL, Akiskal H, Schettler P et al. (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59: 530–537
- Judd LJ, Paulus MP, Wells KB et al. (1996) Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 153: 1411–1417

- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55: 694–700
- Jureidini J, Tonkin A (2006) Overuse of antidepressant drugs for the treatment of depression. *CNS Drugs* 20: 623–632
- Kanner A (2005) Depression and the risk of neurological disorders. *Lancet* 366: 1147–1148
- Kapfhammer HP (1998) Zur Interaktion von Pharmakotherapie und psychodynamischer Psychotherapie bei Patienten mit depressiven Störungen. *Psychotherapie* 3: 76–86
- Karp J, Scott J, Houck P et al. (2006) Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 66: 591–597
- Kasper S (1994) Diagnostik, Epidemiologie und Therapie der saisonal abhängigen Depression (SAD). *Nervenarzt* 65: 69–72
- Kasper S (2006) Der therapeutische Effekt der Lichttherapie. In: Möller H-J (Hrsg) *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 321–325
- Kasper S, Jung B (1995) Psychiatrisch relevante Nebenwirkungen der nichtpsychopharmakologischen Pharmakotherapie. *Nervenarzt* 66: 649–661
- Kasper S, Riedel M et al. (2002) Serotonin-selektive Antidepressiva. Klinik. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg) *Neuro-Psychopharmaka*. Ein Therapie-Handbuch, 2. Aufl. Springer, Wien, S 249–338
- Katona C, Livingston G (2002) How well do antidepressants work in older people? A systematic review of number needed to treat. *J Affect Disord* 69: 47–52
- Keller F (1994) Belastende Lebensereignisse und der Verlauf von Depressionen. *Internationale Hochschulschriften*, Bd 241, Münster New York
- Keller M (1999) The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 17): 41–45
- Keller MB, Shapiro PW (1982) »Double depression«: superimpositions of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 139: 438–442
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al. (1992) Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49: 809–816
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. (2000) A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral analysis system for psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342: 1462–1470
- Keller M, Yan B, Dunner DL et al. (2007) Recurrence prevention: efficacy of two years of maintenance treatment with venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. (in press)
- Keller M, Yan B, Dunner DL et al. (2007) Recurrence prevention: efficacy of two years of maintenance treatment with venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. (in press)
- Kendler K, Gatz M, Gardner C et al. (2006) Personality and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1113–1120
- Kendler K, Kuhn J, Vittum J et al. (2005) The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 529–535
- Kendrick T, Peveler R, Longworth L et al. (2006) Cost-effectiveness and cost-utility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Brit J Psychiatry* 188: 337–345
- Kennedy S (2006) A review of antidepressant treatments today. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: S619–S624
- Kennedy S, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 93–100
- Kennedy N, Abbott R, Paykel ES (2003) Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* 33: 827–838
- Kennedy N, Abbott R, Paykel ES (2004) Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 184: 330–336
- Kessing L (2007) Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand* 115: 85–89
- Kessing L, Mortensen P, Bolwig TG (1998) Clinical consequences of sensitisation in affective disorder: a case register study. *J Affect Disord* 47: 41–47
- Kessing L, Nilsson F (2003) Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 73: 261–269
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 617–627
- Khan A, Leventhal R, Khan S et al. (2002) Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 22: 40–45
- Kho K, van-Vreeswijk M, Simpson S et al. (2003) A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT* 19: 139–147
- Klein D, Shankman SA, Rose S (2006) Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 163: 872–880
- Klerman G, Weissman M, Rounsaville B et al. (1984) *Interpersonal psychotherapy of depression*. Basic Books, New York
- Knapp M, Ilson S (2002) Economic aspects of depression and its treatment. *Curr Opin Psychiatry* 15: 69–75
- Kocsis J, Schatzberg A, Rush AJ et al. (2002) Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertraline vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 59: 723–728
- Koenig HG, George LK, Peterson BL et al. (1997) Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 154: 1376–1383
- Kopf D, Westphal S, Luley CW et al. (2004) Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 24: 527–531
- Kornstein S, Bose A, Li D et al. (2006) Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 67: 1767–1775
- Kramer B (1987) Maintenance ECT: a survey of practice. *Convulsive Ther* 3: 260–268
- Kraus A (1995) Role performance, identity structure and psychosis in melancholic and manic-depressive patients. In: Mundt C, Goldstein M, Hahlweg K et al. (eds) *Interpersonal factors in origin and course of affective disorders*. Gaskell, London, pp 92–104
- Kroenke K, West S, Swindle R et al. (2001) Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *JAMA* 286: 2947–2955
- Kronenberg G, Katchanov J, Endres M (2006) Poststroke-Depression. *Nervenarzt* 77: 1176–1185
- Kronmüller K, Mundt C (2006) Persönlichkeit, Persönlichkeitsstörungen und Depression. *Nervenarzt* 77: 863–878
- Krupinski M, Fischer A, Grohmann R et al. (1998) Risk factors for suicides of inpatients with depressive psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 141–147
- Kühner C (2003) Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* 108: 163–174

- Kupfer DJ, Frank E (2001) The interaction of drug- and psychotherapy in the long-term treatment of depression. *J Affect Disord* 62: 131–137
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM et al. (1992) Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 769–778
- Lam R, Andersen H (2006) The influence of baseline severity on efficacy of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: an extended analysis. *Pharmacopsychiatry* 39: 180–184
- Lane R, Baldwin D (1997) Selective serotonin reuptake inhibitor – induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 17: 208–221
- Laske C, Eschweiler G (2006) Brain-derived neurotrophic factor. Vom Nervenwachstumsfaktor zum Plastizitätsmodulator bei kognitiven Prozessen und psychischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 77: 523–537
- Lasser R, Siegel E, Dukoff R et al. (1998) Diagnosis and treatment of geriatric depression. *CNS Drugs* 9: 17–30
- Laux G (1986) Chronifizierte Depressionen. Enke, Stuttgart
- Laux G (2001) Cost-benefit analysis of newer versus older antidepressants – pharmacoeconomic studies comparing SSRIs/ SNRIs with tricyclic antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 34: 1–5
- Laux G (2002) Trizyklische Antidepressiva. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg) *Neuro-Psychopharmaka Bd 3. Antidepressiva und Phasenprophylaktika*. 2. Aufl. Springer, Wien
- Laux G (2005) Depression und Schmerz. *Psychopharmakotherapie* 12 (Suppl 15): 2–4
- Laux G, Dietmaier O (2006) *Praktische Psychopharmakotherapie*, 5. Aufl. Urban & Fischer, München
- Laux G, Ulrich S (2006) Tranylcyproamin. *Psychopharmakotherapie* 13: 130–141
- Laux G, Scholz HJ, Baier D (1994) Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung zu Moclobemid bei Allgemeinärzten und Internisten in Deutschland. *Psychopharmakotherapie* 12 (Suppl 2): 19–26
- Laux G, Volz HP, Möller HJ (1995) Newer and older monoamine oxidase inhibitors. A comparative profile. *CNS Drugs* 3: 145–158
- Laux G, König W, Baumann P (1997) Infusionstherapie bei Depressionen, 5. Aufl. Hippokrates, Stuttgart
- Lavretsky H, Roybal D, Ballmaier M et al. (2006) Antidepressant exposure may protect against decrement in frontal gray matter volumes in geriatric depression. *J Clin Psychiatry* 66: 964–967
- Leclercq Y (2002) How to define remission. *Acta Psychiatr Scand* 106 (Suppl 415): 7–11
- Leclercq Y, Boyer P, Turjanski S et al. (1997) Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *J Affect Disord* 43: 95–103
- Leclercq Y (2002) How to define remission. *Acta Psychiatr Scand* 106 (Suppl 415): 7–11
- Leff J, Vearnals S, Brewin CR et al (2000) The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants vs. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *Br J Psychiatry* 177: 95–100
- Leichsenring F (2001) Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: a meta-analytic approach. *Clin Psychol Rev* 21: 401–419
- Leichsenring F, Rabung S, Leibling E (2004) The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 61: 1208–1216
- Lejoyeux M, Ades J, Mourad I et al. (1996) Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention, and management. *CNS Drugs* 5: 278–292
- Lemke M (2007) Dopaminagonisten als Antidepressiva. *Nervenarzt* 78: 31–38
- Lemke MR, Ceballos-Baumann AO (2002) Depression bei Parkinson-Patienten. *Dtsch Ärztebl* 99: A 2625–2631
- Lenzinger E, Diamant K, Vytiska-Binstorfer E et al. (1997) Prämenstruelle dysphorische Störung (PMDs). *Nervenarzt* 68: 708–718
- Leo R, Ligot J (2007) A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture in the treatment of depression. *J Affect Disord* 97: 13–22
- Leonard B (2000) Stress, depression and the activation of the immune system. *World J Biol Psychiatry* 1: 17–25
- Leonhard K (2003) *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Lepine J, Gastpar M, Mendlewicz J et al. (1997) Depression in the community: The first pan-european Study DEPRES. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 19–29
- Lepine J, Caillard C, Bissler J et al. (2004) A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 161: 836–842
- Leuzinger-Bohleber M, Stuhr U, Rüger B et al. (2001) Langzeitwirkungen von Psychoanalysen und Psychotherapien. Eine multiperspektivische, repräsentative Katamnesestudie. *Psych Z Psychoanal* 55: 193–276
- Levinson D (2005) Meta-analysis in psychiatric genetics. *Curr Psychiatry Rep* 7: 143–151
- Lewinsohn PM (1994) A behavioral approach to depression. In: Friedman RJ, Katz MM (eds) *The psychology of depression*. Wiley, New York, pp 88–102
- Licinio J, Wong M (eds) (2005) *Biology of depression*. Wiley, New York
- Lieberman A (2006) Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand* 113: 1–8
- Lin E, Von Korff M, Katon W et al. (1995) The role of the primary care physician in patient's adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 33: 67–74
- Linde K, Mulrow D, Berner M et al. (2005) St. John's Wort for depression. A review. *Br J Psychiatry* 186: 99–107
- Linden M, Kirchmann S, Schaub RT (1998) Vermutete krankheitsfördernde Einflüsse im Vergleich von manischen und depressiven Episoden. In: Stieglitz RD, Fährndrich E, Möller HJ (Hrsg) *Syndromale Diagnostik psychischer Störungen*. Hogrefe, Göttingen, S 141–147
- Loo C, Mitchell P (2005) A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord* 88:255–267
- Lopez-Ibor JJ Jr (1991) The masking and unmasking of depression. In: Feighner JP, Boyer WF (eds) *Diagnosis of depression*. Wiley, Chichester, pp 99–118
- MacKenzie KR (1997) *Time-managed group psychotherapy: effective clinical applications*. American Psychiatric Press, Washington
- Maes M, Meltzer H (1995) The serotonin hypothesis of major depression: a review. *Rev Neurosci* 4: 407–416
- Maes M, Wauters A, Verkerk R et al. (1996) Lower serum L-tryptophan availability in depression as a marker of a more generalized disorder in protein metabolism. *Neuropsychopharmacology* 15: 243–251
- Maier W (1998) Komorbidität von Depression und Persönlichkeitsstörungen. *Munch Med Wochenschr* 140: 549–552
- Maj M, Veltro F, Pirozzi F et al. (1992) Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 149: 795–800
- Maj M, Pirozzi R, Magliano et al (2006) Agitated »unipolar« major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry* 67: 712–719
- Malhi G, Berk M (2007) Does dopamine dysfunction drive depression? *Acta Psychiatr Scand* 115: 116–124
- Malone KM, Mann JJ (1996) Serotonin measures in depressed suicidal patients. *Essent Psychopharmacol* 1: 127–136

- Mancama D, Kerwin R (2003) Role of pharmacogenetics in affective disorders. *Eur J Pharmacol* 438: 117–128
- Mann J, Malone K (1997) Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 41: 162–171
- Manning D, Frances A (eds) (1990) Combined pharmacotherapy and psychotherapy for depression. American Psychiatric Press, Washington
- Markowitz JC (ed) (1998) Interpersonal psychotherapy. American Psychiatric Press, Washington
- Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B et al. (1998) Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 55: 452–457
- Markowitz J, Kocsis J, Bleiberg K et al. (2005) A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for »pure« dysthymic patients. *J Affect Disord* 89: 167–175
- Marneros A (1998) Hirnorganische Melancholie. *Psycho* 24: 212–217
- Marneros A (2004) Das neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Martin SD, Martin E, Rai SS et al. (2001) Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 58: 641–648
- Matussek N, Ackenheil M, Hippisley H et al. (1980) Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatr Res* 2: 25–36
- Maurer K, Trendler G, Schmidt M et al. (2006) Schizophrenie und Depression. *Nervenarzt* 77: 809–822
- Mayers A, Baldwin D (2005) Antidepressants and their effects on sleep. *Hum Psychopharm* 20: 533–559
- McCabe B, Tsuang MT (1982) Dietary considerations in MAO inhibitor regimens. *J Clin Psychiatry* 43: 178–181
- McCullough JP (2006) Psychotherapie der chronischen Depression. Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy – CBASP. Urban & Fischer, München
- McDonald T, McMahon A, Reid I et al. (1996) Antidepressant drug use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *Br Med J* 313: 860–861
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M et al. (2006) Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163: 1531–1541
- McIntosh A, Lawrie S (2004) Cross-national differences in diet, the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression: you are (associated with) what you eat. *Br J Psychiatry* 184: 381–382
- McMahon F, Buervenich S, Charney DS et al. (2006) Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 78: 804–814
- Melartin T, Rytsälä H, Leskelä U et al. (2005) Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *J Clin Psychiatry* 66: 220–227
- Mentzos S (1995) Depression und Manie. *Psychodynamik und Psychotherapie affektiver Störungen*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen
- Messer T, Schmauß M (2005) Efficacy and tolerability of reboxetine in depressive patients treated in routine clinical practice. *CNS Drugs* 19: 43–54
- Meyer C, Rumpf H, Hapke U et al. (2000) Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung: Ergebnisse der TACOS-Studie. *Nervenarzt* 71: 535–542
- Mills E, Montori V, Wu P et al. (2004) Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ* 329: 27–30
- Mintz J, Mintz L, Arruda M et al. (1992) Treatment of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49: 761–768
- Mitchell PB (1997) Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Safety* 17: 390–402
- Mitchell P, Parker G, Gladstone G et al. (2003) Severity of stressful life events in first and subsequent episodes of depression: the relevance of depressive subtype. *J Affect Disord* 73: 245–252
- Moffaert M van, Dierick M (1999) Noradrenaline and depression. *CNS Drugs* 12: 293–305
- Moises HW, Kasper S, Beckmann H (1981) Trazodone and amitriptyline in treatment of depressed inpatients. A double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 4: 167–171
- Möller HJ (2005 a) Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues. *World J Biol Psychiatry* 6: 247–263
- Möller H (2005 b) Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 83–93
- Möller H (2005 c) Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren. In: Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg) Akute und therapieresistente Depressionen, 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 21–37
- Möller H (2006 a) Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 329–343
- Möller H (2006 b) Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 476–496
- Möller H, Bottlender R (2006) Severe mental illness in depression. *Acta Psychiatr Scand* 113: 64–68
- Möller H, Fischer G, von Zerssen D (1987) Prediction of therapeutic response in acute treatment with antidepressants. Results of an empirical study involving 159 endogenous depressive inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 236: 349–357
- Möller H, Fuger J, Kasper S (1994) Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 27: 215–223
- Möller HJ, Müller H, Volz HP (1996) How to assess the onset of antidepressant effect: comparison of global ratings and findings based on depression scales. *Pharmacopsychiatry* 29: 57–62
- Mössner R, Mikova O, Koutsilieri et al (2007) Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 8: 141–174
- Montgomery S, Dunbar G (1993) Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 189–195
- Montgomery SA, Dufour H, Brion S et al. (1988) The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 153 (Suppl 3): 69–76
- Montgomery SA, Henry J, McDonald G et al. (1994) Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 9: 47–53
- Montgomery SA, Reimitz P, Zivkov M (1998) Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 63–73
- Montgomery SA, Baldwin D, Riley A (2002) Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 69: 119–140
- Montgomery SA, Andersen H (2006) Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 21: 297–309
- Moore N, Verdoux H, Fantino B (2005) Prospective, multiventre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 131–137

- Morris JB, Beck AT (1974) The efficacy of antidepressant drugs. A review of research. *Arch Gen Psychiatry* 30: 667–674
- Mueller T, Leon A, Keller M et al. (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156: 1000–1006
- Müller W, Haen E, Fritze J et al. (2004) Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Antidepressiva mit dualem Wirkungsmechanismus. *Psychopharmakotherapie* 11: 71–75
- Mulder R, Joyce P, Frampton C et al. (2006) Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry* 163: 95–100
- Mulder R, Joyce P, Luty S (2003) The relationship of personality disorders to treatment outcome in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 64: 259–264
- Müller W (2002) Neurotransmitter. In: Laux G (Hrsg) *Depression 2000*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 9–28
- Müller W (2003) Current St.John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res* 47: 101–109
- Müller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B et al. (1996) Mortality of patients who dropped out from regular lithium prophylaxis: a collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-Treated patients (IGSLI). *Acta Psychiatr Scand* 94: 344–347
- Mulsant B, Houck P, Gildengers A et al. (2006) What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol* 26: 113–120
- Mundt C (1996) Die Psychotherapie depressiver Erkrankungen: Zum theoretischen Hintergrund und seiner Praxisrelevanz. *Nervenarzt* 67: 183–197
- Mundt C, Goldstein MJ, Hahlweg K et al. (1996) Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders. Gaskell, London
- Murdoch D, Keam S (2006) Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 65: 2379–2404
- Murray CJ, Lopez AD (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 348: 1436–1442
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB (1998) The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry* 55: 580–592
- Nelson JC (1998) Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 5): 65–69
- Nelson JC, Portera L, Leon A (2005) Are there differences in the symptoms that respond to a selective serotonin or norepinephrine reuptake inhibitor? *Biol Psychiatry* 57: 1535–1542
- Nemeroff C, Schatzberg A, Goldstein D et al. (2002) Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 36: 106–132
- Nestler E, Barrot M, DiLeone R et al. (2002) Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13–25
- Neumeister A, Goessler R, Lucht M et al. (1996) Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 39: 16–21
- Noble S, Benfield P (1999) Amisulpride: a review of its clinical potential in dysthymia. *CNS Drugs* 12: 471–483
- Nolen W, Zohar J, Roose S et al. (1994) Refractory depression: current strategies and future directions. Wiley, Chichester
- Normann C, Schmitz D, Fürmaier A et al. (2007) Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biol Psychiatry* (E-pub)
- O'Leary D, Paykel ES, Todd C et al. (2001) Suicide in primary affective disorders revisited: a systematic review by treatment era. *J Clin Psychiatry* 62: 804–811
- Olin JT, Schneider LS, Katz IR et al (2002) Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 125–128
- Oquendo M, Galfalvy H, Russo S et al. (2004) Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161: 1433–1441
- Ormel J, VonKorff M, Oldehinkel A et al. (1999) Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med* 29: 847–853
- Ormel J, Oldehinkel A, Nolen W et al. (2004) Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 61: 387–392
- Ösby U, Brandt L, Correia N et al. (2001) Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 58: 844–850
- Osher Y, Belmaker R, Nemets B (2006) Clinical trials of PUFAs in depression: State of the art. *World J Biol Psychiatry* 7: 223–230
- Ostacher M, Huffman J, Perlis R et al. (2005) Evidence-based pharmacotherapy of major depressive disorder. In: Stein A, Lerer B, Stahl S (eds) *Evidence-based psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 1–21
- Ostler K, Thompson C, Kinmonth A et al. (2001) Influence of socioeconomic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: the Hampshire Depression Project. *Br J Psychiatry* 178: 12–17
- Otte C, Neylan T, Pipkin S et al. (2005) Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the heart and soul study. *Am J Psychiatry* 162: 2139–2145
- Ownby R, Crocco E, Acevedo A et al. (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 63: 530–538
- Padberg F, Großheinrich N, Schönfeldt-Lecuona C, Pogarell O (2006) Neues zur Vagusnervstimulation und Tiefenhirnstimulation bei Depressionen. *Nervenheilk* 25: 635–640
- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G et al. (2004) Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 61: 714–719
- Papakostas G (2006) Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 391–402
- Papakostas G, Fava M (2007) A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Europ Neuropsychopharmacology* 17: 32–36
- Parker G (2005) Beyond major depression. *Psychol Med* 35: 467–474
- Parker G, Gibson N, Brotchie H et al. (2006 a) Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 163: 969–978
- Parker G, Parker I, Brotchie H, Stuart S (2006 b) Interpersonal psychotherapy for depression? The need to define its ecological niche. *J Affect Disord* 95: 1–11
- Partonen T, Lönqvist J (1998) Seasonal affective disorder. A guide to diagnosis and management. *CNS Drugs* 9: 203–212
- Patten D (2006) Does almost everybody suffer from a bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 51: 6–8
- Patton G, Coffey C, Carlin J et al. (2004) Prematurity at birth and adolescent depressive disorder. *Br J Psychiatry* 184: 446–447
- Paykel ES (1989) Treatment of depression. The relevance of research for clinical practice. *Br J Psychiatry* 155: 754–763
- Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P et al. (1988) Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 14: 83–95
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z et al. (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25: 1171–1180
- Paykel ES, Cooper Z, Ramana R et al. (1996) Life events, social support and marital relationships in the outcome of severe depression. *Psychol Med* 26: 121–133

- Paykel ES, Brugha T, Fryers T (2005) Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 411–423
- Peet M (2004) International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: an ecological analysis. *Brit J Psychiatry* 184: 404–408
- Perez V, Soler J, Puigdemont D et al. (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 56: 375–379
- Persons JB, Thase ME, Crits-Christoph P (1996) The role of psychotherapy in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 53: 283–290
- Peselow ED, Difiglia C, Fieve RR (1991) Relationship of dose to antidepressant prophylactic efficacy. *Acta Psychiatr Scand* 84: 571–574
- Petty F (1995) GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord* 34: 275–281
- Pflug B, Tölle R (1971) Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 42: 117–124
- Philipp M, Beck V, Scherhag R et al. (1986) Biological and psychopathological prediction of response to doxepine in depressive outpatients. *Pharmacopsychiat* 19: 262–263
- Piccinelli M (1998) Comorbidity of depression and generalized anxiety: is there any distinct boundary? *Curr Opin Psychiatry* 11: 61–65
- Piccinelli M, Wilkinson G (1994) Outcome of depression in psychiatric settings. *Br J Psychiatry* 164: 297–304
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G (1995) Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Brit J Psychiatry* 166: 424–443
- Pintor L, Torres X, Navarro V et al. (2004) Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow-up? *J Affect Disord* 82: 291–296
- Pisani F, Oteri G, Costa C et al. (2002) Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 25 (Suppl 10): 91–110
- Pitschel-Walz G, Bäuml J, Kissling J (2003) Psychoedukation Depressionen. Urban & Fischer, München
- Plattner A, Möller HJ, Hegerl U (2001) Additive Effekte kombinierter Psycho- und Pharmakotherapie für depressive Patienten: Illusion oder Tatsache? *Verhaltenstherapie* 11: 180–188
- Poirier M, Boyer P (1999) Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind randomised comparison. *Br J Psychiatry* 175: 12–16
- Porter R, Miulder R, Joyce P (2003) Baseline prolactin and l-tryptophan availability predict response to antidepressant treatment in major depression. *Psychopharmacology* 165: 216–221
- Posternak M, Zimmerman M (2005) Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 66: 148–158
- Preskorn SH (1996) Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Professional Communications, Caddo
- Preskorn S, Richelson E, Feigher J et al. (1994) Antidepressant drug selection: Criteria and options. *J Clin Psychiatry* 55: 6–24
- Quendo M, Galfalvy H, Russo S et al. (2004) Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorders or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161: 1433–1441
- Quitkin FM, Davies CA (2004) Atypical depression: current status. *Curr Opin Psychiatry* 17: 37–41
- Quitkin F, McGrath P, Stewart J et al. (2005) Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: effectiveness for depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 66: 670–676
- Radebold H, Hirsch RD, Kipp J et al. (Hrsg) (1997) Depression im Alter. Steinkopff, Darmstadt
- Rajkowska G (2000) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 48: 766–777
- Ramana R, Paykel ES, Cooper Z et al. (1995) Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 25: 1161–1170
- Ramasubbu R (2004) Cerebrovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 65: 1642–1653
- Rao ML, Ruhmann S, Retey B et al. (1996) Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 29: 180–186
- Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ et al (2002) A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 159: 637–643
- Reich G (2003) Depression und Paarbeziehung. *Psychotherapeut* 48: 2–14
- Reimer Ch, Eckert J, Hautzinger M et al. (2000) Psychotherapie, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Reiter L (1995) Die Rolle der Angehörigen in der Therapie depressiver Patienten. *Psychotherapeut* 40: 358–366
- Reseland S, Bray I, Gunnell D (2006) Relationship between antidepressant sales and secular trends in suicide rates in the Nordic countries. *Br J Psychiatry* 188: 354–358
- Revicki DA, Brown RE, Keller MB et al. (1997) Cost effectiveness of newer antidepressants compared with tricyclic antidepressants in managed care settings. *J Clin Psychiatry* 58: 47–58
- Reynolds CF, Frank E, Perel JM et al. (1999) Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. *JAMA* 281: 39–46
- Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG (2006) Maintenance treatment of major depression in old age. *NEJM* 354: 1130–1138
- Rickards H (2006) Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry* 19: 294–298
- Riederer P, Laux G, Pöldinger W (2002) Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch, Bd 3. Antidepressiva und Phasenprophylaktika, 2. Aufl. Springer, Wien New York
- Riemann D, Voderholzer U (2001) Schlafstörungen bei Depression. *Internist Prax* 41: 805–814
- Riemann D, Vollmann J, Hohagen F et al. (1995) Behandlung von Depressionen mit Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung. *Fortschr Neurol Psychiat* 63: 270–276
- Risch AK, Stangier U (2005) Modifikationen in der Kognitiven Verhaltenstherapie – Rückfallprophylaxe bei unipolaren depressiven Episoden. In: Leuzinger-Bohleber M, Hau S, Deserno H (Hrsg) Depression – Pluralismus in Praxis und Forschung. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen
- Robertson MM, Katona CLE (1997) (eds) Depression and physical illness. Wiley, Chichester
- Roose SP, Glassman AH, Attia E et al. (1994) Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 151: 1735–1739
- Roose S, Sackeim H, Krishnan KR et al. (2004) Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161: 2050–2059
- Rosenbluth M, Kennedy S, Bagby R (eds) (2005) Depression and personality: conceptual and clinical challenges. APA, Washington, DC
- Rosenthal N, Sack D, Gillin J et al. (1984) Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 41: 72–80
- Rossini D, Magri L, Lucca A et al. (2005) Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 66: 1569–1575
- Rothenhäusler H (2006) Klinik, Diagnostik und Therapie epilepsieassoziiierter depressiver Verstimmungen und Psychosen. *Nervenarzt* 77: 1381–1392

- Rouillon F, Serrurier D, Miller HD et al. (1991) Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiatry* 52: 423–431
- Rouillon F, Warner B, Pezous N et al. (2000) Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12-month placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 133–140
- Rowe S, Rapaport M (2006) Classification and treatment of sub-threshold depression. *Curr Opin Psychiatry* 19: 9–13
- Rowland R, Thase M (1991) Biological studies of dysthymia. *Biol Psychiatry* 30: 283–304
- Roy A, Breier A, Doran A et al. (1985) Life events in depression: relationship to subtypes. *J Affect Disord* 9: 143–148
- Ruhe H, Huyser J, Swinkels J et al. (2006) Switchung antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 67: 1836–1855
- Rupprecht R, Baghai T, Möller H (2004) Neuentwicklungen in der Pharmakotherapie der Depression. *Nervenarzt* 75: 273–280
- Rush AJ, Erman MK, Giles DE et al. (1986) Polysomnographic findings in recently drugfree and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 43: 878–884
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA et al. (2000) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47: 276–286
- Rush AJ, Trivedi M, Carmody T et al. (2004) One-year outcomes of depressed public sector outpatients: a benchmark for subsequent studies. *Biol Psychiatry* 56: 46–53
- Rush AJ, Marangell L, Sackeim H et al. (2005) Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 58: 347–354
- Rush AJ, Trivedi M, Wisniewski S et al. (2006) Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354: 1231–1242
- Rüther E, Degner D, Münzel U et al. (1999) Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double blind trial. *Pharmacopsychiatry* 32: 127–135
- Rutz W, Von Knorring L, Walinder J (1992) Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand* 85: 83–88
- Sachdev P, Parslow R, Lux O et al. (2005) Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med* 35: 529–538
- Sackeim H (2001) The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 16): 10–17
- Salize H, Stamm K, Schubert M et al. (2004) Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. *Psychiatr Prax* 31: 147–156
- Salokangas RKR, Poutanen O (1998) Risk factors for depression in primary care findings of the TADEP project. *J Affect Disord* 48: 171–180
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson C et al. (2004) Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 705–713
- Sandell R, Blomberg J, Lazar A et al. (2001) Unterschiedliche Langzeitergebnisse von Psychoanalysen und Langzeitpsychotherapien. Aus der Forschung des Stockholmer Psychoanalyse- und Psychotherapieprojektes. *Psych Z Psychoanal* 55: 278–310
- Sartorius A, Henn FA (2005) Erhaltungselektrokrampftherapie bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 76: 1363–1369
- Sass H, Junemann K (2003) Affective disorders, personality and personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 418: 34–44
- Schatzberg A, Nemeroff CB (eds) (2004) Textbook of Psychopharmacology, 3rd edn. APA, Washington
- Schatzberg A, Rush AJ, Arnow B et al. (2005) Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry* 62: 513–520
- Schaub A, Roth E, Goldmann U (2006) Kognitiv-psychoedukative Therapie zur Bewältigung von Depressionen. Hogrefe, Göttingen
- Schauenburg H, Beutel M, Bronisch T et al. (1999) Zur Psychotherapie der Depression. *Psychotherapeut* 44: 127–136
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509–522
- Schlaepfer TE, Lieb K (2005) Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 366: 1420–1422
- Schmauß M (2002) Kombinationstherapie nicht-selektiver Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (»trizyklischer Antidepressiva«) mit MAO-Hemmern. In: Riederer P, Laux G, Pöldinger W (Hrsg) *Neuro-Psychopharmaka*, 2. Aufl. Springer, Wien, S 551–557
- Schmauß M, Messer T (2005) Medikamentöse Behandlungsstrategien bei schweren Depressionen. Gibt es Vorteile für duale oder selektive Antidepressiva? *Psychopharmakotherapie* 12(Suppl 13): 11–17
- Schmitz B, Trimble M (2005) Psychiatrische Epileptologie. Wiss Verlags-ges, Stuttgart
- Schnyer R, Allen J (2007) Akupunktur bei Depressionen. Urban & Fischer, München
- Schramm E (2003) Interpersonelle Psychotherapie. 2.Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Schramm E, van Calker D, Berger M (2004) Wirksamkeit und Wirkfaktoren der interpersonellen Psychotherapie in der stationären Depressionsbehandlung – Ergebnisse einer Pilotstudie. *Psychother Psychosom* 54: 65–72
- Schramm E, Caspar F, Berger M (2006) Spezifische Therapie für chronische Depression. Das »Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy« nach McCullough. *Nervenarzt* 77: 355–371
- Schuckit MA (1994) Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand* 377 (Suppl): 28–32
- Schulz R, Mendelsohn A, Haley W et al. (2003) End-of-Life care and the effects of bereavement on family caregivers of persons with dementia. *N Engl J Med* 349: 1936–1942
- Schulze Mönking H, Hornung WP (1998) Prävalenz und Behandlung von depressiven Syndromen in Altenheimen. *Psychiatr Prax* 25: 183–185
- Schweiger U, Peters A (2007) Das Selfish-Brain-Paradigma. Implikationen für die Psychobiologie der Depression. *Psychosom Konsiliarpsychiatr* 1: 5–9
- Scott J (1988) Chronic depression. *Br J Psychiatry* 153: 287–297
- Scott J (1996) Cognitive therapy of affective disorders: a review. *J Affect Disord* 37: 1–11
- Segal Z, Kennedy S, Cohen N et al. (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 59S–62S
- Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD (2002) Mindfulness-based cognitive therapy for depression. Guilford, New York
- Seligman MEP (1975) Learned helplessness. Freeman, San Francisco
- Shea M, Welkin I, Imer S et al. (1992) Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the NIMH treatment of depression collaborative research program. *Arch Gen Psychiatry* 49: 782–787
- Shea MT, Leon AC, Mueller TI et al. (1996) Does major depression result in lasting personality change? *Am J Psychiatry* 153: 1404–1410
- Shear K, Frank E, Houck PR et al. (2005) Treatment of complicated grief. *JAMA* 293: 2601–2608
- Shelton RC, Davidson J, Yonkers KA et al. (1997) The undertreatment of dysthymia. *J Clin Psychiatry* 58: 59–65
- Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL et al. (2001) Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1978–1986

- Sher L (2006) Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand* 113: 13–22
- Sher L, Mann J, Kapur S, et al. (2006) Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord* 90: 83–89
- Sher L, Oquendo M, Grunebaum M et al. (2007) CSF monoamine metabolites and lethality of suicide attempts in depressed patients with alcohol dependence. *Europ Neuropsychopharmacology* 17: 12–15
- Shores M, Mocerri V, Sloan K et al. (2005) Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry* 66: 7–14
- Silverstone PH (1996) Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis* 184: 43–51
- Simon G, Revicki DA, Heiligenstein J et al. (2000) Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 22: 153–162
- Simon G, Cunningham M, Davis R (2002) Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 159: 2055–2061
- Simon GE, Savarino J, Operskalski B et al. (2006) Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 163: 41–47
- Simons W, Dierick M (2005) Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 6: 6–25
- Smeraldi E (1998) Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. *J Affect Disord* 48: 47–56
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349: 915–919
- Smith D, Dempster C, Glanville J et al. (2002) Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 180: 396–404
- Sobocki P, Ekman M, Ågren H et al. (2007) Resource use and costs associated with patients treated for depression in primary care. *Eur J Health Economics* 8: 67–76
- Solomon D, Leon A, Mueller T et al. (2005) Tachyphylaxis in unipolar major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 283–290
- Sondergard L, Kvist K, Lopez A et al. (2006) Temporal changes in suicide rates for persons treated and not treated with antidepressants in Denmark during 1995–1999. *Acta Psychiatr Scand* 114: 168–176
- Song F, Freemantle N, Sheldon TA et al. (1993) Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br J Med* 306: 683–687
- Souetre E, Martin P, Lozet H et al. (1996) Quality of life in depressed patients: comparison of fluoxetine and major tricyclic antidepressants. *Psychopharmacology* 11: 45–52
- Soyka M, Hollweg M, Naber D (1996) Alkoholabhängigkeit und Depression. Klassifikation, Komorbidität, genetische und neurobiologische Aspekte. *Nervenarzt* 67: 896–904
- Soyka M, Lieb M (2004) Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit. *Nervenheilk* 23: 13–20
- Spanier C, Frank E, McEachran AB et al. (1996) The prophylaxis of depressive episodes in recurrent depression following discontinuation of drug therapy: integrating psychological and biological factors. *Psychol Med* 26: 461–475
- Spataro J, Mullen P, Burgess P et al. (2004) Impact of child sexual abuse on mental health. *Br J Psychiatry* 184: 416–421
- Spijker J, de Graaf R, Bijl R et al. (2002) Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 181: 208–213
- Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. (2006) Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 7: 138–151
- Stassen HH, Angst J (1998) Delayed onset of action of antidepressants. Fact or fiction? *CNS Drugs* 9: 117–184
- Steffens D, McQuoid D (2005) *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 40–47
- Stein P, Carney R, Freedland K et al. (2000) Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 48: 493–500
- Stein D, Lerer B, Stahl S (eds) (2005) Evidence-based psychopharmacology. Cambridge University Press, Cambridge
- Sternbach H (1991) The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148: 705–713
- Sterr A, Padberg F, Amann B et al. (2006) Electroencephalographic abnormalities associated with antidepressant treatment: a comparison of mirtazapine, venlafaxine, citalopram, reboxetine, and amitriptyline. *J Clin Psychiatry* 67: 325–326
- Stewart A (1998) Choosing an antidepressant: effectiveness based pharmacoeconomics. *J Affect Disord* 48: 125–133
- Stewart J, McGrath P, Quitkin F et al. (2007) Atypical depression: current status and relevance to melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 115: 58–71
- Stieglitz RD (1998) Aktueller Stand der syndromalen Diagnostik depressiver Störungen. In: Stieglitz RD, Fährdrich E, Möller H-J (Hrsg) Syndromale Diagnostik psychischer Störungen. Hogrefe, Göttingen, S 115–128
- Stockmeier C, Mahajan G, Konick L et al. (2004) Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 56: 640–650
- Storosum J, Elferink A, van Zwieten B et al. (2001) Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 173–180
- Strauß B, Schumacher J (Hrsg) (2005) Klinische Interviews und Ratingskalen. Hogrefe, Göttingen
- Surtees P, Wainwright N (1996) Fragile states of mind: neuroticism, vulnerability, and long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 169: 338–347
- Sutej I, Wiethoff K, Neuhaus K et al. (2006) Pharmakotherapie und Psychotherapie bei unipolarer Depression. *Z Psychiatrie Psychol Psychotherapie* 54: 163–172
- Szegedi A, Müller M, Anghelescu I et al. (2003) Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 64: 413–420
- Szegedi A, Kohlen R, Dienel A et al. (2005) Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St. John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *Br Med J* 330: 503–511
- Taylor D (1995) Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination: interactions and therapeutic uses. *Br J Psychiatry* 167: 575–580
- Taylor C, Youngblood M, Catellier D (2005) Effects of antidepressant medications on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 62: 792–798
- Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM et al (2000) Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychology* 68: 615–623
- Tellenbach H (1961,1983) Melancholie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Thapa P, Gideon P, Cost T et al. (1998) Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 339: 875–882
- Thase ME (1998) Antidepressant treatment of dysthymia and related chronic depressions. *Psychiatry* 11: 77–83
- Thase ME, Rush AJ (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 13): 23–29
- Thase ME, Sullivan L (1995) Relapse and recurrence of depression. A practical approach for prevention. *CNS Drugs* 4: 261–277
- Thase ME, Fava M, Halbreich U et al. (1996) A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 53: 777–784

- Thase ME, Greenhouse JB, Frank E et al. (1997) Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1009–1015
- Thase M, Entsuah AR, Rudolph RL (2001) Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Brit J Psychiatry* 178: 234–241
- Thase ME, Schutte A, van der Flier S et al. (2004) Remission with mirtazapine versus SSRIs: A meta-analysis on data of more than 2500 depressed patients treated in randomized controlled trials. *J Affect Disord* 78 (Suppl 1): S136
- The UK ECT Review Group (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361: 799–808
- Thiel A, Freyberger HJ, Schneider W et al. (1998) Psychotherapie versus Pharmakotherapie? Der Fall Osheroff versus Chestnut Lodge und Ergebnisse der ICD-10 Forschungskriterienstudie zur Beurteilung depressiver Störungen. *Psychotherapeut* 43: 39–45
- Thomae H, Kächele H (1996, 1997) Lehrbuch der psychoanalytischen Therapie, 2 Bde. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Thomas C, Morris S (2003) Cost of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry* 183: 514–519
- Thornicroft G, Sartorius N (1993) The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO collaborative study on the assessment of depressive disorders. *Psychol Med* 23: 1023–1032
- Tiemeier H, Van Dijk W, Hofman A et al. (2004) Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry* 61: 369–376
- Tölle R (1990) Organisch bedingte Depressionen. *Nervenarzt* 61: 176–182
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y et al. (1998) Depressive signs and symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55: 250–258
- Trindade E, Menon D, Topfer L et al. (1998) Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 159: 1245–1252
- Trivedi M, Rush A, Crismon M et al. (2004) Texas Medication Algorithm Project (TMAP): Clinical results for patients with major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 61: 669–680
- Trivedi M, Rush AJ, Wisniewski S et al. (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163: 28–40
- Tuma T (2000) Outcome of hospital-treated depression at 4.5 years. An elderly and a younger adult cohort compared. *Br J Psychiatry* 176: 224–228
- Tuunainen A, Kripke DF, Endo T (2004) Light therapy for non-seasonal depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 2. Art. No. CD004050
- Tylee A, Gastpar M, Lepine J et al. (1999) Identification of depressed patient types in the community and their treatment needs: findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) Survey. *Int J Psychopharmacol* 14 (Suppl 4): 153–165
- Tyrka AR, Price LH, Mello MF et al (2006) Psychotic major depression. *Drug Safety* 29: 491–508
- UK ECT Study Group (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361: 799–808
- Üstün T, Kessler R (2002) Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry* 181: 181–183
- Ustün T, Sartorius N (1995) Mental illness in primary care: an international study. WHO. Wiley, Chichester
- Üstün T, Ayuso-Mateos J, Chatterji S et al. (2004) Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184: 386–392
- Van der Kooy K, van Hout H, van Marwijk H et al. (2006) Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *Int J Geriatric Psychiatry* 21: 147–150
- Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT (2003) The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 894–904
- Van Gastel A et al. (1997) The prediction of suicidal intent in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 96: 254–259
- Van Rossum E, Binder E, Majer M et al. (2006) Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 59: 681–688
- Van Weel-Baumgarten E, Schers H, van den Bosch W (2000) Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. *J Fam Pract* 49: 1115–1120
- Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Nuyten D et al. (1998) Auditory event related potentials in major depression: Prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord* 48: 105–113
- Vanelle JM, Attar-Levy D, Poirier MF et al. (1997) Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *Br J Psychiatry* 170: 345–350
- Varley C (2006) Treating depression in children and adolescents: what options now? *CNS Drugs* 20: 1–13
- Versiani M, Mehilane L, Gaszner P et al. (1999) Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 400–406
- Victor D, Backenstrass M, Herdtle B et al. (2006) Zur Erfassung der depressiven Persönlichkeitsstörung. Eine Validierung einer deutschen Version des Diagnostischen Interviews für die Depressive Persönlichkeit (DID). *Z Psychiatrie Psychol Psychotherapie* 54: 199–207
- Videbech P (2000) PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 101: 11–20
- Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161: 1957–1966
- Völkl M, Fritze J, Höffler J et al. (2007) Depressionsbehandlung in Deutschland. Eine Analyse zur Wirtschaftlichkeit durch Remission. *Gesundh Ökon Qual Manag* 12: 35–43
- Vollmert C, Tost H, Brassen S et al. (2004) Depression und moderne Bildung. *Fortschr Neurol Psychiat* 72: 435–445
- Volz HP, Gleiter CH, Möller HJ (1996) Monoaminoxidasehemmer in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 67: 339–347
- Walcher W (1969) Die larvierte Depression. Hollinek, Wien
- Walther S, Mahlberg R (2006) Erektile Dysfunktion bei Depressionen und antidepressiver Therapie – derzeitige Therapieoptionen. *Fortschr Neurol Psychiat* 74: 71–76
- Wehmeier P, Kluge M, Maras A et al. (2005) Fluoxetine versus trimipramine in the treatment of depression in geriatric patients. *Pharmacopsychiatry* 38: 13–16
- Weiner M, Edland S, Luszczynski H (1994) Prevalence and incidence of major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 151: 1006–1009
- Wetterling T (1999) Diagnostik und Behandlungsansätze depressiver Störungen bei Alkoholabhängigen. *Fortschr Neurol Psychiat* 67: 131–141
- Whyte I, Dawson A, Buckley N (2003) Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 96: 369–374
- Wijkstra J, Lijmer J, Balk F et al. (2006) Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 188: 410–415
- Will H, Grabenstedt Y, Völkl G, Banck G (1998) Depression. *Psychodynamik und Therapie*. Kohlhammer, Stuttgart
- Williams V, Baldwin D, Hogue S et al. (2006) Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 European countries: a cross-sectional patient survey. *J Clin Psychiatry* 67: 204–210
- Wilson R (2002) Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 59: 364–370

- Winkler D, Pjrek E, Heiden A et al (2004) Gender differences in the psychopathology of depressed in patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 209–214
- Wirsching M, Scheib P (Hrsg) (2002) Paar- und Familientherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M et al (2005) Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 35: 939–944
- Wirz-Justice A, Terman M, Oren DA et al (2004) Brightening depression. *Science* 303: 467–469
- Wirz-Justice A (2006) Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 21 (Suppl 1): S11–15
- Wittchen HU, Von Zerssen D (1988) Verläufe behandelter und unbehandelter Depressionen und Angststörungen. Eine klinisch-psychiatrische und epidemiologische Verlaufsuntersuchung. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Wittchen H, Knauper B, Kessler R (1994) Lifetime risk of depression. *Brit J Psychiatry* 26 (Suppl): 16–22
- Wittchen H, Müller N, Schmidkunz B et al. (2000) Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys »Psychische Störungen« *Fortschr Med* 118: S4–10
- Wohlfarth T, van Zwieten B, Lekkerkerker F et al. (2006) Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 79–83
- Wolfersdorf M (1995) Depressive Störungen. Phänomenologie, Aspekte der Psychodynamik und -therapie. *Psychotherapeut* 40: 330–347
- Wolfersdorf M (Hrsg) (1997) Depressionsstationen / Stationäre Behandlung. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Wolfersdorf M, Heindl A (2003) Chronische Depression. Pabst, Lengerich
- Wolfersdorf M, Bretschneider S, Demhartner D et al. (1995) Standards stationärer Depressionsbehandlung auf Depressionsstationen. *Krankenhauspsychiatrie* 6: 63–69
- Woods SW, Rizzo JA (1997) Cost-effectiveness of antidepressant treatment reassessed. *Br J Psychiatry* 170: 257–263
- WPA/PTD (ed) (1997) WPA/PTD educational program on depressive disorders. Module 1: overview and fundamental aspects. NCM Publishers, New York
- Wulsin L, Singal B (2003) Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 65: 201–210
- Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE (1999) A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 61: 6–17
- Yonkers K, Holthausen G, Poschmann K et al. (2006) Symptom-onset treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26: 198–202
- Young E, Lopez J, Murphy-Weinberg V et al. (2003) Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 60: 24–28
- Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S (1997) Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 58: 291–297
- Zammit S, Allebeck P, David A et al. (2004) A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 61: 354–360
- Zimmermann C, Pfeiffer H (2007) Schlafstörungen bei Depression. Behandlungsmöglichkeiten. *Nervenarzt* 78: 21–30
- Zis A, Goodwin F (1979) Major affective disorder as a recurrent illness: a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 36: 835–839