



## 57.1 Einleitung

Eine allgemeine psychosomatische Perspektive in der klinischen Medizin beinhaltet, dass alle somatischen Erkrankungen in ihrer Entstehung, Auslösung und Aufrechterhaltung durch psychosoziale Faktoren beeinflusst werden und selbst wiederum bedeutsame psychologische und psychosoziale Konsequenzen nach sich ziehen können. Ängste und Depressionen sind sehr häufige Begleitumstände körperlicher Krankheiten und stellen somit eine genuine psychosomatische bzw. somatopsychische Herausforderung dar. Im psychiatrischen Konsiliardienst stellen komorbide depressive und Angststörungen bei körperlichen Erkrankungen eine bedeutsame Hauptgruppe der Überweisungsgründe zur Untersuchung und Mitbehandlung dar (► Kap. 77). Aufgrund der besonderen Häufigkeit einerseits von somatischen Erkrankungen, andererseits von depressiven und Angststörungen in der Allgemeinbevölkerung mag ein zufälliges Zusammentreffen nicht überraschen. Diesem Sachverhalt kommt mit steigendem Lebensalter eine zunehmende Bedeutung zu. Gerade im höheren Lebensalter können typische Depressionen, aber auch klinisch relevante Ängste erstmalig im Kontext zunehmend häufiger werdender somatischer Erkrankungen ausgelöst werden (Satlin 1998). Jenseits einer zufälligen epidemiologischen Koexistenz muss aber auch stets ein komplexes Bedingungsgefüge zwischen somatischen Krankheiten, Therapien und psychischen Störungen angenommen werden. **Koexistenz** bzw. **Komorbidität** von körperlicher Krankheit und depressiv-ängstlicher Störung kann in unterschiedlichen Modellen diskutiert werden (■ Abb. 57.1).

**Zufällige Koinzidenz.** Trotz eines fehlenden kausalen Zusammenhangs zwischen depressiv-ängstlicher Störung und körperlicher Krankheit bedeutet die zusätzliche psychische Störung in aller Regel eine Komplizierung für das Management der körperlichen Krankheit.

**Gemeinsame Ursache für depressiv-ängstliche Störung und körperliche Krankheit.** Aus belastenden negativen Lebensereignissen können prinzipiell beide Erkrankungen resultieren. In der individuellen Sicht kann der Verarbeitung eines bestimmten Lebensgeschickes mitunter ein höherrangiger Stellenwert eingeräumt werden als der Bedeutung der körperlichen Krankheit und folglich zu einem stärkeren psychosozialen Stress führen.

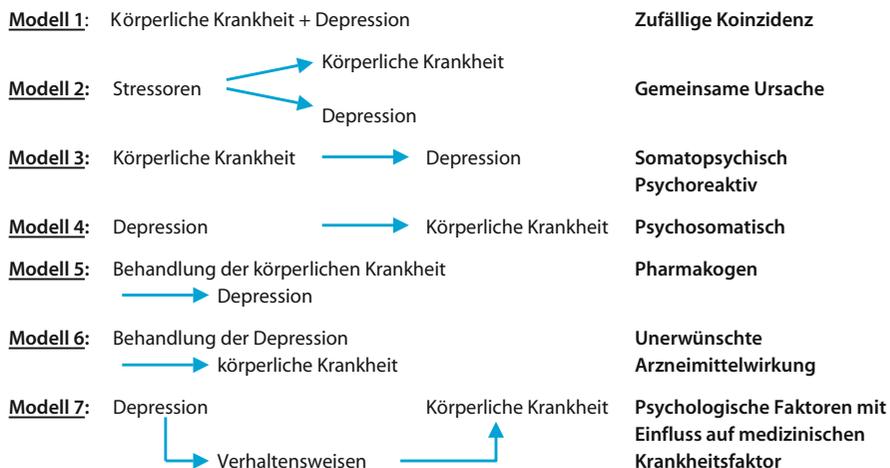
**Körperliche Krankheit verursacht depressiv-ängstliche Störung.** Eine körperliche Krankheit verursacht bei einer prädisponierten Person eine psychische Störung z. B. Angst oder Depression über einen biologischen Mechanismus und/oder eine psychologische Reaktion. Die psychische Störung kann hierbei de novo entstehen, entweder bei einer vulnerablen Persönlichkeit durch die Krankheit als bedeutsamen psychosozialen Stressor oder durch krankheitsimmanente pathophysiologische Prozesse ausgelöst werden. Selbstverständlich kann auch eine Person mit einer positiven psychiatrischen Anamnese im Kontext der Erkrankung durch die hier wirksamen psychosozialen und/oder biologischen Einflussfaktoren leichter ein Rezidiv erleiden.

**Depressiv-ängstliche Störung verursacht körperliche Krankheit.** Klinische Angst und Depression beeinflussen die Auslösung, Exazerbation und Aufrechterhaltung einer körperlichen Krankheit. Sie komplizieren den Krankheitsverlauf signifikant.

**Medizinische Behandlung der körperlichen Krankheit verursacht depressiv-ängstliche Störung.** Unterschiedliche medizinische, v. a. medikamentöse Behandlungsansätze bergen ein Risiko, sowohl Depression als auch Angst pharmakogen induzieren zu können.

**Psychiatrische Behandlung einer depressiv-ängstlichen Störung verursacht körperliche Krankheit.** Unterschied-

■ **Abb. 57.1.** Modelle der Komorbidität bzw. Koexistenz von depressiv-ängstlicher Störung und körperlicher Krankheit. (Nach Yates 1999)



liche antidepressive Wirkklassen können über eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen somatische Komplikationen bedingen.

**Mit einer depressiv-ängstlichen Störung assoziierte psychologische Faktoren oder Verhaltensweisen verursachen körperliche Krankheit.** Mit einer klinisch relevanten depressiven oder Angststörung können psychologische Faktoren oder Verhaltensweisen einhergehen, die das Risiko für eine bestimmte körperliche Krankheit erhöhen oder aber den Verlauf einer schon bestehenden körperlichen Krankheit verschlimmern.

### 57.1.1 Klinische Semiologie

Nur wenige Studien haben sich mit der grundlegenden Frage beschäftigt, ob depressive Störungen, die in einem engen zeitlichen und auch kausalen Kontext einer somatischen Krankheit auftreten, ein charakteristisches klinisches Bild zeigen und sich möglicherweise von jenen unterscheiden, die typischerweise in psychiatrischen Behandlungskontexten angetroffen werden.

Clayton u. Lewis (1981) hoben in ihrer Studie zunächst eine phänomenologische Ähnlichkeit von sekundären Depressionen bei somatischen Erkrankungen und primären affektiven Störungen hervor. Sie fanden bei der ersten Gruppierung aber ein Überwiegen von Männern, einen früheren Beginn, eine erhöhte familiäre Prävalenz für Alkoholismus und eine normale REM-Latenz.

Freedland et al. (1992) studierten depressive Patienten mit koronaren Herzerkrankungen. Eine Subgruppe mit einer positiven Anamnese für frühere Depressionen war häufiger weiblich, jünger und zeigte einen höheren Score im **Beck Depressionsinventar** (BDI). Bei ihnen imponierten symptomatologisch häufiger Versagensgefühle, Selbstvorwürfe, Hoffnungslosigkeit und Weinen. Die andere Subgruppe ohne frühere Depressionsanamnese war häufiger männlich und älter.

Winokur (1990), ein Verfechter des diagnostischen Konzeptes der »sekundären Depression« bei somatischen Krankheiten (► Kap. 57.1.2), betonte gegenüber einer primären Major Depression folgende diskriminierenden Kennzeichen:

- Höheres Alter bei Beginn,
- größere Wahrscheinlichkeit einer positiven Response auf Elektrokrampftherapie,
- größere Wahrscheinlichkeit eines gebesserten Status bei Entlassung,
- häufigere assoziierte »organische« Zeichen im psychopathologischen Status,
- niedrigere familiäre Belastungen für Alkoholismus und Depression,
- seltener Suizidgedanken und vollzogene Suizide.

### Einzelsymptome als Diskriminatoren

Auch Moffic u. Paykel (1975) betonten in ihrer Untersuchung das geringere Ausmaß an Suizidalität bei depressiven Patienten mit somatischen Krankheiten. Sowohl ihre Studie als auch die Studie von Clark et al. (1983) setzte als diagnostisches Instrument das **Beck Depressionsinventar** ein. Letztere Untersuchung führte 2 Vergleiche durch:

- Psychiatrische Patientengruppe mit Major Depression (n = 101) vs. gesunde Kontrollgruppe und
- somatisch kranke Patientengruppe mit und ohne Depression (n = 335).

In beiden Vergleichsgruppierungen bildeten die BDI-Scores eine zugrunde liegende Dimension der Depressionssschwere ab. 14 Symptome erwiesen sich im ersten Vergleich als signifikante Diskriminatoren, 7 Symptome im zweiten Vergleich, von denen 6 auch im ersten Vergleich gut diskriminierten (■ Tab. 57.1). Diese 6 Symptome (Suizidgedanken, Versagensgefühl, Bestrafungsgefühl, Verlust an sozialem Interesse, Entschlussunfähigkeit und Unzufriedenheit) schienen also durch die somatische Erkrankung und den hiermit assoziierten Distress nicht konfundiert zu sein.

Von klinischem Interesse war, dass das Symptom »Weinen« bei der medizinisch kranken Patientengruppe als Diskriminator imponierte. Das Vorliegen dieses Symptoms rechtfertigt somit, einen Patient intensiver nach einer koexistenten Depression zu befragen.

Wiederum zeigten 8 Symptome (Hoffnungslosigkeit, Schuld, Selbsthass, Selbstvorwurf, Irritabilität, schlechtes Körperbild, Arbeitshemmung und Müdigkeit), die noch klar im ersten Vergleich zwischen psychiatrischen Patienten mit einer Major Depression und gesunden Kontrollprobanden unterschieden, in der somatisch kranken Patientengruppe ihre diskriminative Potenz nicht mehr. Diese depressiven Symptome schienen also bedeutsam durch die somatische Krankheit selbst bzw. die Reaktion hierauf, möglicherweise aber auch durch das höhere Lebensalter (57 vs. 39 Jahre) betroffen zu sein.

Die im BDI integrierten somatischen bzw. psychovegetativen Symptome erwiesen sich in beiden Vergleichsgruppierungen als wenig diskriminativ. Hier bestand eine gewisse Diskrepanz zu den Ergebnissen von Moffic u. Paykel (1975), die zwar ebenfalls das häufige allgemeine Vorkommen dieser Symptome bei medizinischen Patienten feststellten, einigen Symptomen aber eine gewisse Unterscheidungskraft zusprachen.

In einer näheren Betrachtung des Schweregrads einer depressiven Verstimmung zeichnete sich bei der psychiatrischen Subgruppe ab einer bestimmten Intensitätsschwelle eine Koexistenz quasi aller 14 diskriminativen Symptome ab, während die 7 diskriminativen Symptome bei der medizinischen Subgruppe eher kumulativ zur Depressionssschwere beitrugen.

■ **Tab. 57.1.** Symptome (Beck-Depressionsinventar), die signifikant zwischen depressiven und nichtdepressiven medizinisch kranken und psychiatrisch kranken Patienten diskriminieren. (Nach Creed 1997)

BDI-Symptom	Psychiatrisch vs. seelisch gesund	Medizinisch krank: depressiv vs. nichtdepressiv	Medizinisch krank: depressiv vs. nichtdepressiv
	(Clark et al. 1983)	(Clark et al. 1983)	(Moffic u. Paykel 1975)
Traurigkeit			+
Hoffnungslosigkeit	+		+
Versagensgefühl	+	+	
Unzufriedenheit	+	+	
Schuld	+		+
Bestrafungsgefühl	+	+	
Selbsthass	+		
Selbstvorwurf	+		
Suizidgedanken	+	+	+
Weinen		+	
Irritierbarkeit	+		+
Verlust sozialen Interesses	+	+	
Entscheidungsunfähigkeit	+		+
Schlechtes Körperbild	+		+
Arbeitshemmung			
Schlafstörung			+
Müdigkeit	+		
Appetitverlust			
Gewichtsverlust			
Hypochondrie			
Verlust allgemeinen Interesses			

In einer weiteren Studie zeigten Clark et al. (1998), dass die symptomatologische Kombination aus **Freudlosigkeit** (Anhedonie), **niedrigem positivem Affekt** (mangelnde lustvolle Auseinandersetzung mit der Umwelt, Desinteresse, niedrige Motivation, sozialer Rückzug) und **hohem physiologischem Arousal** am besten depressive Patienten mit somatischen Krankheiten gegenüber depressiven psychiatrischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden unterscheiden konnte.

### Stellenwert somatischer und vegetativer Symptome

Eine Untersuchung an Patienten mit akutem Schlaganfall versuchte die diagnostische Wertigkeit körperlicher Symptome für die Diagnose einer Major Depression näher zu bestimmen (Fedoroff et al. 1991). Von 205 in die Studie aufgenommenen Patienten gaben 41% eine depressive Verstimmung, 59% keine Veränderung ihrer Stimmungslage an. Erstere zeichneten sich durch ein jüngeres Lebensalter, schwerwiegendere kognitive Defizite und größere funktionelle Behinderungen aus. Sowohl die Ausprägung von vegetativen als auch von psychologischen Symptomen unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant (aus 8 vegetativen Symptomen:  $3,6 \pm 2,1$  vs.  $0,9 \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ; aus 13 psychologischen Symptomen:  $4,1 \pm 2,8$  vs.  $0,9 \pm 1,1$ ,  $p < 0,001$ ). Bei insgesamt 46 Patienten ließ sich nach DSM-Kriterien die Diagnose einer Major Depression stellen. In einem weiteren Schritt wurde ver-

sucht, die differenzielle klinische Bedeutung sowohl der vegetativen als auch der psychologischen Symptome für die Diagnosestellung nach Standardkriterien zu analysieren. Unter der Hypothese einer Unspezifität von vegetativen Symptomen verringerte sich die Rate der Major Depression lediglich um 1,5% auf  $n = 43$ . Unter der Hypothese einer möglichen Leugnung des Symptoms »depressive Verstimmung« bei möglichem Vorliegen anderer psychologischer und vegetativer Symptome stieg die Rate einer möglichen Major Depression um 5% auf  $n = 56$  an. Die nach Standardkriterien ermittelte Rate einer Major Depression bewegte sich also auch bei Beachtung der vegetativen Symptome in einem relativ engen, und für klinische Zwecke sehr brauchbaren Streubereich. Auch in einem 2-jährigen Nachuntersuchungszeitraum an 142 Patienten des ursprünglichen Studiensample ließ sich insgesamt eine recht zufrieden stellende Spezifität der vegetativen Symptome einerseits, der psychologischen Symptome andererseits für die Diagnosestellung einer Major Depression ermitteln (Paradiso et al. 1997).

### Qualitative Analyse depressiver Erfahrungen bei körperlicher Krankheit

Die eben skizzierten Untersuchungen konzentrierten sich in ihrem methodischen Zugang auf die Frage, inwieweit in üblichen psychiatrischen Versorgungskontexten entwickelte Fragebögen (z. B. BDI) bzw. strukturierte klinische Interviews (z. B. SCID nach DSM-Kriterien) ge-

eignet sind, depressive Verstimmungen bei somatisch kranken Patienten dimensional abzubilden, bzw. diagnostisch-kategorial zu erfassen. Einen alternativen Weg beschreiben Clarke et al. (2006), indem sie die subjektiven Beschreibungen von somatisch kranken Patienten, die nach stationärer Aufnahme mittels eines klinisch validierten Depressionsscreening als »wahrscheinlich depressiv« bzw. als »wahrscheinlich nicht depressiv« eingestuft worden waren, einer phänomenologischen Analyse unterzogen. Alle Patienten, die sich an die spezifische Situation einer körperlichen Erkrankung mit Schmerzen, einer stationären Krankenhausaufnahme mit viel Zeit zum Nachdenken und Unterbrechung eines aktiv gestalteten Tagesablaufs anzupassen hatten, waren in gewisser Weise verstimmt oder traurig. Aber nur jene Patienten mit einer wahrscheinlichen Depression im Screening zeigten typische Zeichen der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, des verringerten Selbstwerts, des Gefühls eines versagenden Copings mit einem ausgeprägten intrusiven Denkstil (Abb. 57.2). Die affektiv-kognitiven Veränderungen bei einer »Depression« und somatischer Krankheit schienen dem von Engel (1967) vorgeschlagenen Konzept der Demoralisierung (»giving up-given up complex«) sehr nahe zu kommen (Clarke et al. 2003; Clarke u. Kissane 2002).

### 57.1.2 Klassifikation

Komplexe Zusammenhänge von depressiv-ängstlicher Störung und somatischer Krankheit einerseits, eine vielschichtige klinische Semiologie depressiver Verstimmungen bei somatischer Krankheit andererseits machen ver-

ständig, dass eine klassifikatorische Einordnung nicht einfach sein kann. Dies spiegelt sich u. a. in den divergierenden diagnostischen Konzepten innerhalb der psychiatrischen Klassifikationssysteme wieder, die auf diesen Störungsbereich angewendet wurden und werden (Kapfhammer 2001).

#### Konzept der sekundären Depression

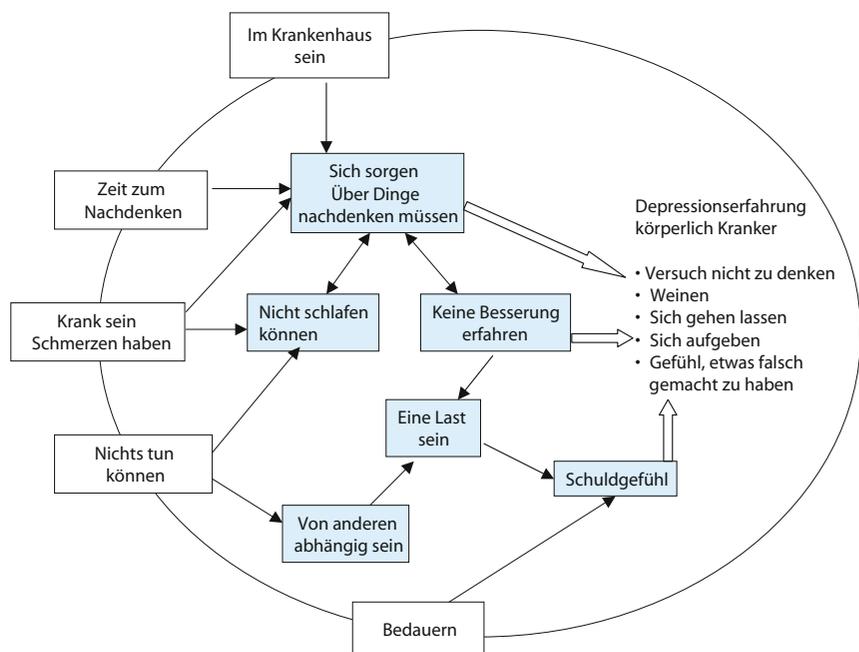
So zielte z. B. das Konzept der »sekundären Depression« (Robbins u. Guze 1972) bei einem depressiven Syndrom zunächst auf die Trennung von primären und sekundären affektiven Störungen. Die Unterscheidung erfolgte hierbei über 2 Kriterien:

- zunächst über eine zeitliche Bestimmung der depressiven Indexepisode in der chronologischen Entwicklung einer affektiven Störung (z. B. unipolar vs. bipolar) oder
- in der Abfolge einer anderen psychischen Störung (z. B. Schizophrenie, Alkoholismus), die der depressiven Indexepisode zeitlich vorausgeht.

Dieses Konzept implizierte also keine Differenzierung nach dem Schweregrad eines depressiven Syndroms, berücksichtigte auch nicht vorliegende oder fehlende bedeutsame Lebensereignisse oder spezielle Symptommuster, sondern lediglich die **zeitliche Reihenfolge**.

Klerman (1981) plädierte in Anlehnung an Robbins u. Guze (1972) für eine eigenständige diagnostische Kategorie einer »sekundären Depression bei einer körperlichen Krankheit bzw. bei bestimmten medikamentösen Therapien«. Er hatte hierbei die besondere zeitliche Verwobenheit, aber auch eine spezielle symptomatische Ausgestaltung depressiver Syndrome im Kontext somatischer Er-

■ **Abb. 57.2.** Beziehungen zwischen Erfahrungsbereichen depressiver Patienten mit körperlichen Krankheiten. (Nach Clarke et al. 2006)



krankungen im Auge. Ähnlich argumentierte Cassem (1995) für eine gesonderte Betrachtung von »Depression und Angst als sekundären Störungen bei einer körperlichen Krankheit«.

### Klassifikation durch ICD und DSM

Weder die ICD-10 noch das DSM-IV-TR kennen eine konzeptuelle Unterscheidung in »primär und sekundär« mit den zeitlichen und inhärent kausalen Implikationen (Morrison u. Kastenbergl 1997). Die Diagnose einer »Major Depression« wird in der ICD-10 wie noch im DSM-III-R bei körperlichen Krankheiten infolge des Ausschlusskriteriums einer möglichen »organischen Bedingtheit« sogar erschwert.

### Major Depression vs. organische affektive Störung

Die Alternativdiagnose einer »organischen affektiven Störung« wiederum kann aber schon bei 2 Zusatzsymptomen aus der geforderten Symptomliste einer Major Depression gestellt werden. Die Validität einer Unterscheidung von Major Depression vs. organischer affektiver Störung muss deshalb gerade für den konsiliarpsychiatrischen Bereich stark bezweifelt werden. Unabhängig davon, dass bei einer somatischen Grunderkrankung im Einzelfall der Beweis für eine organische Bedingtheit der affektiven Störung nur schwerlich vollständig zu führen ist, erscheint eine streng an den klinischen Symptomen orientierte Beschreibung auf der Achse I sowie dann eine Identifikation von relevanten organischen Faktoren auf der Achse III im DSM-System als weitaus sinnvoller (Fogel 1990).

Bei somatischen Erkrankungen muss zudem festgehalten werden, dass die körperlichen Symptome wie Appetit- und Schlafstörungen oder Energieverlust zunächst nur wenig über das eventuelle Vorliegen einer Depression aussagen, die kognitiven und affektiven Symptome hingegen gut diskriminieren (Fava u. Molnar 1987). Von Ammon Cavanaugh (1984) riet, bei körperlich kranken Patienten die somatischen Symptome nur zur Stützung der Diagnose einer Major Depression heranzuziehen, wenn sie ernster Natur, unverhältnismäßig im Vergleich zum vorliegenden Krankheitsprozess erscheinen und mit den affektiv-kognitiven Symptomen zeitlich korrelieren (s. unten).

### Angststörung und Anpassungsstörung

Ganz analoge Probleme stellen sich bei somatisch kranken Patienten in der ICD-10 und im DSM-III-R auch für die Diagnosestellung von »Angststörungen« einerseits, von »organischen Angststörungen« andererseits. Eine ähnliche diagnostische Haltung wie im Fall der Depression empfiehlt sich auch hier.

Die verbleibende diagnostische Kategorie einer **Anpassungsstörung mit depressiver und/oder ängstlicher**

**Verstimmung** kann mit führenden Symptomen einer depressiven Weinerlichkeit und Hoffnungslosigkeit sowie einer ängstlichen Nervosität für jene Patienten reserviert werden, bei denen die affektiven bzw. Angstsymptome den für eine Major Depression bzw. eine Angststörung geforderten diagnostischen Kriterien nicht voll genügen.

### Dysthymie vs. Minor Depression

Das diagnostische Konzept der Dysthymie betrifft wiederum ein chronisches depressives Syndrom von in der Regel mäßiger Intensität, d. h. die vollen Kriterien einer Major Depression sind nicht erfüllt. Cassem (1990) favorisierte hierfür den Terminus einer »Minor Depression« und plädierte aber dafür, die explizite Forderung einer mindestens über 2 Jahre bestehenden dysphorischen Stimmungslage bei somatisch kranken Patienten aufzugeben.

### Klassifikation durch DSM-IV-TR

Auch im DSM-IV-TR sind die diagnostischen Probleme für diesen konsiliarpsychiatrisch sehr relevanten Störungsbereich letztlich nicht gelöst. Das DSM-IV-TR weist im Vergleich zur ICD-10, aber auch in Abgrenzung noch zum DSM-III-R 2 wesentliche Eigenheiten auf.

### Zusammenhänge statt Dichotomie

Zum einen hat es die implizite traditionelle Orientierung an »organisch vs. funktionell-reaktiv« aufgrund moderner Erkenntnisse der Neurowissenschaften als eine überholte Dichotomisierung fallen gelassen. So kennt es weder eine »organische affektive Störung« noch eine »organische Angststörung«. Stattdessen führt es sowohl eine **»affektive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors«** bzw. eine **»substanzinduzierte affektive Störung«** als auch eine **»Angststörung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors«** bzw. eine **»substanzinduzierte Angststörung«**. Somatischer Status, Anamnese, Laborbefunde und/oder andere medizinische Untersuchungsparameter müssen die affektive Störung bzw. Angststörung als eine direkte körperliche Folge (in einem zeitlichen und kausalen Sinne) ausweisen.

Auch hier existiert dasselbe Problem eines überzeugenden Nachweises der »organischen Bedingtheit bzw. substanzbezogenen Induktion« wie bei den diagnostischen Vorläuferkonzepten der »organischen psychischen Störungen« in DSM-III-R bzw. ICD-10. Und diese diagnostischen Kategorien können dann in eine Aporie einmünden, wenn offenkundig nur ein sehr variabler Prozentsatz von Patienten mit definierten somatischen Erkrankungen oder unter bestimmten pharmakologischen Behandlungen mit depressiven oder Angststörungen reagiert, also erneut der Stellenwert von Dispositions- bzw. Vulnerabilitätsfaktoren in der ätiologischen Diskussion aufscheint (Whitlock 1982).

### Label statt Kategorie

Zum anderen hält das DSM-IV-TR eine sehr breite diagnostische Gruppierung bereit, die noch im DSM-III-R nur knapp eine zeitliche Beziehung von psychologischen Faktoren zur Auslösung und Exazerbation eines medizinischen Zustands skizzierte. Nunmehr fokussiert ein diagnostisches Label, weniger eine diagnostische Kategorie im engeren Sinne auf komplexe interaktive Effekte von psychologischen Faktoren auf körperliche Krankheitsbedingungen. In dieser Gruppierung, die mit dem Titel »Psychologische Faktoren, die einen medizinischen Krankheitsfaktor beeinflussen« überschrieben ist, können folgende psychologische Faktoren konzipiert werden:

- Als eine »psychische Störung« der Achse I und II (z. B. Major Depression, Borderline-Persönlichkeitsstörung),
- als »psychische Symptome«, die noch unter der Schwelle einer psychischen Störung liegen (z. B. Angst, die ein Asthma bronchiale verstärkt),
- als »Persönlichkeitszüge oder Copingstile« (z. B. Typ-A-Verhalten bei einer koronaren Herzerkrankung),
- als »maladaptive Gesundheitsverhaltensweisen« (z. B. Rauchen bei kardiovaskulären Erkrankungen) oder aber
- als »stressinduzierte Reaktionen« (z. B. psychosoziale Stressoren, die einen Hypertonus beeinflussen).

Die Effekte auf einen Krankheitszustand müssen nachweisbar sein. Die medizinischen Krankheitsfaktoren selbst werden näher auf der Achse III ausgeführt (Stouder u. Hales 1991).

#### Fazit

Die depressiv-ängstlichen Störungen bei somatischen Krankheiten betreffen also komplexe wechselseitige Interaktionen zwischen Psyche und Soma. Im Verständnis von DSM-IV-TR werden vorrangig die diagnostischen Kategorien von »depressiven Störungen« bzw. »Angststörungen aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors« bzw. »aufgrund einer Substanzinduktion« zum einen, von »psychologischen Faktoren, die einen medizinischen Krankheitsfaktor beeinflussen«, zum anderen berührt.

### 57.1.3 Klinische Bedeutung

Im Behandlungssetting eines internistischen Krankenhauses wird allenfalls die Hälfte der an depressiven oder Angststörungen leidenden Patienten in ihrer psychiatrischen Problematik erkannt. Dies scheint relativ unabhän-

gig von der Schwere der psychischen Störung zu sein (Ruttley u. Reid 2006). Arztbezogene, patientenbezogene und strukturelle Faktoren dürften diese klinische Realität der **Unterdiagnostiziertheit** und **-therapiertheit** bestimmen (s. Übersicht).

#### Gründe, die zur Unterdiagnose von Depression und Angst bei somatisch kranken Patienten beitragen. (Nach Rodin et al. 1991)

- **Arztbezogene Faktoren**
  - Grenzen der klinischen Erfahrung und Ausbildung
  - Sorgen um negative soziale Konsequenzen einer psychiatrischen Diagnose
  - Furcht um negative emotionale Reaktionen auf eine psychiatrische Diagnose
  - Unsicherheit hinsichtlich des klinischen Management von Angst und Depression
  - Widerstand, emotionale Themen beim Patienten anzusprechen
  - Missverstehen von Diagnose und Klassifikation ängstlicher und depressiver Zustände
  - Fehlattribution somatischer Symptome von Angst und Depression auf körperliche Krankheit
  - Minimierung der klinischen Symptome in der Einschätzung als »erwartbare und verständliche« Reaktionen
  - Unwissen über Behandlungsmöglichkeiten
  - Spezialisierter Fokus auf Ausschnitte eines Organsystems unter Ausklammerung psychosozialer Faktoren
- **Strukturelle Faktoren**
  - Zeitliche und/oder finanzielle Grenzen
  - Mangelhafte Privatheit für persönliches Gespräch
- **Patientenbezogene Faktoren**
  - Somatisierung und verringertes affektives Bewusstsein
  - Furcht vor dem Stigma, über eine emotionale Störung zu berichten
  - Mangelndes Wissen über verfügbare Unterstützungs- und Behandlungsmöglichkeiten

**!** Patienten werden infolge ihrer nichtbeachteten affektiven und Angststörungen signifikant häufiger medizinisch-diagnostischen Prozeduren unterzogen, ihre stationären Verweildauern sind bedeutsam länger (Creed u. Dickens 2006). Andererseits werden internistische und chirurgische Patienten nicht selten auch ohne konsiliarpsychiatrische Beurteilung mit Psychopharmaka der unterschiedlichsten Substanzklassen behandelt.

Depressiv-ängstliche Affektlabilität und Schmerzzustände stellen Hauptindikationen dar. Eine Tendenz zur Behandlung mit erstaunlich niedrigen Dosierungen, seltene Dosisanpassungen im Hinblick auf Therapieeffekte oder Nebenwirkungen sowie eine unkontrollierte Fortführung der einmal etablierten Medikation auch über den stationären Aufenthalt hinaus fallen auf (Callies u. Popkin 1987).

Unabhängig von nur z. T. befriedigend beantworteten konzeptuellen, nosologischen und diagnostischen Problemen einer depressiven Störung bei definierten somatischen Krankheiten kann als eine allgemeine Sichtweise festgehalten werden: Eine Koexistenz von psychischer Störung und somatischer Krankheit bedeutet klinisch in aller Regel eine Komplikation des aktuellen Krankheitsstatus für einen individuellen Patienten, interagiert häufig bedeutungsvoll mit Diagnose und Therapie und kann erhebliche Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf besitzen. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zwischen Depression und somatischer Erkrankung bestehen vielfältige psychobiologische Vermittlungsmechanismen, die einerseits eine depressive Verstimmung initiieren, andererseits mit erhöhter somatischer Morbidität und Mortalität einhergehen können. Depression muss als ein eigenständiger Risikofaktor für Noncompliance mit ärztlich indizierten Therapiemaßnahmen angesehen werden und dadurch negativ mit dem Krankheitsverlauf interagieren (DiMatteo et al. 2001). Suizidalität und parasuizidale Handlungen tragen ferner zu einem schlechteren somatischen Status bei oder aber erhöhen die Mortalitätsrate.

## 57.2 Epidemiologie

Exakte Häufigkeitsangaben über depressive und ängstliche Störungen bei Patienten mit somatischen Erkrankungen sind infolge heterogener diagnostischer Konzepte und Erhebungsinstrumente, unterschiedlicher Patientensamples, divergierender Behandlungskontexte (ambulante vs. stationäre Versorgung) und nicht weiter spezifizierter Stadien im Krankheitsverlauf nur annähernd aus der vorliegenden Literatur abzuleiten.

### Major Depression und körperliche Krankheit in der Allgemeinbevölkerung

Wells et al. (1988) analysierten im Rahmen des groß angelegten NIMH-ECA Programms ein Sample von 2554 Personen aus dem Raum Los Angeles, davon waren 841 mit körperlichen Krankheiten, 1711 ohne eine körperliche Krankheit. Sowohl in der 6-Monats-Prävalenz als auch in der Lebenszeitprävalenz zeichneten sich körperlich erkrankte Personen durch eine höhere Rate an psychischen Störungen aus (24,7 vs. 17,5% bzw. 42,2 vs. 33,0%). Wenn man eine 30-Tage-Prävalenz von ca. 4–6% an Major De-

pression in der Allgemeinbevölkerung zugrunde legt, dann steigen die Raten bei Personen mit bedeutsamen körperlichen Krankheiten in einem ambulanten Behandlungssetting auf 9% an und erhöhen sich unter stationären Therapiebedingungen auf 22–33% (Katon u. Sullivan 1990). Bei Personen mit einer körperlichen Grunderkrankung erhöht sich aber nicht nur das Risiko hinsichtlich einer Major Depression, sondern auch hinsichtlich des Missbrauchs von Alkohol oder psychotropen Substanzen signifikant. Bestimmte chronisch-medizinische Probleme wie rheumatoide Arthritis, Karzinom-, Lungen-, Herz- und neurologische Erkrankungen scheinen hierfür besonders zu prädisponieren (Wells et al. 1989). Patten et al. (2005) errechneten die 1-Jahres-Prävalenzen einer Major Depression für zahlreiche körperliche Krankheiten (■ Tab. 57.2).

### Depressive Störungen bei stationären Patienten

Die Prävalenzzahlen für depressive Störungen bei einzelnen somatischen Krankheiten weisen eine hohe Streubreite auf. Sie hängen nicht zuletzt von der Art der Diag-

■ Tab. 57.2. Prävalenzraten einer Major Depression bei chronischen körperlichen Krankheiten/Symptomen in der Allgemeinbevölkerung. (Canadian Community Health Survey, n = 115.071; nach Patten et al. 2005)

Chronische körperliche Krankheit	Prävalenz	1-Jahres-Prävalenz für Major Depression
	[%]	(95%-Konfidenzintervall)
Chronisches Müdigkeitssyndrom	0,8	36,4 (32,0–40,7)
Fibromyalgie	1,2	22,2 (19,4–24,9)
Magenulzera	3,2	16,7 (15,0–18,3)
Chemische Unverträglichkeiten	2,0	16,5 (14,3–18,7)
Morbus Crohn/Colitis ulcerosa	2,3	16,4 (14,6–18,2)
Multiple Sklerose	0,2	15,7 (10,9–20,6)
Harninkontinenz	2,3	14,5 (12,7–16,3)
Epilepsie	0,6	13,6 (10,0–17,2)
Asthma	7,9	13,4 (12,4–14,4)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	7,4	12,7 (11,7–13,7)
Rückenschmerzen	18,8	12,6 (12,0–13,3)
Krebs	1,9	11,8 (9,7–13,8)
Emphysem/COPD	1,2	11,7 (8,8–14,6)
Migräne	9,4	10,2 (8,2–12,3)
Schilddrüsenerkrankung	5,2	10,1 (9,0–11,1)
Arthritis/Rheumatismus	16,7	10,0 (9,4–10,6)
Schlaganfall	1,1	8,6 (6,7–10,6)
Morbus Parkinson	0,1	7,9 (2,2–13,7)
Diabetes mellitus	4,5	7,7 (6,7–8,6)
Herzkrankheit	5,4	7,3 (6,4–8,2)
Bluthochdruck	13,9	6,9 (6,4–7,4)
Glaukom	1,4	6,6 (4,9–8,2)
Katarakt	4,1	5,2 (4,3–6,0)
Jegliche chronische Krankheit	65,7	9,2 (8,9–9,5)
Keine chronische Krankheit	34,3	4,0 (3,7–4,3)

nosestellung ab. Sie sind in den Studien am niedrigsten, die ein strukturiertes klinisches Interview einsetzten. Sie sind am höchsten in den Untersuchungen, die methodisch auf psychologischen Befragungen oder Selbsteinschätzungsskalen beruhten. ■ Tab. 57.3 zeigt eine Auswahl von Studien, die sich auf strukturierte klinische Interviews mit definierten Diagnosekriterien bei somatisch kranken Patienten in stationärer Behandlung stützten. Die auch hier beträchtlich schwankenden Häufigkeitsangaben sind u. a. auf unterschiedliche Schweregrade und Prognosen zurückzuführen.

Studien, die Prävalenzraten einer Major Depression nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV erhoben, bewegten sich von 4,8%, 5,1%, 7,0% bis 11,3% (Nair u. Pillay 1997; Rentsch et al. 2007; Silverstone et al. 1996). Jene Untersuchungen, die sich diagnostisch am ICD-10 orientierten und hierbei die unterschiedlichen Schweregrade einer leichten, mittelschweren und schweren depressiven Episode berücksichtigten, zeigten die Häufigkeitsziffern von 4,8%, 12,8% und 20% (Arolt et al. 1998; Creed et al. 2002; Martucci et al. 1999). Es imponierten am häufigsten leichte depressive Störungen, wobei hier ein fließender

Überlappungsbereich zur Anpassungsstörung anzunehmen ist (Creed u. Dickens 2006).

### Angststörungen in der Allgemeinbevölkerung in ambulanter und stationärer Behandlung

Die Prävalenzzahlen für aktuelle Angststörungen bei Personen mit **chronischen körperlichen Erkrankungen** in der **Allgemeinbevölkerung** zeigen ähnlich wie für depressive Störungen eine differenziell ausgeprägte Assoziation (Wells et al. 1989):

- Keine medizinische Bedingung: 6,0 ± 0,6%,
- rheumatoide Arthritis 11,9 ± 2,6%,
- Diabetes mellitus: 15,8 ± 6,1%,
- Herzkrankheit: 21,0 ± 5,7%,
- chronische Lungenerkrankung 10,0 ± 2,5%,
- Bluthochdruck: 12,1 ± 3,0%.

Werden sorgfältig diagnostizierte Angstpatienten hinsichtlich assoziierter somatischer Erkrankungen untersucht, dann finden sich in einer Lebenszeitperspektive nach Kontrolle möglicher konfundierender Faktoren wie Geschlecht, komorbide depressive Störungen und/oder

■ Tab. 57.3. Prävalenz depressiver Störungen bei Patienten mit internistischen/neurologischen Erkrankungen

Krankheit	Anzahl (n)	Instrument	Diagnose	Prävalenz (%)	Autoren
Allgemein internistisch	294	DIS, CESDS	Alle depressiven Störungen	9,2	Schulberg et al. (1985)
Allgemein internistisch	809	DIS	MDE/DD	5,0/3,7	Von Korff et al. (1987)
Allgemein internistisch	294	DIS	MDE	7,1	Coulehan et al. (1988)
Neurologisch/inter-nistisch	128	DIS, SADS	MDE	12,0	Koenig et al. (1988)
Niereninsuffizienz	99	DIS	MDE/DD	8,1/6,1	Craven et al. (1987)
Niereninsuffizienz	124	SADS	MDE/MinD	6,5/17,7	Hinrichsen et al. (1989)
Post stroke	103	PSE	MDE/DD	27,0/20,0	Robinson et al. (1983)
Morbus Parkinson	105	Strukturiertes klinisches Interview	MDE/MinD	21,0/20,0	Starkstein et al. (1990)
Onkologisch-stationär	62	Klinisches Interview	MDE/som, exklusiv	42,0/24,0	Bukberg et al. (1984)
Onkologisch-stationär	215	Klinisches Interview	MD-uni/-bipolar/-atypisch/ADDM	3,7/0,5 1,4/12,1	Derogatis et al. (1983)
Diabetes mellitus vor Pankreastransplantation	75	DIS	MDE (L-Zeit)/(6 Mo) DD (L-Zeit)	24,0/10,7 4,0	Popkin et al. (1988)
Akuter Myokardinfarkt	100	Standardisiertes klinisches Interview	Depr. Neurose (ICD-8)	18,0	Lloyd u. Cawley (1978)
Gastroenterologisch	23	Klinisches Interview nach Paykel	MDE	43,5	Fava et al. (1985)
Rheumatoide Arthritis	137	DIS	MDE/DD	16,8/40,1	Frank et al. (1988)
Kandidaten für Herztransplantation	68	Semistrukturiertes klinisches Interview	MDE	14,7	Maricle et al. (1989)

DIS Diagnostic Interview Schedule; CESDS Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; MDE Major Depression; DD dysthyme Störung; MinD Minor Depression (RDC); SADS Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; PSE Present State Examination; ADDM Anpassungsstörung mit ängstlicher/depressiver Verstimmung; L-Zeit Lebenszeitprävalenz; 6 Mo 6-Monats-Prävalenz.

Substanzmissbrauch und -abhängigkeit signifikante Zusammenhänge für kardiale Krankheiten (Odds-Ratio = 4,6), Hypertonus (OR = 2,4), gastrointestinale Störungen (OR = 2,4), urologische Störungen (OR = 3,5) und Migräne (OR = 5,0; Härter et al. 2003).

Zu recht ähnlichen Ergebnissen kam auch der National Comorbidity Survey, der ebenfalls eine starke Assoziation von körperlichen Krankheiten und Angststörungen betonte (Sareen et al. 2005). Der Zusammenhang zu Panikstörung, Agoraphobie und posttraumatischer Belastungsstörung erwies sich hierbei als ausgeprägter als zu sozialer Phobie, spezifischer Phobie und generalisierter Angststörung (■ Tab. 57.4; ► Kap. 58).

### Angststörungen in ambulanter und stationärer Behandlung

Unter **ambulant** versorgten Patienten mit **körperlichen Krankheiten** (z. B. Hypertonus, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit) hatten 15–18% aktuelle Angsterkrankungen. Hierunter imponierten Panikstörungen mit

1,0–1,7% und generalisierte Angststörungen mit 10,4–12,4% (Sherbourne et al. 1996).

In einer frühen Studie, die sich exklusiv auf Angststörungen bei **stationär** behandelten Patienten eines Allgemeinkrankenhauses konzentrierte, fanden Schwab et al. (1966) bei 20% der Patienten mäßige bis schwere Angstsymptome. Weitere Studien zeigten bei stationären somatisch kranken Patienten eine Häufigkeit von 6–11% für Angststörungen (Deshpande et al. 1989; Feldman et al. 1987; Maguire et al. 1974).

## 57.3 Ätiopathogenese

Depressive und Angststörungen im Kontext somatischer Erkrankungen sind multifaktoriell bedingt (Kapfhammer 2002). Eine ätiopathogenetische Diskussion verweist zunächst auf die grundlegenden Ausführungen, die in den Darstellungen der Einzelstörungen erfolgen (► Kap. 55 und 58). Weitere ätiopathogenetische Aspekte müssen

■ Tab. 57.4. Assoziation von Angststörungen und körperlichen Krankheiten. (Nach Sareen et al. 2005)

	Diagnose einer Angststörung im letzten Jahr					
	PTSD	Panik- attacken	Agoraphobie ohne Panik	GAD	Soziale Phobie	Spezifische Phobie
	(n = 223)	(n = 249)	(n = 160)	(n = 172)	(n = 474)	(n = 516)
Körperliche Krankheit im Vorjahr	AOR	AOR	AOR	AOR	AOR	AOR
Neurologische Krankheit (n = 173) (Epilepsie, MS, Schlaganfall)	2,48**	1,75	1,61	0,87	0,86	1,30
Vaskuläre Krankheit (n = 508) (Hypertonus, Herzkrankheit)	1,88*	2,28**	2,60**	1,10	0,85	1,33
Respiratorische Krankheit (n = 309) (Asthma, Tb, Bronchitis u. a.)	1,43	1,69	1,07	1,18	0,96	1,65**
Gastrointestinale Krankheit (n = 346) (Ulcus, Gastritis, Hernie, Leber- oder Nierenkrankheit)	1,96*	1,19	1,70	1,84*	1,45	1,37
Metabolische/Autoimmunkrankheit (n = 203) (Diabetes, Schilddrüsenstörung, Lupus erythematodes u. a.)	3,32**	0,87	1,92	1,70	1,90**	0,97
Knochen- /Gelenkrankheit (n = 382) (Arthritis, Rheumatismus u. a.)	2,52**	2,00**	2,23	1,13	0,96	1,22
Jegliche somatische Krankheit im Vorjahr (n = 1726)	2,30**	1,70**	1,67*	1,15	1,26*	1,32

PTSD posttraumatische Belastungsstörung; GAD generalisierte Angststörung; AOR »adjusted odds ratio« (Alter, Geschlecht, niedriges Einkommen, Ausbildung, andere psychische Störung im Vorjahr und die jeweils anderen Angststörungen; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01).

sich aber auch mit den spezifischen Gegebenheiten einer bestimmten somatischen Krankheit und den jeweils indizierten therapeutischen Maßnahmen befassen. Psychologisch-emotionale, biologische und soziale Einflussfaktoren können prinzipiell unterschieden werden (s. Übersicht).

### **Einflussfaktoren auf das Risiko einer emotionalen Störung bei einer somatischen Krankheit. (Nach Mayou u. Sharpe 1995)**

- Art der körperlichen Krankheit:
  - Biologische Faktoren (ZNS-Krankheiten, systemische Krankheiten)
- Krankheitsvariablen:
  - Organpathologische Diagnose
  - Anatomische Lokalisation
  - Verlauf (akut, chronisch, rezidivierend, progredient, rekonvaleszent)
  - Schweregrad (Lebensbedrohung, Symptomausprägung, Behinderung, Entstellung)
  - Funktionsverlust, Selbstwert
- Behandlungsmodalitäten:
  - Erfolgchancen
  - Qualität der Aufklärung/Anleitung
  - Nebenwirkungen
  - Anforderungen an Selbstfürsorge
- Patientenbezogene Variablen:
  - Biologische Vulnerabilität
  - Persönlichkeit
  - Psychologische Vulnerabilität
  - Soziale Vulnerabilität/protective Faktoren
  - Andere psychosoziale Stressoren
- Soziale Konsequenzen der Erkrankungen:
  - Arbeit
  - Familie, soziale Beziehungen

#### **57.3.1 Psychologische Bedingungsfaktoren**

An grundlegenden psychologischen Bedingungsfaktoren sollte zunächst bedacht werden (Lipowski 1975; Schmale 1979):

- Jede akute Erkrankung unterbricht die gewohnte psychosoziale Lebensführung einer Person und kann diverse Ängste vor körperlichem Leiden, Behinderung, Abhängigkeit, persönlichen Verlusten usw. auslösen.
- Jede chronische Erkrankung geht mit einem bestimmten Grad an Irreversibilität der körperlichen Integrität, an körperlicher Funktionseinbuße und Verlust leiblichen Wohlbefindens einher und ist mit einer

mehr oder weniger ausgeprägten psychosozialen Behinderung assoziiert.

- Akute wie chronische Abschnitte einer Erkrankung stellen hohe spezielle Anforderungen an die innerseelische Verarbeitung und das Copingverhalten eines Individuums und bedingen ein komplexes emotionales Erleben. Aber auch die Zeit einer Rekonvaleszenz nach einer Erkrankung kann von affektiven Prozessen bestimmt werden, die einer Trauer entsprechen.

### **Umgang mit Bedrohung und Verlust**

In Abhängigkeit von der Art des Krankheitsprozesses, der Akuität vs. Chronizität der Krankheitsstadien, aber auch der Prognose und Aussicht auf Therapie spielen in den persönlichen Bedeutungen einer Erkrankung grundlegende Themen von Bedrohung und Verlust eine entscheidende Rolle. Während »Bedrohung« in der Erlebniskonfrontation eher mit **Angstaffekten** assoziiert ist, stellt »Verlust« den entscheidenden Ausgangspunkt für **Trauer** und **depressive Affekte** dar. Beide existenziellen Grunderfahrungen sind aber nicht polar gegenübergestellt, sondern können fließend ineinander übergehen (Clarke et al. 2000).

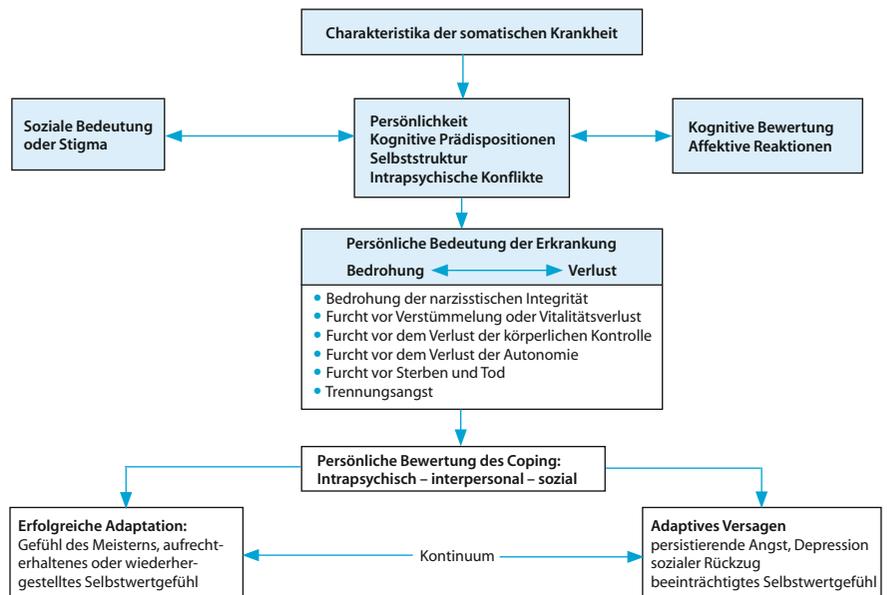
■ Abb. 57.3 zeigt schematisch Aspekte der psychologischen Reaktion auf eine somatische Krankheit.

Die Primärpersönlichkeit eines individuellen Patienten, sein Selbstverständnis in einem bestimmten Lebensabschnitt, seine kognitiv-affektiven Prädispositionen, aber auch intrapsychische Konflikte beeinflussen signifikant die persönliche Bedeutung einer Erkrankung. Die Auseinandersetzung mit der Erkrankung beginnt mit der Herausforderung durch die individuellen Bedeutungen dieser Krankheit. **Copingstile** können handlungs-, affekt- und kognitionsbezogen sein und zu unterschiedlich günstigen Anpassungen führen (Rief 2006; Rodin et al. 2005; Walker et al. 2004).

### **Psychodynamik**

**Angstkonflikte.** Psychodynamisch kommt den einzelnen durch die Erkrankung ausgelösten Angstkonflikten eine spezielle Bedeutung zu. Hierunter imponieren Themen wie Bedrohung der narzisstischen und körperlichen Integrität, Furcht vor Verstümmelung oder Vitalitätsverlust, Furcht vor körperlichem Kontrollverlust, Furcht vor Autonomieverlust, Todes- und Trennungsangst (Derogatis u. Wise 1989; Epstein u. Hicks 2005; Schüssler 1998). Diese hauptsächlich Angstkomponenten bei schwerwiegenden körperlichen Erkrankungen stellen genuine psychodynamische Herausforderungen dar. Sie können sich aber auch mit lebensgeschichtlich ungelösten innerseelischen Konflikten oder lebenssituativen Entwicklungsaufgaben verknüpfen, die durch die Krankheitserfahrungen an Vehemenz und drängender Schärfe zunehmen können.

Abb. 57.3. Psychologische Reaktion auf eine somatische Krankheit. (Mod. nach Rodin et al. 1991)



**Trauerarbeit.** Auf der anderen Seite gewinnen **Prozesse von Trauer und Depression** eine eigenständige Dimension, die psychodynamisch das Gelingen oder aber auch Misslingen der Krankheitsverarbeitung wesentlich mitbestimmen (Beutel u. Weiner 1993; Clarke u. Kissane 2002).

**Abwehrmechanismen.** Einzelne Abwehrmechanismen spielen eine bedeutsame Rolle in der Auseinandersetzung mit und der Verarbeitung der Erkrankung. So kann sich z. B. eine Verleugnung auf die Tatsache der Krankheit überhaupt, auf bestimmte Folgen der Erkrankung oder aber auf die implizite Lebensbedrohung beziehen. Verleugnung erfüllt eine **adaptive** Funktion beim Versuch, die übermäßige Angst und Bedrohung zu kontrollieren und enge interpersonale Beziehungen aufrechtzuerhalten. Eine **maladaptive** Funktion zeigt sich aber an, wenn das Ausmaß der Verleugnung eine adäquate Auseinandersetzung mit der Erkrankung grundlegend behindert und z. B. eine notwendige Trauerarbeit unmöglich macht. Aus der Perspektive der akuten und posttraumatischen Belastungsstörung können **Verleugnung** und **Intrusion** als alternierende Phasen nach einer Traumaexposition mit Zuständen einer emotionalen Überkonkrolliertheit bzw. fehlenden Kontrolliertheit identifiziert werden (Horowitz 1976; Maercker et al. 2006; ▶ Kap. 60).

### Risikofaktoren

Kennzeichen der **prämorbid**en Anpassung bzw. **Primärpersönlichkeit** z. B. erhöhte Trait-Angst-Scores, speziell Angstsensitivität, niedriges Selbstkontrollgefühl, erlernte Hilflosigkeit und depressiogener Attributionsstil, interpersonale Dependenz, typische dysfunktionale Kognitionen usw. aber auch mangelnde soziale Unterstützung beeinflussen deutlich das Risiko einer im Kontext der somatischen Erkrankung auftretenden emotionalen Störung

(Greer 1994; Norman u. Lang 2005; Walker et al. 2004).

Die **Schwere einer Erkrankung** z. B. Karzinom oder Herzinfarkt und auch **spezielle medizinische Behandlungsverfahren** wie chirurgische, Radio- und Chemotherapie besitzen eigenständige Bedrohungs- und Verlustkonnotationen und tragen zur psychologischen Morbidität in einer Erkrankungssituation bei (Rodin et al. 2005).

Irreversible Folgen für das Körperbild und Selbstwelterleben aus internistischen Interventionen oder operativen Eingriffen können ebenfalls zu genuinen emotionalen Konflikten und Spannungen führen und depressive und ängstliche Reaktionen anstoßen (Harrison u. Maguire 1994).

### 57.3.2 Biologische Bedingungsfaktoren

Einzelne somatische Erkrankungen scheinen aber auch jenseits der über individuelle Bedeutungen gesteuerten psychologischen Reaktionsweisen ein differenziell ausgeprägtes Risiko hinsichtlich einer depressiven und/oder Angststörung zu besitzen. Dies muss in Beziehung zu neurobiologischen Konzepten der Depressions- und Angstentstehung gesetzt werden. Es kann durch pathophysiologische Prozesse der Erkrankung selbst und/oder aber auch durch interagierende Effekte von eingesetzten Medikamenten bestimmt werden (Evans et al. 2005). In Zukunft wird speziellen somatischen Erkrankungen und depressiven Störungen gemeinsam zugrunde liegenden genetischen Polymorphismen ein verstärktes Augenmerk zu widmen sein (Bondy 2003).

**Strukturelle und funktionelle Störungen neuronaler Schaltkreise der emotionalen Regulation durch den somatischen Krankheitsprozess.** Unmittelbare organische

Einflüsse können bei allen jenen Erkrankungen diskutiert werden, die entweder unmittelbar die Integrität bestimmter neuroanatomischer Regionen oder die Funktionsweise bestimmter neurochemischer und -endokriner Schaltkreise des ZNS, die an der Regulation emotionaler Prozesse beteiligt sind, beeinträchtigen. Beispiele hierfür sind etwa die verstärkte Assoziation von depressiven Störungen bei links frontopolar oder subkortikal in den Basalganglien gelegenen Hirninfarkten (Robinson 2003), oder aber beim Morbus Parkinson mit Dysfunktionen nicht nur im dopaminergen, sondern auch in anderen katecholaminergen z. B. serotonergen Neurotransmittersystemen (Lieberman 2006).

Analoges gilt für zahlreiche endokrine und metabolische Erkrankungen, die entweder direkt oder indirekt zu neuroendokrinen Anomalien in der für die Entstehung depressiver Störungen als grundlegend angesehenen HPA-Achse führen (Gillespie u. Nemeroff 2005). Ein Beispiel hierfür sind die häufigen Depressionen bei Erkrankungen, die wie beim Morbus Cushing mit Hyperkortisolismus einhergehen (Brown et al. 2004). Aber auch prolongierte Zustände eines Hypokortisolismus, wie sie z. B. nach schwerwiegenden Traumatisierungen vorliegen können, sind offenkundig mit einem erhöhten Risiko hinsichtlich einer Reihe von somatischen Erkrankungen assoziiert. Von pathogenetischer Relevanz erscheinen in einer Langzeitperspektive v. a. allostatistische Veränderungen im Inflammations- bzw. Immunsystem (Boscarino 2004; Elenkov 2004; Yehuda 2003).

**Paraneoplastische Einflüsse des somatischen Krankheitsprozesses auf die emotionale Regulation.** Von besonderem ätiopathogenetischen Interesse sind gehäufte depressive Verstimmungen bei Erkrankungen, die auf den ersten Blick weder unmittelbar das ZNS noch zentrale neuroendokrine Regulationssysteme zu betreffen scheinen. Ein eindrucksvolles Beispiel ist das Pankreaskarzinom, bei dem es selbst schon im zeitlichen Vorfeld der körperlichen Symptomanifestation zu zahlreichen Depressionen kommen kann (Shakin u. Holland 1988). Eine pathogenetische Hypothese bezieht sich hier auf spezielle, durch das Pankreaskarzinom produzierte Antikörper, die eine Kreuzreaktion mit zentralen Serotoninrezeptoren aufweisen (Brown u. Paraskevas 1982). Aber auch Interaktionen mit dem Immunsystem sind vorstellbar.

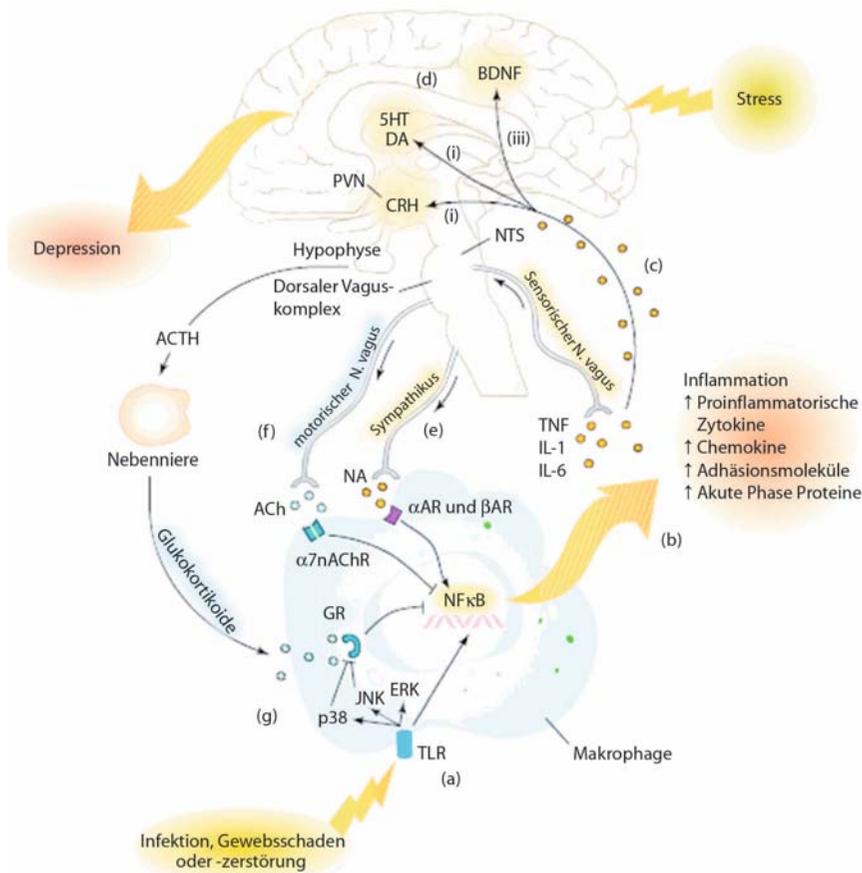
**Inflammatorische/Immunologische Einflüsse des somatischen Krankheitsprozesses auf die emotionale Regulation.** Ein weiterer pathogenetischer Pfad der Auslösung von depressiven Störungen bei diversen somatischen Krankheiten besteht in zentralnervösen Interaktionen systemisch freigesetzter proinflammatorischer Zytokine (Pucak u. Kaplin 2005). Die Zusammenhänge sind komplex. So zeigen klinisch depressive Patienten eine Reihe von veränderten inflammatorischen Parametern wie er-

höhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. Interleukine 1, 6, TNF- $\alpha$ ), akute Phaseproteine, Chemokine und zelluläre Adhäsionsmoleküle. Aber auch im Kontext somatischer Erkrankungen (Krebs, Gewebetrauma, operative Eingriffe, Chemotherapie, Infektionskrankheiten, autoimmunologische Krankheiten) produzierte proinflammatorische Zytokine interagieren wiederum mit den vielfältigen pathophysiologischen Regelkreisen einer Depression, so mit neuroendokrinen Funktionen der HPA-Achse, dem sympathischen und parasympathischen autonomen Nervensystem, mit Neurotransmittersystemen, mit Prozessen der neuronalen Plastizität und typischem Krankheitsverhalten (»sickness behavior«; Raison et al. 2006; ■ Abb. 57.4). Von spezieller Bedeutung scheinen Effekte z. B. des Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) auf den Tryptophanmetabolismus mit einer Aktivierung der Indolamin-2,3-Oxygenase, einem verstärktem Abbau von Tryptophan zu Kynurenin und Quinolinsäure und hiermit assoziiert zu einer reduzierten Synthese von Serotonin zu sein (Schwartz 2003). Die durch therapeutische Gaben von Interferon- $\alpha$  häufig ausgelösten depressiven Verstimmungen können als klinisches Modell einer über Zytokine induzierten Depression gelten (Capuron u. Miller 2004).

**Chronischer Schmerz, somatische Krankheit und Depression.** Körperliche Krankheiten mit lang anhaltenden Schmerzen besitzen ein auffällig erhöhtes Depressionsrisiko (Campbell et al. 2003). So zeigte sich in einer groß angelegten epidemiologischen Studie, dass chronische Schmerzen alleine ein Odds-Ratio von 3,6 für eine künftige Depression bedeuteten, bei einer zusätzlichen körperlichen Krankheit sich das Odds-Ratio auf 5,2 erhöhte, das Vorliegen von Ganztageschmerzen ein eigenständiger Risikofaktor von 1,6 war (Ohayon u. Schatzberg 2003). Auch die Assoziation von chronischem Schmerz und Depression verweist auf komplexe Interrelationen zwischen Neurotransmittersystemen, HPA-Achse und inflammatorischem System (Blackburn-Munro u. Blackburn-Munro 2001, 2003; ► Kap. 62.5).

**Depressionsinduktion durch Pharmaka.** Für eine Reihe von Medikamenten werden eigenständige depressiogene Effekte diskutiert. Die folgende Übersicht listet Medikamente auf, die Depressionen induzieren können.

Bei derartigen Übersichten ist Mehrfaches zu bedenken. Zum einen stammen Hinweise häufig aus nicht sorgfältig kontrollierten Studien. Verschiedene Untersuchungen und Metaanalysen gelangen nicht selten zu widersprüchlichen Aussagen wie etwa im Falle von  $\beta$ -Blockern, z. B. Propranolol. Zum anderen dürfen empirisch ermittelte Assoziationen nie linear verstanden werden. Sie verweisen vielmehr auf komplexe Zusammenhänge, in denen auch wichtige andere Risikofaktoren für eine Depression berücksichtigt werden müssen (Kotlyar



**Abb. 57.4.** Zusammenhang von stressinduzierten inflammatorischen/immunologischen Veränderungen und Depression; (a) Aktivierung des Nuclear Factor *NF-κB* durch Toll-like-Rezeptoren (*TLR*) während einer Immunherausforderung führt zur inflammatorischen Reaktion, (b) einschließlich einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (*TNF-α*, *IL-1*, *IL-6*); (c) Übertritt dieser Zytokine über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn, z. B. über sensorischen Anteil des *N. vagus* und *N. tractus solitarii* (*NTS*), (d) Einfluss auf Regelkreise, die bedeutsam für Depressionsentstehung: (i) veränderte Neurotransmission u. a. von Serotonin (*5-HT*) und Dopamin (*DA*); (ii) Aktivierung von *CRH* im *N. paraventricularis* (*PVN*) mit folgender Freisetzung von *ACTH* und *Glukokortikoiden* (*Kortisol*); (iii) beeinträchtigte neuronale

Plastizität durch Veränderung relevanter Wachstumsfaktoren (z. B. *BDNF*); (e) Exposition gegenüber Umweltstressoren aktiviert wiederum *NF-κB* durch verstärkte Freisetzung von Noradrenalin (*NA*), das an  $\alpha$ - ( $\alpha$ AR) und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren ( $\beta$ AR) bindet; (f) Stressoren reduzieren den hemmenden Input des motorischen *Vagusanteils* durch Freisetzung von Acetylcholin (*ACh*), das an die  $\alpha 7$ -Untereinheit des nikotinergen Acetylcholin-Rezeptors ( $\alpha 7$ AChR) bindet; (g) Aktivierung der Mitogen-aktivierten Kinase-Pfade [einschließlich *p38* und Jun-amino-terminal Kinase (*JNK*), extrazellulär-signal regulated Kinasen (*ERK*)] hemmt Glukokortikoid-Rezeptoren (*GR*), dadurch wird wiederum verstärkt *NF-κB* freigesetzt. (Nach Raison et al. 2006)

**Medikamente, die Depressionen induzieren können<sup>a</sup>. (Mod. nach Wise u. Rundell 2005)**

- Amphetamine (Entzug)
- Antihypertensiva: Methyldopa, Clonidin, Guanethidin, Reserpin, Diuretika
- Barbiturate
- Benzodiazepine
- $\beta$ -Blocker (**Propranolol**)
- Cholinesterasehemmer
- Cimetidin
- Kokain (Entzug)
- **Kortikosteroide**
- Disulfiram
- **Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonisten**
- L-Dopa
- **Mefloquin**
- Metoclopramid
- Chemotherapeutika: Vinblastin, Vincristin, Procarbazin, L-Asparaginase, **Interferon- $\alpha$** , **Interleukin 2**
- Opiate
- **Progesterin-freisetzende Kontrazeptionspflaster**
- **Androgene anabole Steroide**
- **Rimonabant (Antiadiposium)**

<sup>a</sup> Die Symptome sind in der Regel mild und sistieren nach Absetzen der Präparate (Fettdruck impliziert ein wahrscheinlich höheres Risiko).

et al. 2005). Für den klinischen Alltag können derzeit depressiogene Assoziationen bei folgenden Präparaten als relativ gesichert angenommen werden: Kortikosteroide, Interferon- $\alpha$ , Interleukin 2, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten, Mefloquin, Progesterin-freisetzende Kontrazeptionspflaster und Propranolol (Patten u. Barbui 2004). Angesichts der im sportlichen Freizeitverhalten speziell von Männern häufig eingenommenen androgenen anabolen Steroide (AAS) ist ein Hinweis angezeigt, der ein erhöhtes Risiko nicht nur von aggressivem Verhalten, sondern auch von depressiven Verstimmungen betont (Klötz et al. 2006).

### Körperliche Krankheiten, Medikamente und Angstsymptome

Eine ganz analoge Argumentation erfolgt auch für eine verstärkte Assoziation von Angststörungen bei definierten Krankheitsbildern und bestimmten Medikamenten bzw. psychotropen Substanzen (■ Tab. 57.5). Hierunter sind zunächst Erkrankungen mit direkten Effekten auf umschriebene zentralnervöse Strukturen zu benennen. Ein spezielles Beispiel sind Tumoren des Temporallappens bzw. psychomotorische Anfallsleiden, die gehäuft zu pathologischer Angst und Panik führen können (Strian u. Ploog 1988).

Veränderte metabolische Zustände lösen ebenso Angstsymptome aus (Lishman 1987, 1998) wie Zustände von Hypoxie z. B. bei Lungenembolie (Dietch 1981). Hyperthyreotische Krisen (Kathol et al. 1986; Trzepacz et al. 1988), Phäochromozytome (Starkman et al. 1985) sowie paraneoplastische Syndrome bei Pankreas- und Lungenkarzinomen (Holland et al. 1986) müssen in der Ätiopathogenese von Angststörungen differenziell beachtet werden.

**! Aus klinischer Perspektive ist es relevant, dass schätzungsweise ca. 30% der Patienten mit therapeutisch refraktären Schmerzsyndromen an unerkannten Angststörungen leiden (Bouckoms u. Hackett 1991).**

Erst in den letzten Jahren wird verstärkt wahrgenommen, dass schwere körperliche Erkrankungen mit häufig notwendiger intensivmedizinischer Behandlung in weiterer Folge ein erhöhtes Risiko für eine posttraumatische Belastungsstörung beinhalten und zu typischen Symptomclustern intrusiver traumatischer Erinnerungen, trauma-bezogenen Vermeidungsverhaltens und erhöhter autonom-nervöser Aktivität führen. Auf einer subjektiven Erlebensebene imponieren Erinnerungen an Zustände von Panik und Horror, an Alpträume, an respiratorischem Distress und der Angst zu ersticken sowie an schwer erträgliche Schmerzen. Auf einer objektiven Untersuchungsebene können eine Dysbalance von relativer Kortisolinsuffizienz und noradrenerger Hyperaktivität, der Einfluss proinflammatorischer Zytokine und medi-

kamenteninduzierte Delire als pathogenetisch relevant erachtet werden. Die nicht selten über viele Jahre anhaltenden posttraumatischen Symptome gehen mit bedeutsamen Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (Kapfhammer et al. 2004; Schelling et al. 2004).

### 57.3.3 Soziale Bedingungsfaktoren

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von klinisch relevanten Depressionen und Ängsten stellen ein krankheitsbedingter Verlust sozialer Rollen und Aktivitäten, eine verstärkte soziale Isolierung und Entfremdung, eine Stigmatisierung durch die Erkrankung sowie finanzielle Probleme infolge der Erkrankung eigenständige Bedingungsgrößen dar (Rodin et al. 2005). Umgekehrt können wichtige soziale Unterstützungen in partnerschaftlichen und familiären Beziehungen sowie positive Einflüsse eines tragenden sozialen Netzes den negativen emotionalen Folgen einer somatischen Erkrankung bedeutsam moderierend entgegenwirken (Dew et al. 1990). Bei chronischer Progredienz einer Erkrankung und zunehmender Konfrontation mit dem Sterben treten möglicherweise negative soziale Bedingungsgrößen eher in den Hintergrund. Die Bedeutung vorhandener oder aber fehlender interpersonaler und sozialer Unterstützungen nimmt hingegen noch zu. Bei einer chronischen Persistenz von krankheitsbedingten Symptomen und psychosozialen Folgen müssen aber auch die kurz skizzierten sozialen Rahmenbedingungen stets mitbedacht werden.

Wenn auch biologische Faktoren für die Akutmanifestation von emotionalen Störungen bei einer somatischen Krankheit wie z. B. hirnlokalisatorische Aspekte bei Schlaganfällen grundlegend sein mögen, so können diesen organischen Faktoren im weiteren Verlauf oft nicht mehr als entscheidend diskriminierende Variablen nachgewiesen werden. Für die Remissionswahrscheinlichkeit bzw. das Risiko einer Chronizität der psychischen Störungen nach einem Hirninsult scheinen soziale Einflüsse von größerer Wichtigkeit zu sein (Robinson 1998).

Von grundlegender psychosomatischer Bedeutung ist, dass zahlreiche psychosoziale Stressoren wie z. B. frühe nachteilige bzw. traumatische Entwicklungseinflüsse, negative Lebensereignisse, sozioökonomische Benachteiligungen, chronisch ungelöste Probleme, Arbeitsbelastungen, Jobunsicherheit oder Arbeitslosigkeit nicht nur als gesicherte Risikofaktoren für die Auslösung depressiver Störungen gelten, sondern auch für die Entwicklung somatischer Krankheiten von ätiopathogenetischer Relevanz sind (Stansfeld u. Rasul 2006).

Tab. 57.5. Somatische Krankheiten und Medikamente mit einer verstärkten Angstassoziation. (Nach Wise u. Rundell 2005)

Kardiovaskulär	Respiratorisch	Metabolisch	Medikamentös	Endokrin	Neurologisch	Immunologisch/ kollagen vaskulär
Angina pectoris Dysarrhythmie Hypovolämie Intraaortale Ballonpumpe Kongestive Herzinsuffizienz Koronare Herzerkrankung Mitralklappenprolaps Paroxysmale atriale Tachykadie Zerebrale Insuffizienz	Asthma COPD Pneumonie Pneumothorax Lungenembolie Lungenödem Abhängigkeit vom Respirator	Anämie Hyperthermie Hypoglykämie Hyperkaliämie Hyponatriämie Insulinom Morbus Wilson Porphyrie Vitaminmangel	Alkohol (auch -entzug) Amphetamine Anticholinergika Antidepressiva β-Blocker Cannabis Digitalis (Toxizität) Dopamin Ephedrin Halluzinogene Insulin Kalziumkanalblocker Koffein Kokain L-Dopa Lidocain Methylphenidat Mononatrium-Glutamat Neuroleptika (Akathise) Nichtsteroidale Analgetika Nikotinsäure (Nor-)Adrenalin Östrogene Phenylephrin Procain Procarbazin Pseudoephedrin Salizylate Schwermetalle Sedativa (auch -entzug) Schilddrüsenhormone Steroide Sympathikomimetika Theophyllin Yohimbin	Hyperadrenalismus Hyperparathyreoidismus Hyperthyreose Hypophysenstörung Karzinoid Ovarielle Dysfunktion Pankreastumor Phäochromozytom Pseudohyperparathyreoidismus	Chorea Huntington Enzephalitiden Epilepsien Essenzieller Tremor Multiple Sklerose Myasthenia gravis Neurosyphilis Postkontusionelles Syndrom Restless-legs-Syndrom Schlaganfall Subarachnoidalblutung Schwindel (z. B. Morbus Menière) Vaskuläre Kopfschmerzen	Anaphylaxie Arteritis temporalis Polyarteritis nodosa Rheumatoide Arthritis Systemischer Lupus erythematoses

## 57.4 Symptomatologie

Akute körperliche Erkrankung, chronisches Kranksein und assoziierte Behinderungen, krisenhafte Verschlechterungen des körperlichen Status mit notwendiger Krankenhausbehandlung, verfügbare Behandlungsoptionen und offene Chancen auf symptomatische Besserung bergen ein grundlegend existenzielles Bedrohungspotenzial und verlangen ein spezifisches Coping. Diese geforderten Anpassungsleistungen bewegen sich stets auf einem Kontinuum zwischen besonderer Angstanfälligkeit und resignativer Verstimmung. In einer klinischen Perspektive überrascht es daher nicht, dass das Symptombild meist von bedeutsamen depressiven und ängstlichen Symptomen gleichzeitig geprägt ist.

### Depressive Störungen

Das symptomatologische Bild von depressiven Störungen im Kontext somatischer Krankheiten lässt sich zwar in den verfügbaren diagnostischen Kategorien von ICD-10 und DSM-IV-TR und den hier jeweils aufgeführten Symptomkatalogen wie auch in den einschlägigen Fragebögen abbilden. Doch gehen hiermit konzeptuelle Probleme einher (► Kap. 57.1.1). Selten dominieren typische melancholische Symptome oder eine Anhedonie das depressive Beschwerdebild (Fava et al. 1995). Häufiger imponieren stattdessen atypische Zeichen wie affektive Irritabilität (Mangelli et al. 2006). Von großer Bedeutung ist das als Demoralisation beschriebene Syndrom mit den vorwiegenden Affekten einer Hilf- und Hoffnungslosigkeit, einer kognitiv-affektiven Selbstaufgabe im Prozess einer geforderten Anpassung an die Krankheit (Clarke et al. 2006; Mangelli et al. 2005).

### Angststörungen

Das symptomatologische Bild von Angststörungen im Kontext somatischer Krankheiten, sei es infolge akuter angstvoller Reaktionen auf die Erkrankung und die erwarteten Behandlungsprozeduren, sei es infolge der Exazerbation vorbestehender Angststörungen oder der Auslösung von Angststörungen als unmittelbarer Ausdruck des Krankheitsgeschehens oder intervenierender Therapien, unterscheidet sich zunächst sehr wenig von Angststörungen ohne diese Rahmenbedingungen. Dies trifft auf die Charakteristik akuter Angst- und Paniksymptome, phobischen Erlebens und Vermeidungsverhaltens sowie generalisierter Angstzustände und posttraumatischer Stresssymptome zu (Epstein u. Hicks 2005).

**Angstinhalte.** Hoch bedeutsam müssen aber die typischen Angstinhalte aus der Konfrontation mit bestimmten somatischen Erkrankungen und bevorstehenden Therapiemaßnahmen angesehen werden. Typisch sind wiederkehrende intrusive Gedanken und Vorstellungen von Krankheit und Unfall, von körperlicher Verletzung und Tod bei

Aufnahme in ein Krankenhaus. Typisch sind ferner Ängste vor der Wiederkehr eines erlittenen somatischen Ereignisses z. B. eines Myokardinfarkts oder Apoplexes, eine leicht generalisierende antizipatorische Angst vor Umständen und Aktivitäten, die als gefährlich für ein solches Rezidiv erachtet werden. Diese Ängste erschweren das Verlassen der mit Sicherheit und Schutz verknüpften Station im Krankenhaus, den Wechsel in eine rehabilitative Einrichtung sowie die Wiederaufnahme der gewohnten körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltagsleben (Doerfler et al. 2005; Hicks u. Raza 2005).

**Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) nach schweren körperlichen Erkrankungen, Verletzungen, Operationen und intensivmedizinischer Behandlung.** Zunehmend stärker tritt auch das Risiko einer PTSD nach schwerwiegenden somatischen Erkrankungen und hoch technisierten intensivmedizinischen Behandlungen in das Forschungsinteresse der Konsiliarpsychiatrie (Krauseneck et al. 2005; Mundy u. Baum 2004; Shemesh u. Stuber 2006; Tedstone u. Tarrier 2003; ► Kap. 60).

## 57.5 Verlauf und Prognose

### Depressivität

Sorgfältige Nachuntersuchungen belegen, dass die in einem stationären Rahmen erkennbaren depressiven Verstimmungen bei Patienten mit somatischen Krankheiten nicht einfach nur vorübergehender Natur sind, sondern in 30–50% der Fälle auch noch nach einem Jahr als behandlungsbedürftig eingestuft werden müssen (Mayou et al. 1988; de Jonge et al. 2006).

Hiermit geht eine intensivere Beanspruchung diverser ambulanter medizinischer und sozialer Einrichtungen einher (Katon u. Chiechanowski 2002). Das Ausmaß an krankheitsbedingter Behinderung ist durch die koexistente Depression signifikant erhöht, wobei sowohl die somatische Krankheit als auch die depressive Störung hierzu eigenständig beitragen (Creed et al. 2002; Druss et al. 2000; Kessler et al. 2003).

### Angststörung

Im Zuge der somatischen Erkrankung neu aufgetretene Angststörungen meist milder Intensität, diagnostisch zu meist Anpassungsstörungen, zeigen überwiegend eine günstige Verlaufstendenz. Der angstvolle Zustand bessert sich in aller Regel bei Stabilisierung des medizinischen Status auch ohne spezifische Interventionen, wobei Unterstützung und Versicherung jedoch in der Führung des Patienten bedeutsam sind (Kathol u. Wenzel 1992). Popkin et al. (1990) fanden in ihrer Studie an konsiliarisch untersuchten Patienten mit einer Anpassungsstörung eine zufriedenstellende symptomatische Remission in zwei Drittel nach 30 Tagen. Maguire et al. (1978) regis-

trierten in ihrer Längsschnittstudie an Patientinnen mit Mammakarzinom und bedeutsamen Angstsymptomen vor der Mastektomie eine sukzessive Abnahme der pathologischen Angst im weiteren Verlauf. Bei 12% der Patientinnen dauerte die Angststörung zwischen 2 und 8 Monaten, 17% hatten mehr als 8 Monate Angst und bei 4% bestanden auch noch nach einem Jahr behandlungsbedürftige Angstsymptome.

Angststörungen, die in einen engen zeitlichen und kausalen Konnex eines medizinischen Krankheitsfaktors zu stellen sind, remittieren in aller Regel bei internistischer Korrektur z. B. einer Hyperthyreose vollständig und erfordern keine zusätzliche weiterführende psychiatrische Behandlung (Kathol et al. 1986). Umgekehrt gilt dies nicht unbedingt in jedem Fall auch für typische symptomatische Depressionen z. B. bei Hypothyreose, bei der auch nach internistisch ausgeglichener Schilddrüsenhormonsituation das affektive Syndrom fortbestehen kann und dann eine gezielte antidepressive Medikation erfordert (Fava 1994).

Bei ausgeprägten Angststörungen, speziell bei posttraumatischen Belastungsstörungen sollte nicht automatisch von einer hohen Spontanremission ausgegangen werden (Muller et al. 2005). Dies gilt besonders für jene Patienten, die bereits vor ihrer somatischen Krankheit an bedeutsamen Angststörungen gelitten haben und bei denen die Erkrankung geradezu zu einer Bestätigung katastrophisierender Kognitionen und pathologischer Besorgnisse geführt hat. Spezielle Beachtung müssen auch solche Patienten erfahren, bei denen es infolge der gewählten Therapieform jederzeit zu einer Aktualisierung der Angst- und Panikaffekte kommen kann, z. B. bei Patienten mit implantierten Kardioversionsdefibrillatoren (Pauli et al. 1999; Schron et al. 2002).

### Gesamtmorbidität und Mortalität im Verlauf

In der Verlaufsperspektive müssen nicht nur eine **erhöhte assoziierte soziale Behinderung** sowie eine reduzierte Lebensqualität bei koexistenten depressiven und Angststörungen (Sherbourne et al. 1996; Wells et al. 1989), sondern auch eine insgesamt **erhöhte Morbidität und Mortalität** diskutiert werden. Während die erhöhte Morbidität möglicherweise durch eine Symptomamplifikation, eine verstärkte Tendenz zu Somatisierung und hypochondrischer Fixierung mit erklärt werden kann (Barsky et al. 2005), müssen für die erhöhte Mortalität vielfältige Mechanismen diskutiert werden, z. B. suizidales und parasuizidales Verhalten, eine durch die depressive Verstimmung reduzierte Compliance bezüglich lebensnotwendiger Medikamente, v. a. aber pathophysiologisch vermittelte, vielfältige negative Effekte auf den Krankheitsprozess selbst (Eaton 2006; Mago et al. 2006; Polsky et al. 2005; Steptoe 2006 a). Eine metaanalytische Bewertung der Verläufe von älteren depressiven Patienten, die wegen einer körperlichen Erkrankung stationär behandelt worden waren,

zeigte, dass nach 12 Monaten 53% verstorben, 29% weiterhin depressiv waren und 19% sich in einer ausgeglichenen Stimmungslage befanden (Cole u. Bellavance 1997).

### Suizidalität im Verlauf

Das gegenüber der Allgemeinbevölkerung hoch signifikant erhöhte Suizidrisiko bei depressiven Patienten steigt weiter an, wenn zusätzlich noch eine somatische Krankheit vorliegt (Bostwick u. Levenson 2005). Die meisten Suizide ereignen sich nicht während einer stationären Behandlung. Im Krankenhaus sind vollzogene Suizide eher selten (Sanders 1988; Suominen et al. 2002). Metaanalytische Bewertungen halten ein erhöhtes Suizidrisiko v. a. für folgende körperliche Krankheiten fest: HIV/Aids, Chorea Huntington, Hirn- und HNO-Tumoren, multiple Sklerose, Niereninsuffizienz im Endstadium, Rückenmarkverletzungen, systemischer Lupus erythematoses (Harris u. Barraclough 1994). Mit der Ausnahme von Aids (OR: 140) bewegen sich die OR diskret erhöht zwischen 1,1 und 3,2 (Goodwin et al. 2003 b). Klinisch von großer Relevanz erscheint der Zusammenhang zu unerkannten, und daher auch unbehandelten depressiv-ängstlichen Störungen und/oder Alkoholproblemen bei einer somatischen Krankheit (Stensman u. Sundqvist-Stensman 1988). Auch in Finalstadien von somatischen Erkrankungen ist bemerkenswert, dass Suizidalität nicht die Regel ist, sondern vielmehr mit Depression und Hoffnungslosigkeit korreliert ist (Breitbart et al. 2000).

## 57.6 Diagnostik und Differenzialdiagnose

Die in Abschn. 57.1.2 aufgeführten diagnostischen Kategorien der beiden aktuellen psychiatrischen Klassifikationssysteme von ICD-10 und DSM-IV-TR stehen prinzipiell zur Verfügung, die im psychiatrischen Konsiliardienst vorgestellten depressiv-ängstlichen Störungen diagnostisch zu erfassen. Die zahlreichen vorliegenden Kategorien sind aber nicht unproblematisch, da sie speziell für den Manifestationskontext somatischer Erkrankungen meist nicht oder nur sehr unzureichend validiert worden sind. Dies betrifft speziell die diagnostische Wertigkeit von somatischen und psychovegetativen Symptomen, aber auch den Schweregrad von emotionalen Störungen.

Zur Abschätzung der diagnostischen Wertigkeit wurden unterschiedlichste Strategien empfohlen. Für alle Strategien lassen sich in Abhängigkeit von dem empirischen Forschungsziel einerseits, von der Nützlichkeit im klinischen Alltag andererseits wichtige Argumente aufführen, mit jeweils unterschiedlichen Konsequenzen für Reliabilität, Sensitivität und Spezifität der erhobenen Daten (■ Tab. 57.6). Wenige empirische Studien haben sich bisher diesem Thema gewidmet (Chochinov et al. 1994; Kathol et al. 1990; Koenig et al. 1995, 1997).

Tab. 57.6. Ansätze zur Diagnose von depressiven Störungen bei körperlich kranken Patienten. (Nach Cohen-Cole u. Stoudemire 1987)

Ansatz	Kernmerkmale	Stärken	Schwächen	Kommentar
Inklusiv	Zählen aller möglichen Symptome, unabhängig ob sie durch die zugrunde liegende körperliche Krankheit verursacht sind oder nicht	Einfach, phänomenologisch, hochreliabel, hochsensitiv	Eventuell überinklusiv, evtl. hohe Anzahl falsch Positiver (niedrige Spezifität), unklare Validität	Zu empfehlen für den klinischen Gebrauch, im Individualfall zu modifizieren durch klinisches Urteil
Ätiologisch	Ein Symptom im Hinblick auf Diagnose nicht zählen, wenn »klar infolge der medizinischen Bedingung«	Theoretisch überzeugend	Im klinischen Alltag schwierige Kausalattribution auf reliable Art, unklare Validität	Theoretisch überzeugend, praktisch schwierig zu implementieren
Exklusiv	Ausschluss von somatischen Symptomen (z. B. Müdigkeit, Appetitlosigkeit) aus der Liste der depressiven Symptome	Verringert mögliche konfundierende Variablen; höhere Spezifität; niedrige Anzahl falsch Positiver	Schwierigere Diagnosestellung. Möglicherweise hohe Anzahl falsch-negativer Befunde (niedrige Sensitivität); Vorenthalten einer wirksamen Therapie	Vorteilhaft für Forschungsprojekte, zu exklusiv für den klinischen Gebrauch
Substitutiv	Ersetzen somatischer Symptome (z. B. Müdigkeit, Appetitlosigkeit) durch kognitive Symptome (z. B. Grübeln, Entscheidungsschwäche)	Konzeptuell vernünftig	Unklar	Konzeptuell vernünftig, aber bisher nur wenige empirische Erfahrungen

Schwierigkeiten beim Abschätzen des Schweregrads der emotionalen Störung entstehen durch das häufige Vorkommen von unterschweligen depressiven und Angststörungen im klinischen Kontext, die nicht immer adäquat durch die Kategorie der **Anpassungsstörung** erfasst werden (von Ammon Cavanaugh 1995).

### Pragmatische diagnostische Haltung

Für eine pragmatische diagnostische Haltung in der konsiliarpsychiatrischen Tätigkeit empfiehlt es sich, von den großen Kategorien der Major Depression, Panikstörung, generalisierten Angststörung, spezifischen Phobien und posttraumatischen Belastungsstörung auszugehen. Der Tatsache häufiger subschwelliger emotionaler Störungen im Konsiliarbereich begegnet man am ehesten, wenn man von einem Spektrum unterschiedlichster Schweregrade ausgeht und hierauf die Anzahl der zu explorierenden Einzelsymptome bezieht.

Vorliegende somatische Symptome sollten hierbei gleichwertig gezählt werden, wenn sie für den betroffenen Patienten eine subjektiv deutliche Intensität angenommen haben, unverhältnismäßig schwer angesichts des vorliegenden somatischen Status erscheinen und/oder in einer engen zeitlichen Korrelation zu anderen kognitiven und affektiven Symptomen stehen (von Ammon Cavanaugh 1984, 1995).

Die diagnostischen Kategorien »infolge eines medizinischen Krankheitsfaktors« bzw. »infolge einer Substanzinduktion« sollten nur vorsichtig und bei überzeugender Nachweismöglichkeit verwendet werden. Eine Orientierung an empirisch gesicherten Assoziationen zu einzelnen somatischen Krankheiten bzw. pharmakologischen

Substanzen ist vorteilhaft (► Kap. 57.3.2). Diagnostisch überzeugender ist es aber, spezifische Krankheitsfaktoren und medikamentöse Therapien eigenständig auf Achse III zu führen.

Die folgende Übersicht stellt wichtige Aspekte zur diagnostischen Spezifizierung dar.

### Screeninginstrumente

Zu einem orientierenden Screening haben sich die **Hospital Anxiety and Depression Scale** (HADS; Herrmann 1997), der **Patient Health Questionnaire** (PHQ-9; Kroenke et al. 2001), die auf 2 Items gekürzte Version des **PHQ-2** (Kroenke et al. 2003), eine speziell validierte Version der **Hamilton Depression Scale** – 21 Items: gute Sensitivität und Spezifität: depressive Verstimmung (1), Durchschlafstörungen (6), Agitiertheit (9), psychische Angst (10), sexuelle Symptome (14), Tagesschwankungen (18; Guo et al. 2006) – oder das **Brief Case Finding Instrument for Depression** (Clarke et al. 1994) bei Patienten mit somatischen Krankheiten als tauglich erwiesen.

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist in der akuten Auseinandersetzung mit und der anschließenden Verarbeitung der somatischen Erkrankung zunächst v. a. den sukzessiven Phasen eines **Trauerprozesses** mit Schock, Desorganisation, Verleugnung, Protest und Akzeptanz bzw. Resignation eine eigenständige Beachtung zu widmen. In der Tat lassen sich im klinischen Verlauf aber fließende Übergänge zu depressiven Störungen, aber auch zu den posttraumatischen Belastungsstörungen ausmachen (Horowitz et al. 1997; Prigerson et al. 1997; Zisook et al. 1997).

### Wichtige Aspekte zur diagnostischen Spezifizierung depressiv-ängstlicher Störungen bei körperlichen Erkrankungen

- Definierte somatische Erkrankung, Akuität vs. Chronizität der Erkrankung, Krankheitsstadium, Chancen einer kurativen oder palliativen Therapie, durchgeführte Therapie
- Orientierung an somatischen Krankheiten und medikamentösen Substanzgruppen mit empirisch etablierter hoher Assoziation von depressiven und Angststörungen (► Kap. 57.3.2)
- Symptomatologische Orientierung an den diagnostischen Kategorien von Major Depression, Panikstörung, generalisierter Angststörung, spezifischen Phobien und posttraumatischer Belastungsstörung unter Wahrung einer Schweregradsdimension (Anzahl der registrierbaren Symptome) und differenzieller Bewertung der somatischen Symptome
- Eigenständige Beachtung von Suizidalität, Missbrauch/Abhängigkeit von Alkohol und psychotropen Substanzen
- Psychiatrische Eigen- und Familienanamnese
- Beginn und Dauer der affektiven Verstimmung bzw. Angststörung im Hinblick auf die somatische Erkrankung und durchgeführte somatische Therapien
- Relevante psychosoziale Auslösesituationen
- Relevante intrapsychische, interpersonale und soziale Auswirkungen der somatischen Erkrankung
- Bekannte Therapieerfahrungen bei früheren depressiven oder Angstepisoden

#### Depressionssymptome durch organische Erkrankung.

Organische Zustände, die das klinische Bild einer Depression häufig imitieren können, sind **metabolische Enzephalopathien** bei Hypokaliämie, Hypoglykämie oder Hyperkalzämie, bei einem Organversagen von Leber, Niere oder Lunge, **endokrine Störungen** wie Hypothyreoidismus, Hyperkortisolismus oder paraneoplastische Syndrome (Parathormon, Vasopressin, Methionin, Enkephalin,  $\beta$ -Endorphin), **zerebrale Läsionen** wie Tumoren, Metastasen, Hämorrhagien, Infarkte, **Tumorkachexie** sowie **medikamenteninduzierte Effekte** (Cassem 1990). Nicht selten imponiert psychopathologisch bei diesen als depressive Verstimmung verkannten Zuständen ein **hypotives Delir** (Lipowski 1990).

#### Angstsymptome durch organische Erkrankung.

Organische Zustände, die das klinische Bild unterschiedlicher Angststörungen imitieren können, sind in [Tab. 57.5](#) aufgeführt. Nicht selten gehen auch **hyperaktiv-agitierte Delire** mit heftigen Angstsymptomen einher (Lipowski 1990). Zu beachten ist, dass v. a. objektivierbare Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheit mit Angina pectoris, kardiale Arrhythmien, mikrovaskuläre Angina, idiopathische Kardiomyopathie, aber auch das harmlose Mitralklappenprolapsyndrom mit einer hohen Prävalenz von Panikstörungen assoziiert sind. Diese organischen Zustände müssen als Kausalbedingungen differenzialdiagnostisch erkannt und primär internistisch behandelt werden (Zaubler u. Katon 1998).

**Tab. 57.7.** Klassifikation von psychotherapeutischen Behandlungsansätzen bei traumatischen Belastungssyndromen (Horowitz 1976) von körperlich kranken Patienten. (Nach Levenson u. Hales 1993)

Prozesse	Verleugnungsphase	Intrusionsphase
Veränderung der Kontrollprozesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Reduktion der Kontrollvorgänge</li> <li>— Interpretation von dominanten Abwehrmechanismen, Hypnose, Suggestion</li> <li>— Aufdeckende Interpretationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Aktives Angebot von Kontrollhilfen</li> <li>— Strukturierung von Zeit und Ereignissen, stellvertretende Übernahme von Ich-Funktionen</li> <li>— Reduktion der externen Reizvielfalt</li> <li>— Schaffung von Ruhebedingungen</li> <li>— Erlaubnis zu Idealisierung und Abhängigkeit</li> </ul>
Veränderung der Informationsverarbeitung	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Ermutigung zu Abreaktion</li> <li>— Ermutigung zu Detailbeschreibung</li> <li>— Einsatz von Bildern in der Phantasie</li> <li>— Inszenierungen (z. B. Rollenspiel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Entfernung von quälenden Erinnerungsstücken aus der unmittelbaren Umgebung</li> <li>— Differenzierung von Realität und Phantasie, vergangen- und gegenwärtigen Selbst- und Objektbildern</li> <li>— Unterdrückung der Denkvorgänge (z. B. durch sedierende Medikation)</li> </ul>
Veränderung der Emotionsverarbeitung	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Ermutigung zu Katharsis</li> <li>— Erforschung emotionaler Erlebnisaspekte</li> <li>— Ermutigung zu emotionalen Beziehungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Unterstützung</li> <li>— Evozieren anderer Emotionen</li> <li>— Desensibilisierungsmaßnahmen</li> <li>— Entspannungsverfahren, Biofeedback</li> </ul>

## 57.7 Therapie

Bei jedem Patienten mit einer ernsthaften somatischen Erkrankung kommt dem ärztlichen Gespräch, der sensiblen Aufklärung und der auf die Bedürfnisse des kranken Menschen abgestimmten Informationsvermittlung in einer supportiv stützenden Arzt-Patienten-Beziehung die entscheidende Rolle zu. Spezifische Therapiemaßnahmen bei pathologischen Trauerreaktionen bzw. koexistenten depressiven Störungen und Angststörungen umfassen psychologische und biologische Ansätze.

### 57.7.1 Psychologische Ansätze

Jede psychologische Intervention bei Patienten mit akuter Erkrankung sollte zunächst kurzfristig sein und darauf zielen, den Patienten in seinen Copingfertigkeiten zu unterstützen und ihm die Anpassung an die unabänderliche Situation des Krankseins zu erleichtern. Psychologische Ansätze sollten hierbei nicht uniform bei jedem Patienten überlegt werden. Kurztherapeutische Interventionen erscheinen zunächst dann indiziert, wenn der Anpassungsprozess in der Auseinandersetzung mit der Erkrankung erheblich problematisiert oder aber deutlich in die Länge gezogen ist und mit notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen negativ interferiert. Die von Grawe (1998) aufgeführten allgemeinen Wirkfaktoren einer Problemaktualisierung im Hier und Jetzt, einer aktiven Unterstützung in der Auseinandersetzung mit der Erkrankung sowie eine Ressourcenaktivierung innerhalb einer empathisch fördernden therapeutischen Beziehung können eine gute Orientierung vermitteln. Ein am Modell der traumatischen Stressreaktionen ausgerichtetes Vorgehen kann dann sehr hilfreich sein, wenn starke Ängste oder traumatisch induzierte Reaktionsmodi eine Krankheitsbewältigung unterminieren (■ Tab. 57.7). Gerade bei einer häufig vorherrschenden Demoralisierung ist es angezeigt, sowohl der dominierenden Hilflosigkeit als auch der Hoffnungslosigkeit entgegen zu wirken (Frank 1974; Folkman u. Greer 2000).

#### Psychotherapeutische Strategien

Für depressive oder ängstliche Patienten mit somatischen Krankheiten v. a. bei chronischem Verlauf existieren eine Fülle von psychotherapeutischen Strategien, die z. T. psychodynamisch orientiert, z. T. kognitiv-verhaltenstherapeutisch ausgerichtet sind und als Einzelverfahren oder aber im Gruppensetting durchgeführt werden (Faller 2004; Gore-Felton u. Spiegel 2000; Levenson et al. 2000; White u. Trief 2005; Yates u. Bowers 2000). Auch die interpersonale Psychotherapie kann vorteilhaft zur Behandlung von somatisch kranken Patienten mit Depression eingesetzt werden (Caron u. Weissman 2006).

Die Anzahl der vorliegenden Studien, die sich auf ein

kontrolliertes Vergleichsdesign mit Randomisierung stützen können, ist aber nach wie vor relativ gering. Hierbei sind psychosoziale bzw. psychotherapeutische Interventionen zu unterscheiden, die bei körperlich kranken Patienten auf eine Verbesserung des psychosozialen Outcome und des psychopathologischen Status, auf eine Verbesserung medizinischer Outcomevariablen, oder aber auf eine Reduktion der gesundheits- bzw. krankheitsbezogenen Kosten zielen.

Als generelle Bewertung kann gelten, dass die überwiegende Mehrheit dieser Studien günstige Effekte zeigte (Spiegel u. Lazar 1997). Trotzdem ist in Einzelstudien eine überzeugende Wirkung dieser flankierenden psychotherapeutischen Maßnahmen nicht nachweisbar gewesen.

#### EbM-Box

In Abhängigkeit von definierten somatischen Erkrankungen (► Kap. 57.8) kann unter EbM-Gesichtspunkten derzeit insgesamt ein Evidenzlevel B/C für psychotherapeutische Verfahren festgehalten werden. Es muss aber betont werden, dass nur ein sehr geringer empirischer Beleg dafür besteht, psychotherapeutische Interventionen ohne klare Indikation und präzise therapeutische Zielsetzung unterschiedslos bei allen Patienten einzusetzen (Guthrie 1996).

### 57.7.2 Biologische Ansätze

Ein **psychopharmakologischer Ansatz** bei somatisch kranken Patienten mit depressiv-ängstlichen Störungen bezieht sich vorrangig auf den Einsatz von **Antidepressiva**. Er sollte immer dann diskutiert werden, wenn der klinische Schweregrad der depressiven Verstimmung den diagnostischen Kriterien einer Major Depression entspricht und notwendige internistisch-medikamentöse Korrekturen keine zufriedenstellende symptomatische Erleichterung erbracht haben.

! Eine Psychopharmakotherapie ist nicht im Widerspruch mit psychologischen Interventionen, sondern in einer notwendigen Ergänzung zu ihnen zu sehen.

#### Akutbehandlung von Angstsymptomen mit Benzodiazepinen

Prominente Angstsymptome, besonders auch bei suizidalen Krisen können eine zeitlich limitierte Verordnung von **Benzodiazepinen** erfordern. Diese können in aller Regel mit guter Sicherheit und hoher Wirksamkeit eingesetzt werden (Kapfhammer 2006 a; s. Übersicht).

### Der Einsatz von Benzodiazepinen bei somatischen Erkrankungen. (Nach Kapfhammer 2006 a)

- Kardiovaskuläre Erkrankungen
  - Nebenwirkungen auf Reizleitung und Leistung des Herzens vernachlässigbar
  - Protektiver Schutz bei Herzinfarktpatienten durch Verringerung der angstassoziierten Tachykardien und Arrhythmien
  - Möglicher Anstieg des Digoxinspiegels durch Interaktion
  - Günstiges Adjuvans bei stressreagiblem Hypertonus, bei implantiertem Kardioversionsdefibrillator und künstlichen Herzklappen mit beängstigend lauter Geräuschbildung
- Pulmonale Erkrankungen
  - Günstiges Adjuvans zur Koupierung akuter Asthmaanfälle
  - Möglicher atemdepressiver Effekt bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, jedoch durchaus günstig bei chronischem Lungenemphysem und niedrigem oder normalem  $pCO_2$ , aber verringertem  $pO_2$  (»pink puffers«)
  - **Cave:** Kontraindikation bei Schlafapnoe!
  - Nach längerfristiger respiratorischer Unterstützung und intensivmedizinischer Behandlung mit Fentanyl und Midazolam oft Reboundphänomene mit schweren Panikzuständen: Erleichterung der Entwöhnung durch zeitlich überlappende Gabe eines länger wirksamen Benzodiazepins, z. B. Dikaliumclorazepat
- Gastrointestinale Erkrankungen
  - passagerer Einsatz bei assoziierten Angst- und Ärgeraffekten sinnvoll sowie bei anxiogenen Wirkungen von Internistika, z. B. Steroiden, Sulfasalazinen, Immunsuppressiva
- Hepatorenale Erkrankungen
  - Wesentliche Beeinflussung der Metabolisierung und Elimination, bei Kumulation aktiver Metaboliten mit Nebenwirkungen einer extremen Sedierung, Ataxie und Sturzneigung: Dosisreduktion
  - Clonazepam, Lorazepam, Oxazepam, Temazepam **ohne** aktive Metabolitenbildung
- Ältere Patienten
  - Reduzierte Metabolisierungsleistungen, veränderte pharmakodynamische Bedingungen: erhöhte Nebenwirkungsempfindlichkeit: Sturzgefahr, paradoxe Effekte, kognitive Dysfunktionen, depressive Verstimmungen
  - Unter Triazolam erhöhte Rate zerebrovaskulärer Zwischenfälle (Hemmung des Plättchenaggregationsfaktors/PAF) diskutiert

### Nutzen-Risiko-Bewertung einer antidepressiven Medikation

Eine **antidepressive Medikation** bei somatischen Erkrankungen ist v. a. im Hinblick auf eine Nutzen-Risiko-Bewertung sorgfältig zu diskutieren (Kapfhammer 2006 b). Der ungünstige Einfluss von ernststen Nebenwirkungen gerade bei somatischen Krankheitsprozessen begrenzt nicht selten eine suffiziente antidepressive Behandlung (Popkin et al. 1985; Schwartz et al. 1988, 1989). Grundsätzlich spricht aber wenig dafür, dass bei der antidepressiven Behandlung von somatisch kranken Patienten im Vergleich zu nicht körperlich beeinträchtigten Patienten niedrigere Dosierungen zu einem Therapieerfolg führten (Fava u. Sonino 1996). Ausnahmen bilden lediglich Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen oder mit einer terminalen Niereninsuffizienz. Auch bei älteren Patienten sind veränderte Metabolisierungsbedingungen zu beachten (Fava et al. 1988; Koenig u. Breitner 1990; Koenig et al. 1997).

Neben den traditionellen Substanzklassen der **heterozyklischen Antidepressiva** und **den irreversiblen MAO-Hemmern** ist die Entwicklung zunächst v. a. durch die Einführung zweier Substanzklassen vorangetrieben worden. Es sind dies die **selektiv wirksamen Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)** einerseits sowie die **selektiven und reversiblen MAO-Hemmer (RIMA)** andererseits. Hinzu kamen **Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetine (SSNRI)**, duales Wirkprinzip in der selektiven Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Nordrenalin), **Mirtazapin (NaSSA, noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum)** und **Reboxetin** (selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmung). Im Konsiliarbereich werden unter definierten Bedingungen auch **amphetaminerge Stimulanzien** eingesetzt. Sie sind als antidepressive Behandlungsstrategie bei somatisch kranken Patienten immer dann zu erwägen, wenn eine Kontraindikation für andere Antidepressiva vorliegt, oder aber ein rascher positiver Effekt z. B. zur frühzeitigen Mobilisierung eines anergen Patienten angestrebt wird. Die Rate der Nebenwirkungen ist hier insgesamt relativ niedrig. Zu beachten sind aber eine mögliche Agitiertheit, Angst, Schlaflosigkeit sowie eine depressive Verstimmung bei Absetzen nach einer längerfristigen Applikation (Rothenhäusler et al. 2000 a).

Eine **praktische Orientierung** für den Einsatz von Antidepressiva bei somatisch kranken Patienten lässt sich auf 3-fache Weise erzielen (Rothenhäusler u. Kapfhammer 2003):

- Durch eine detaillierte Kenntnis möglicher Nebenwirkungen einzelner Substanzklassen,
- durch ein detailliertes Wissen der hepatischen Metabolisierung v. a. im Zytochrom-P 450-System sowie bedeutsamer Interaktionen mit anderen Internistika,
- durch die Beachtung spezieller pathophysiologischer Grundbedingungen bei definierten Krankheitsbildern.

**Nebenwirkungen.** Vergleicht man die neu eingeführten Antidepressiva mit den alt bewährten Präparaten, um eventuelle Fortschritte in der Pharmakotherapie depressiver Störungen zu ermessen, so genügt ein bloßer Wirksamkeitsvergleich nicht. Es ist vielmehr eine multidimensionale Vergleichsanalyse anzustellen. Diese beinhaltet nicht nur die Aspekte der globalen Wirksamkeit, des klinischen Wirkprofils und der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, sondern berücksichtigt im gleichen Maße auch die globale Verträglichkeit, das typische Nebenwirkungsspektrum, das Letalitätsrisiko bei Intoxikationen und relevante Interaktionen mit anderen Pharmaka. Eine Beurteilung der einzelnen antidepressiven Substanzklassen stützt sich also auf eine differenzierte Nutzen-Risiko-Kalkulation (Kasper u. Möller 2003).

Die beiden hauptsächlichen Substanzklassen – Trizyklika und SSRI – weisen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auf, die eine Reihe von Vorteilen auf Seiten der SSRI unterstreichen. Auch die RIMA und die anderen neuen Antidepressiva zeigen insgesamt ein recht günstiges Nebenwirkungsprofil. Hinsichtlich des Letalitätsrisikos bei versehentlicher oder suizidaler Einnahme von toxischen Dosierungen sind die Trizyklika gegenüber den SSRI als ebenfalls ungünstiger einzuschätzen (Frey et al.

2000). Die Tab. 57.8–57.11 fassen internistisch/neurologisch relevante unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen der einzelnen antidepressiven Substanzgruppen zusammen.

**Wechselwirkungen.** Den meisten Wechselwirkungen liegt ein pharmakokinetischer Mechanismus zugrunde. Dabei wird die Konzentration eines Arzneimittels durch Absorption, Verteilung (z. B. Verdrängung eines Antidepressivums aus der Eiweißbindung), Metabolismus (Phase-I- und Phase-II-Enzyme) und Exkretion beeinflusst. Da sich die wichtigsten Enzyme für den Arzneistoffmetabolismus als substratspezifische Zytochrom-P 450-Isoenzyme (CYP) identifizieren lassen, sind für die Prävention von unerwünschten und klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen Kenntnisse über wichtige CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren wesentlich (Cozza et al. 2003). So können z. B. starke CYP3A4-Inhibitoren wie Nefazodon, Ciprofloxacin, Ketoconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Grapefruit, Indinavir und Ritonavir einen Anstieg der Konzentrationen von Amiodaron, Halofantrin und Terfenadin bedingen, was sich im vermehrten Auftreten von fatalen Erregungsleitungsstörungen am Herzen äußern kann.

Tab. 57.8. Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antidepressiven Substanzgruppen (I). (Nach Kapfhammer 2006 b)

Reizbildung/Reizleitung	Trizyklika	Tachykardie über reflektorisch induzierte sympathische Aktivierung Signifikante Verlängerung der Reizleitung (klinisch bedeutsam im His-Purkinje-System) Ähnliche antiarrhythmische Wirkung wie Chinidin, Propafenon, Flecainid (Typ-Ia- und -Ic-Antiarrhythmika nach Vaughn-Williams) <b>Cave:</b> Gefahr maligner Arrhythmien: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bereits vor Therapie signifikante QT-Verlängerung</li> <li>■ Unter Therapie signifikante QT-Verlängerung</li> <li>■ Wolff-Parkinson-White-Syndrom</li> </ul>
	Klassische MAO-H AD der 2. Generation: Maprotilin, Trazodon, Viloxazin	Keine relevante Störung der Reizleitung Keine klar niedrigere Rate an kardialen Nebenwirkungen als unter Trizyklika Ausnahme: Mianserin
	SSRI	Relativ hohe kardiale Sicherheit, selten Bradykardie, Vorhofflimmern, AV-Block Kasuistische Einzelfälle: Kammerflimmern mit plötzlichem Tod bei kardial schwer kranken Patienten unter Fluoxetin. <b>Cave:</b> Kombination mit Propranolol
	Venlafaxin, Duloxetin, Moclobemid, Mirtazapin, Reboxetin	Günstiges kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil
	Stimulanzien	Kardiovaskulär relativ sicher, keine Überleitungsverzögerung, Tachykardien möglich, in Einzelfällen Vorhofflimmern
Kontraktilität	Trizyklika	Lediglich bei extrem reduzierter Herzauswurfleistung (<20%) kontraindiziert. <b>Cave:</b> Erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotension bei Herzinsuffizienz
	Andere Substanzgruppen	Vermutlich keine Probleme bei Herzinsuffizienz, doch noch unzureichende Datenlage

■ **Tab. 57.9.** Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antidepressiven Substanzgruppen (II). (Nach Kapfhammer 2006 b)

Orthostatische Hypotension	Trizyklika	Sehr häufig, Risikofaktoren: linksventrikuläre Funktionsstörung mit und ohne präexistente Hypotension, Schenkelblock, Herzinsuffizienz; bei tertiären Aminen (z. B. Imipramin) ausgeprägter als bei sekundären (z. B. Desipramin) Nortriptylin mit geringstem hypotensiven Effekt
	Trazodon, Maprotilin	Keine Überlegenheit gegenüber sekundären Aminen
	Klassische MAO-H	Sehr häufig
	Moclobemid, SSRI, Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin, Reboxetin	Seltener klinisch relevante Orthostase
Hypertension	Venlafaxin	Bei hohen Dosierungen Blutdruckanstieg möglich
	Klassische MAO-H	Hypertensive Krisen aus Interaktion mit tyraminhaltigen Speisen möglich
	Trizyklika, SSRI	Beim Phäochromozytom kontraindiziert
	SSRI	Exazerbation einer vorbestehenden vaskulären Erkrankung möglich
Gastrointestinalum	Trizyklika	Über anticholinerge Wirkkomponente Risiko von Refluxösophagitis, Obstipation, paralytischem Ileus, bei zusätzlicher Leberfunktionsstörung hepatische Enzephalopathie möglich Unter Clomipramin: Übelkeit, Erbrechen
	SSRI, Venlafaxin, Duloxetin	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen
	Mirtazapin	Günstiger
	Auch SSRI	Selten: zytotoxische Effekte (z. B. Mianserin)
Leber	Trizyklika	Passagerer Anstieg der Leberenzyme (cholestatische Effekte)
	Auch SSRI	Selten: zytotoxische Effekte (z. B. Mianserin)

■ **Tab. 57.10.** Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antidepressiven Substanzgruppen (III). (Nach Kapfhammer 2006 b)

Niere/Harnausscheidung	Trizyklika	Über anticholinerge Wirkkomponente Probleme der Harnausscheidung bis Harnverhalt
	Mianserin, Trazodon Klassische MAO-H Moclobemid, andere AD	Günstiger
	Trazodon	Selten Priapismus
Hämatologie	Trizyklika	Vereinzelt Leukopenien, sehr selten Agranulozytosen, thrombozytopenische Purpura Unter Mianserin: bei 1:5.000 Störungen der Blutbildung
	Fluoxetin, Paroxetin	Kasuistische Einzelfälle von verlängerter Blutungszeit mit Petechien und Ekchymosen
	Venlafaxin	Kasuistische Einzelfälle von Ekchymosen
Sexuelle Dysfunktionen	SSRI, MAO-H > Trizyklika	Verringerte Libido, reduzierte sexuelle Erregbarkeit, Orgasmusstörungen
	Mirtazapin, Reboxetin	Günstiger
Gewichtszunahme	Trizyklika	Signifikant
	Klassische MAO-H	Signifikant
	SSRI	Günstiger, bei langfristiger Applikation Gewichtszunahme möglich Unter Fluoxetin initial Abnahme des Körpergewichts beobachtet
	Mirtazapin	Signifikant
	Reboxetin	Günstiger
Allergische Reaktionen	Trizyklika > SSRI	Urtikaria, Photosensibilisierung, angioneurotisches Ödem Sehr selten Komplikation einer Dermatitis exfoliativa
Endokrine, metabolische und Elektrolytstörungen	Trizyklika > SSRI	Selten: Gynäkomastie, Hodenschwellung beim Mann, Brustvergrößerung, Galaktorrhö bei der Frau Veränderte Glukosetoleranz (SSRI bei Diabetes mellitus günstiger als Trizyklika und MAO-Hemmer) Sehr selten: gesteigerte ADH-Sekretion mit daraus resultierender Hyponatriämie

■ **Tab. 57.11.** Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antidepressiven Substanzgruppen (IV). (Nach Kapfhammer 2006 b)

Anticholinerge Effekte	Speziell Trizyklika	Mundtrockenheit, erhöhte Karies- und orale Infektanfälligkeit, profuses Schwitzen, Akkomodationsstörungen, <b>Cave:</b> Kontraindikation bei Engwinkelglaukom Zentrales Syndrom: pharmakogenes Delir mit optischen Halluzinationen, Verwirrtheit, Störungen der Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und anderer kognitiver Funktionen, meist mit ängstlicher Agitiertheit
	Paroxetin	Kasuistischer Einzelfall: Komplikation eines Engwinkelglaukoms Milde anticholinerge Effekte
Andere zentralnervöse Nebenwirkungen	Trizyklika	Ausgeprägte Sedierung, Müdigkeit, kognitive Dysfunktionen Sekundäre Amine günstiger als tertiäre Amine Viloxazin fast ohne diese Nebenwirkungen
	SSRI	Initial Sedierungseffekte möglich
	Clomipramin, Desipramin, Nortriptylin, MAO-H	Initial Unruhezustände, ungezielte Aktivierung, Schlaflosigkeit möglich (bei vorliegender Suizidalität besonders zu beachten)
	SSRI, SNRI, SSNRI	
	Trizyklika (Maprotilin) >MAO-H, SSRI	Schwelle der zerebralen Erregbarkeit gesenkt, epileptische Krampfanfälle möglich
	Bupropion	In höheren Dosierungen klinisch relevante Inzidenz
	Antidepressiva	Selten: Sprechblockade (»speech arrest«), Stottern, Dysarthrie, Myoklonien, muskuläre Schwäche, Ataxie, Parästhesien
	SSRI	Extrapyramidalmotorische Symptome wie Dyskinesie, Dystonie, Parkinsonoid, Akathisie möglich; neurologische Statusverschlechterung bei Parkinson-Patienten sehr selten
	MAO-H + SSRI + Trizyklika + Venlafaxin	Gefahr eines Serotoninsyndroms, prinzipiell bei allen Kombinationen serotonerger AD mit anderen serotonerg wirksamen Substanzen möglich. <b>Cave:</b> Potenziell lebensgefährlich

### Cave

Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (außer von Fluvastatin und Pravastatin) muss beachtet werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren potenziell lebensbedrohliche Rhabdomyolysen ausgelöst werden können (Cozza et al. 2003).

CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut können die Konzentration von Tacrolimus (FK506) senken, was Wirkungsverluste zur Folge haben kann und z. B. das Risiko einer Transplantatabstoßung massiv erhöht.

■ Tab. 57.12 gibt einen Überblick über das **Inhibitions-potenzial der neueren Antidepressiva** auf das Zytochrom-P 450-Enzymsystem der Leber. In ■ Tab. 57.13 sind einige Zytochrom-P 450-Substrate aufgelistet, die für eine moderne Psychopharmakotherapie in der medizinischen Routineversorgung und speziell für den Einsatz im psychiatrischen Konsiliardienst bedeutsam sind. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass für die beiden CYP-Isoenzyme CYP2D6 und CYP2C19 genetische Polymorphismen

vorliegen können, die einen vollständigen Aktivitätsverlust (»poor metaboliser«), eine verminderte (»intermediate metaboliser«), eine gesteigerte (»extensive metaboliser«) oder eine übersteigerte (»ultrarapid metaboliser«) Aktivität dieser Isoenzyme zur Folge haben (Normann et al. 1998). Etwa 8–10% der kaukasischen Bevölkerung besitzen nur eine geringe bis keine Aktivität von CYP2D6, während von der schwarzen Bevölkerung nur etwa 4% von einem CYP2D6-Defekt betroffen sind. Etwa 3% der Weißen und immerhin ca. 20% der Orientalen weisen einen CYP2C19-Poor-metaboliser-Status auf (Eckert et al. 1998). Die pharmakogenetische Diagnostik von CYP2D6- und CYP2C19-Polymorphismen kann im Einzelfall im Sinne der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zur Therapieoptimierung beitragen (Lohmann et al. 2003).

### EbM-Box

In Abhängigkeit von definierten somatischen Erkrankungen (► Kap. 57.8) kann dem Einsatz von Antidepressiva unter EbM-Gesichtspunkten derzeit insgesamt ein Evidenzlevel B/C zugesprochen werden (Gill u. Hatcher 2000).

■ **Tab. 57.12.** Inhibitions Potenzial der neueren Antidepressiva auf die verschiedenen Cytochrom-P 450-Isoenzyme (CYP). (Nach Rothenhäusler u. Kapfhammer 2003)

Antidepressivum	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluoxetin	0	++	++	+++	+
Norfluoxetin	0	++	++	+++	++
Citalopram/Escitalopram	0	0	0	0	0
Monodesmethylcitalopram	0	0	0	+	0
Sertralin	0	+	0	+	+
Desmethylsertralin	0	+	0	+	+
Paroxetin	0	+	+	+++	+
Fluvoxamin	+++	+++	+++	+	++
Venlafaxin	0	0	0	+	+
O-Desmethylvenlafaxin	0	0	0	0	0
Duloxetin	+++	0	0	+++	0
Mirtazapin	0	0	0	+	+
Reboxetin	0	0	0	+	+
Milnacipran	0	0	0	0	0

+++ starke, ++ mäßige, + schwache Inhibition, 0 minimale oder keine Inhibition.

■ **Tab. 57.13.** Einige Cytochrom-P 450-(CYP)-Substrate, die für eine moderne Antidepressivatherapie im psychiatrischen Konsiliardienst relevant sind. (Aus Rothenhäusler u. Kapfhammer 2003)

Betroffene CYP	Substrat
CYP 1A2	<b>R-Warfarin</b> (Antikoagulanzen); <b>Theophyllin</b> (Bronchodilatator); Pentoxifyllin (durchblutungsförderndes Mittel); Flutamid (Antiandrogen); Grepafloxacin (Gyrasehemmer); Ondansetron <sup>a</sup> (Antiemetikum); Propranolol <sup>a</sup> (β-Rezeptorenblocker); Carbamazepin <sup>a</sup> (Antikonvulsivum)
CYP 2C9	<b>S-Warfarin</b> (Antikoagulanzen); Tolbutamid, Glipizid ( <b>orale Antidiabetika</b> ); Losartan, Valsartan ( <b>Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten</b> ); Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam ( <b>nichtsteroidale Antirheumatika</b> ); Phenytoin <sup>a</sup> , Carbamazepin <sup>a</sup> (Antikonvulsiva)
CYP 2C19	<b>Barbiturate</b> ; Lansoprazol <sup>a</sup> , Omeprazol <sup>a</sup> , Pantoprazol <sup>a</sup> , Rabeprazol <sup>a</sup> ( <b>Protonenpumpenblocker</b> ); Proguanil (Antimalariamittel); Propranolol <sup>a</sup> (β-Rezeptorenblocker); Phenytoin <sup>a</sup> (Antikonvulsivum)
CYP 2D6	<b>Opioidanalgetika</b> ; Flecaïnid, Mexiletin, Propafenon ( <b>Antiarrhythmika</b> ); Ondansetron <sup>a</sup> (Antiemetikum); Propranolol <sup>a</sup> und andere β-Rezeptorenblocker
CYP 3A4	Ciclosporin A, Tacrolimus ( <b>Immunsuppressiva</b> ); Steroide; <b>HMG-CoA-Reduktasehemmer</b> (außer Pravastatin, Fluvastatin); <b>Makrolide</b> ; <b>HIV-Proteasehemmer</b> ; <b>Kalziumantagonisten</b> ; <b>Azol-Antimykotika</b> ; Alprazolam, Midazolam, Triazolam (Benzodiazepine); Astemizol, Loratadin; Terfenadin ( <b>Antihistaminika</b> ); Carbamazepin <sup>a</sup> (Antikonvulsivum); Ondansetron <sup>a</sup> (Antiemetikum); Lansoprazol <sup>a</sup> , Omeprazol <sup>a</sup> , Pantoprazol <sup>a</sup> , Rabeprazol <sup>a</sup> (Protonenpumpenblocker); <b>Amiodaran, Lidocain, Chinidin</b> (Antiarrhythmika); Ciprofloxacin (Gyrasehemmer); Chloroquin, <b>Halofantrin</b> , Primaquin (Antimalariamittel)

<sup>a</sup> Substrate von mehreren CYP-Isoenzymen.

## 57.8 Depressive und Angststörungen bei definierten somatischen Erkrankungen

Nachfolgend sollen ausgewählte somatische Krankheitsbilder hinsichtlich ihres Risikos komorbider depressiver und Angststörungen skizziert, der jeweils bekannte ätiopathogenetische Kontext kurz dargestellt und therapeutische Erfahrungen beschrieben werden.

### 57.8.1 Kardiovaskuläre Krankheiten

Ein Zusammenhang von **Depression und koronarer Herzkrankung (KHK)** wird im Rahmen ganz unterschiedlich konzipierter Studien erkennbar. Beobachtungen an psychiatrischen Stichproben, epidemiologische Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung mit und ohne Kontrolle von definierten Risikofaktoren hinsichtlich koronarer Herzkrankungen sowie Follow-up-Studien an

Patienten mit Herzerkrankungen unterstreichen einen signifikanten, aber komplex zu thematisierenden Zusammenhang. Eine Unterscheidung der prognostischen Wertigkeit von depressiven Symptomen bzw. Störungen hinsichtlich eines erhöhten KHK-Risikos in der Langzeitperspektive zum einen, der Assoziation depressiver Symptome bzw. Störungen bei KHK, nach Myokardinfarkt und deren Einfluss auf den weiteren somatischen Krankheitsverlauf zum anderen ist grundlegend (Frasure-Smith u. Lespérance 2006).

Eine Übersicht über die **Prävalenzzahlen** einer Major Depression bei herzkranken Patienten (koronare Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Zustand nach Bypassoperation), wie sie in Studien mittels strukturierter klinischer Interviewtechnik eruiert wurden, zeigt eine durchschnittliche Prävalenzziffer zwischen 17 und 27% (Rudisch u. Nemeroff 2003). Sie liegt damit in einem gut vergleichbaren Häufigkeitsbereich, wie sie auch für andere chronische somatische Erkrankungen immer wieder ermittelt wurde, und deutet damit eine deutlich höhere Depressionshäufigkeit als in der Allgemeinbevölkerung erwartbar an (Katon u. Sullivan 1990).

**! Unter Verlaufsgesichtspunkten ist bedeutsam, dass eine klinisch diagnostizierte Depression bzw. eine psychometrisch über Skalen gemessene Depressivität einen eigenständigen Risikofaktor hinsichtlich koronarer Herzerkrankung darstellt.**

Depression bzw. Depressivität erhöht zum einen in Langzeituntersuchungen das Risiko für eine spätere koronare Herzerkrankung bei Kontrolle anderer, in der kardiologischen Forschung etablierter Risikofaktoren bedeutsam. Die Odds-Ratio liegt in der Mehrheit der Untersuchungen zwischen 1,5 und 2,0. Nicht alle prognostisch konzipierten Studien aber konnten diesen Zusammenhang bestätigen (Steptoe 2006 b).

Erleidet ein Patient einen **Herzinfarkt** und entwickelt hierauf eine depressive Symptomatik, dann ist zum anderen hiermit im weiteren Krankheitsverlauf bei somatisch vergleichbarer Ausgangslage nicht nur ein höheres **Risiko für einen Reinfarkt**, sondern sogar ein **Mortalitätsexzess** verbunden. Die Odds-Ratio deutet ein bis zu 8-fach erhöhtes Risiko an (Lett et al. 2006). Das Ausmaß an klinischer Depression scheint nicht bedeutsam mit dem Grad der assoziierten Behinderung assoziiert zu sein, wie sie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 gemessen werden kann. Koronarkranke Patienten mit Major vs. Minor Depression unterscheiden sich zwar signifikant von herzkranken Patienten ohne depressive Symptome, aber nicht untereinander (Sullivan et al. 1999), d. h. bereits geringe Ausmaße einer depressiven Verstimmung gehen mit bedeutsamen Einbußen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei dieser Patientengruppe einher. Bezogen auf die Outcome-Variable »kardiale

Mortalität« erhöht sich andererseits aber die Odds-Ratio bei herzkranken Patienten mit Major Depression im Vergleich zu denen mit Minor Depression um das 2-fache (Lespérance et al. 2002; Penninx et al. 2001).

Besteht **vor** einem Herzinfarkt eine Depression, dann zeichnet sich folgendes Muster von Risikofaktoren ab: jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, soziale Isolation, positive Anamnese für Depression, Trennung von den Eltern während früherer Entwicklungsjahre und ausgeprägte soziale Schwierigkeiten. Bei einer Depression **nach** einem Herzinfarkt hingegen scheinen diese Risikofaktoren nicht vorzuliegen (Dickens et al. 2004).

Diese in klinischen und epidemiologischen Studien nachgewiesene Relation von Depression und koronarer Herzerkrankung wirft spannende Fragen nach bedeutsamen **psychobiologischen Vermittlungsmechanismen** auf. Eine pathogenetische Diskussion wird auf ganz unterschiedlichen Ebenen geführt, die hier nur schematisch skizziert werden soll (Strik et al. 2001; Musselman et al. 1998; Skala et al. 2006;  Abb. 57.5):

**Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde (HPA-) Systems.** Eine vermehrte Freisetzung von CRF, ACTH und schließlich Kortisol bei verringerter negativer Feedbackhemmung kennzeichnen neuroendokrinologisch klinische Zustände einer bedeutsamen depressiven Verstimmung. Dieser »Hyperkortisolismus« bei progressiver Desensitivierung der HPA-Achse kann mit einer Reihe von Risikofaktoren verbunden sein, die von kardiologischer Relevanz sind. Hierzu zählen Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypertonus, atheroskleroseinduzierende Effekte wie Beschädigung der Gefäßendothelzellen und verzögerte Wundheilung.

**Dysregulation der sympathikoadrenalen Achse.** Bei Depressionen verstärkt sezerniertes CRF stimuliert auch die Zentren der autonomen-sympathischen Aktivität. Erhöhte Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin sind die Folge. Andererseits bedingen wiederum auch kardiale Zustände einer koronaren Ischämie oder einer Herzinsuffizienz eine sympathikoadrenale Hyperaktivität. Katecholamine beeinflussen signifikant die Herzrate, die orthostatische Regulation und besitzen starke Effekte auf Gefäße und Thrombozytenfunktionen.

**Verringerung der Herzratenvariabilität.** Balancierte Fluktuationen der Herzrate kennzeichnen ein dynamisch-adaptives kardiovaskuläres System. Sie reflektieren ein fein abgestimmtes Zusammenspiel von sympathischem, parasympathischem und Renin-Angiotensin-System. Bei koronaren Herzerkrankungen kann die Herzratenvariabilität bedeutsam reduziert sein. Das relative Risiko eines plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt ist bei verringerter Herzratenvariabilität signifikant erhöht. Eine Reduktion des Hochfrequenzbandes der Herzraten-

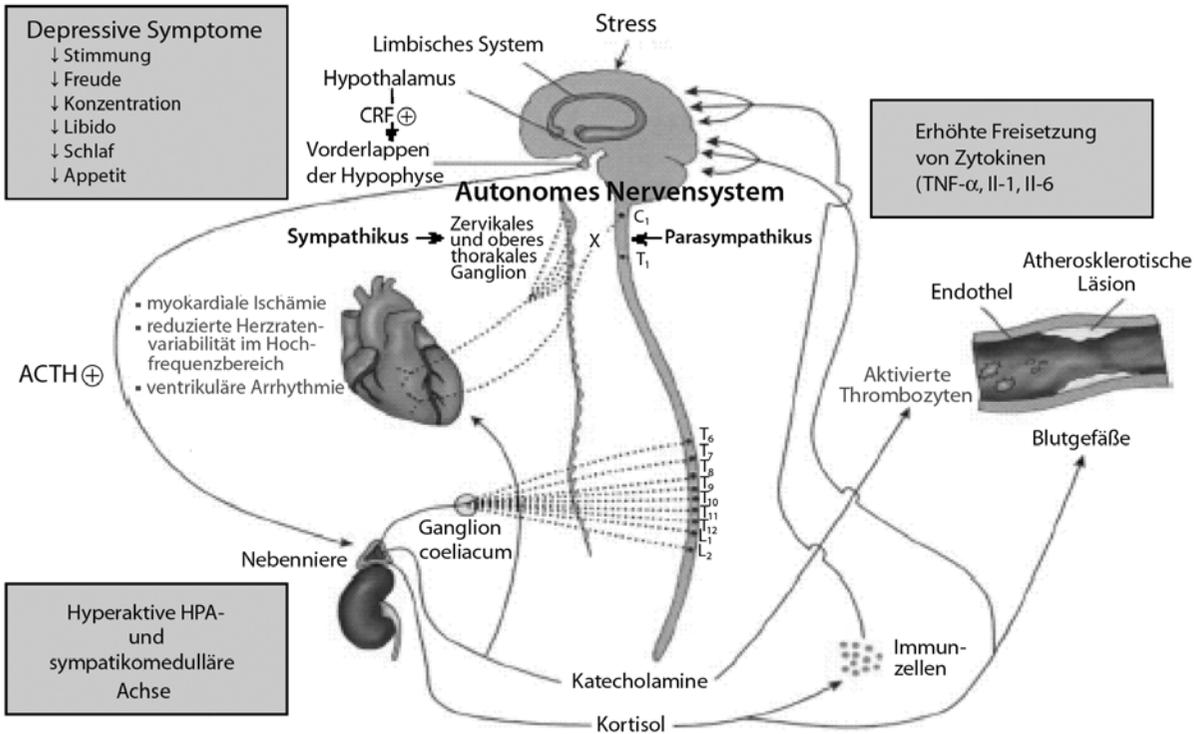


Abb. 57.5. Psychobiologische Vermittlungsmechanismen für den Zusammenhang von Major Depression und kardiovaskulärer Erkrankung. (Nach Musselman et al. 1998)

variabilität, die einen verringerten parasympathischen Tonus reflektiert, wird häufig bei depressiven Patienten gefunden. Sie prädisponiert möglicherweise für ventrikuläre Arrhythmien und trägt sekundär vielleicht zur Exzessmortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und komorbider Depression bei.

**Myokardiale Ischämie und ventrikuläre Instabilität als Reaktion auf Stressoren.** Kammerflimmern ist sehr wahrscheinlich der zugrunde liegende Mechanismus für einen plötzlichen Herztod. Psychologischer Stress kann zu einer Senkung der Schwelle der Vulnerabilitätsperiode des Ventrikels führen. Die parasympathische Aktivität des Vagus übt hierbei einen antiarrhythmischen Effekt aus. Zwischen Stressreaktionen mit erhöhter sympathischer Aktivität und einer Major Depression existieren einige pathophysiologische Parallelen. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes bei depressiven Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt wird v. a. über vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (PVC) vermittelt, wobei der Interaktionseffekt von Depression und PVC entscheidend zu sein scheint.

**Veränderungen der Thrombozytenrezeptoren und/oder -funktionen.** Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der Hämostase, Thrombosenbildung, Entwicklung der Atherosklerose und akuter Herzsyndrome. Sie interagieren mit subendothelialen Komponenten beschädigter Gefäße und den Gerinnungsfaktoren im Plasma, v. a. mit

Thrombin. Auf Thrombozyten befinden sich zahlreiche adrenerge, serotonerge und dopaminerge Rezeptoren. Depressive Patienten zeigen eine verstärkte Thrombozytenaktivierung und -reaktionsfähigkeit. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Depression lassen sich erhöhte Konzentrationen von freigesetztem Plättchenfaktor 4 und  $\beta$ -Thromboglobulin nachweisen. Serotonin scheint maßgeblich an der Aktivierung und Sekretionsaktivität von Thrombozyten beteiligt zu sein.

**Aktivierung des Immunsystems.** Verschiedene psychische (z. B. Major Depression) und somatische (z. B. Myokardinfarkt) Stressoren bewirken eine Aktivierung des inflammatorischen Reaktionssystems. Hierbei kommt es u. a. zu einer vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Immunaktivierung hat mehrere Konsequenzen. **Zytokine** wie Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin 6 induzieren einen Krankheitszustand, der symptomatologisch dem einer Depression sehr ähnelt (»sickness behavior«). Vermehrt im Serum gebildete Immunkomplexe lagern sich möglicherweise über Extravasation auch in umschriebenen Gehirnzentren der Regulation von Stimmung und Herzaktivität ab und führen hier zu Dysregulationen. IL-1 und IL-6 stimulieren ferner die HPA-Achse. Ein »Hyperkortisolismus« sowie ein assoziierter erhöhter Tonus des sympathischen Nervensystems mit hieraus resultierender verringerter Herzratenvariabilität bedeuten ein Exzessrisiko für Reinfarkt und Mortali-

tät nach vorherigem Myokardinfarkt (s. oben). Proinflammatorische Zytokine wie Il-1 und Interferon- $\alpha$  induzieren das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase, das Tryptophan verstärkt zu Kynuren- und Quinolinsäure konvertiert. Dies führt sekundär über eine Tryptophan-depletion zu einer **verringerten Serotoninsynthese** im Gehirn. Reduziertes Serotonin erleichtert sowohl das Auftreten von depressiven Symptomen als auch von Verschlussereignissen in Herzgefäßen über eine serotoninvermittelte Dysbalance in Thrombozytenaggregation, Fibrinolyse und Konstriktion der Koronararterien. Ferner sind Veränderungen im Metabolismus der Fettsäuren sowie in der Zusammensetzung der vielfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA, z. B. reduzierte Omega-3-Fettsäuren) in der Phospholipidfraktion des Serums und in den Erythrozytenmembranen sowohl bei der Major Depression als auch bei ventrikulären Arrhythmien involviert. Omega-3-Fettsäuren senken z. B. signifikant das Risiko eines primären Herzstillstands und eines plötzlichen Herztodes vermutlich durch antiarrhythmische Eigenschaften. Sie reduzieren überdies die Aktivität von proinflammatorischen Zytokinen.

Mit der Darstellung wichtiger psychobiologischer Vermittlungsmechanismen ist nicht impliziert, dass **individuelle emotionale Reaktionsmuster** von Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Entstehung depressiver Zustände sekundär wären (Levenson u. Dwight 2000). Diese persönlichkeitsverankerten Reaktionsmodi sind aber stets auf allgemeinere psychosomatische Bindeglieder zu beziehen. Ebenso können mit einer depressiven Verstimmung assoziierte **behaviorale Faktoren** wie verstärkter Nikotinkonsum, Nichtbeachten von empfohlenen Diätveränderungen, Noncompliance hinsichtlich notwendiger Medikationen und rehabilitativer Maßnahmen zu einer Risikoerhöhung beitragen (Glazer et al. 2002; Wang et al. 2002).

In einem klinischen Gesamtkontext muss auch dem Zusammenhang von **Herzkrankheit und Angststörungen**, inklusive posttraumatischer Belastungsstörung eine ähnliche pathogenetische Relevanz für somatisches Erkrankungsrisiko einerseits und negativer Verlaufsdynamik andererseits wie jenem bei der Depression zugesprochen werden (Albert et al. 2005; Bankier et al. 2004; Cotter et al. 2006; Doerfler u. Paraskos 2005; Gander u. von Kanel 2006; van Hout et al. 2004; Whitehead et al. 2006).

### Evidenzbasierte Therapie

Unter empirischen Gesichtspunkten sind kontrollierte Studien sowohl zur psychotherapeutischen als auch zur pharmakologischen Behandlung depressiv-ängstlicher Störungen bei Patienten mit KHK und nach Myokardinfarkt durchgeführt worden. Untersucht wurden sowohl eine Wirksamkeit einer Therapie der psychopathologischen Symptome als auch Effekte auf den weiteren somatischen Krankheitsverlauf.

Die aussagekräftigste, multizentrisch angelegte Psychotherapiestudie schloss 2481 Patienten ein, die nach einem Herzinfarkt depressiv verstimmt waren (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease [ENRICH] study; Watkins et al. 2003). Die Patienten wurden randomisiert entweder einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) oder einer üblichen kardiologischen Behandlung zugeteilt. Patienten mit einem hohen HAMD-Score ( $>24$ ) bei Baseline oder einem initialen Nichtansprechen auf KVT erhielten Sertralin. KVT war der Treatment-as-usual-Gruppe in der Reduktion der Depressivität statistisch signifikant, wenngleich klinisch nur mäßig überlegen ( $-10,1 \pm 7,8$  vs.  $-8,4 \pm 7,7$  HAMD-Scores). Die Studie war aber nicht konzipiert, primär den Effekt auf die Depressivität, sondern den Einfluss auf die Reinfarkt-Rate bzw. die Gesamtmortalität zu überprüfen. Im 29-Monat-Follow-up bestand hinsichtlich des reinfarktfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied. Die Autoren führten dieses enttäuschende Ergebnis auf den nur geringen Unterschied im Ausmaß der Outcome-Depressivität zwischen den beiden Gruppen zurück. Sekundäranalysen zeigten aber, dass bei jenen Patienten, die unabhängig von der Randomisierung Sertralin erhalten hatten (ca. 20%), eine Reduktion der Mortalität um 40% nachweisbar war (Taylor et al. 2005). Diese Erfolg versprechenden Effekte müssen jedoch in einer primär hierfür zu konzipierenden Studie überprüft werden (Glassman 2005).

Die bisher vorliegenden kontrollierten Studien, die ein psychotherapeutisches Verfahren (auch Stressmanagement-Training) bei koronarer Herzkrankheit inkludierten, zeigten nach einem Cochrane Review einen insgesamt nur diskreten positiven Effekt auf depressiv-ängstliche Syndrome, vermochten jedoch keine entscheidende Reduktion der kardialen Mortalität nachzuweisen (Rees et al. 2004). Die Ergebnisse einer derzeit laufenden, randomisierten Vergleichsstudie zwischen interpersonaler Psychotherapie und Citalopram bei depressiven KHK-Patienten sind abzuwarten (Frasure-Smith et al. 2006). Ein analog zu psychologischen Interventionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführtes systematisches Review konnte bisher keine randomisiert kontrollierte Studie auffinden (Lane et al. 2005).

Sertralin Antidepressant Heart Attack Randomized Trial [SADHART] stellt die bisher bedeutsamste psychopharmakologische Interventionsstudie bei Patienten nach Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris dar (Glassman et al. 2002). SADHART wurde konzipiert, die Sicherheit und Wirksamkeit von Sertralin gegenüber Placebo unter dieser Indikationsstellung zu überprüfen. 369 Patienten wurden eingeschlossen. Sertralin erwies sich als sicher, allerdings als nur mäßig antidepressiv wirksam (CGI: statistisch signifikant; HAMD: n.s.). Statistisch signifikante Verbesserungen der Depressivität fanden sich bei jenen Patienten mit rezidivierender Major Depression. Die Komplikationsrate (Tod, Reinfarkt,

Herzversagen, Schlaganfall, instabile Angina pectoris) war im Verlauf unter Sertralin deutlich niedriger als unter Plazebo (14,5 vs. 22,4%). Der Unterschied konnte aber wegen einer Unterpowerung des Studiensamples keine statistische Signifikanz erlangen. Sertralin kann den pathogenetisch als bedeutsam diskutierten rheologischen Prozessen korrigierend entgegenwirken (Srebruanu et al. 2005).

Weitere kontrollierte Untersuchungen mit Paroxetin vs. Nortriptylin (Roose et al. 1998), Fluoxetin vs. Plazebo (Strik et al. 2000) und Bupropion als aktiver Vergleichssubstanz (Roose et al. 1991) bei Patienten mit klinisch manifester Herzerkrankung zeigten eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik ohne zusätzliche kardiale Gefährdung. Ergebnisse des Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MINDIT) mit einem Vergleich von Mirtazapin und Citalopram gegenüber Plazebo bei depressiven Patienten nach Myokardinfarkt stehen noch aus (van den Brink et al. 2002).

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

**Trizyklika.** Unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollten aus heutiger psychopharmakologischer Sicht Trizyklika bei kardiovaskulär erkrankten Patienten mit Begleitdepression **nur in begründeten Ausnahmefällen** verwendet werden, da sie potenziell kardiotoxisch wirken (Jiang u. Davidson 2005; Roose u. Myasaki 2005; Zellweger et al. 2004). TZA können zu einer ausgeprägten orthostatischen Hypotension (bei Nortriptylin am geringsten ausgeprägt) führen, die Herzfrequenzvariabilität weiter reduzieren und mittels Blockade der Natriumkanäle im His-Purkinje-System eine Verzögerung der intraventrikulären Leitungsgeschwindigkeit und der AV-Überleitungszeit bedingen. Die **chinidinähnlichen Effekte von TZA** sind als besonders risikoreich zu bewerten.

Spätestens seit den negativen Beobachtungen in der CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)-Studie im Jahre 1989 ist bekannt, dass die langfristige Applikation von Klasse-Ic- und Klasse-Ia-Antiarrhythmika bei Patienten nach Myokardinfarkt wegen maligner proarrhythmischer Wirkung mit einem nahezu 3-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert ist (CAST Investigators 1989). TZA, die Klasse-Ia-Antiarrhythmika-ähnliche Wirkungen vermitteln, verlängern demnach v. a. bei depressiven Patienten mit kardialen Vorschädigungen die QT<sub>c</sub>-Zeit, was zur Induktion von Torsade de pointes mit potenziell tödlichem Ausgang disponiert (Glassman et al. 1998). In jedem Fall sollten zur Verhinderung ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Herzkrankheiten **Kombinationsbehandlungen** aus TZA und anderen Medikamenten, die bekanntermaßen QT<sub>c</sub>-Verlängerungen hervorrufen, vermieden werden. Zu diesen Arzneimitteln zählen nach Roden (2004):

- Die Antiarrhythmika der Klassen I und III Chinidin (Ia), Disopyramid (Ia), Procainamid (Ia), Propafenon

(Ic), Amiodaron (III), Sotalol (III), Bretylium (III), Ibutilid (III) und Dofetilid (III),

- die Antibiotika Erythromycin, Clarithromycin, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin und Pentamidin,
- das Antimalariamittel Halofantrin,
- die Antihistaminika Terfenadin und Astemizol,
- die Neuroleptika Sertindol, Chlorpromazin, Thioridazin, Pimozid und Haloperidol,
- das Antiemetikum Domperidon,
- das Magen-Darm-Motilität fördernde Mittel Cisaprid und
- Methadon.

Einige der genannten Medikamente sind wegen möglicher schädigender Wirkungen auf das Herz vom Markt genommen worden (z. B. Terfenadin in den USA, Cisaprid in den USA und in Europa, Thioridazin 2005 in Europa) oder dürfen nur unter Einhaltung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden (z. B. vor und während der Behandlung mit Sertindol ist eine EKG-Überwachung erforderlich).

**Schleifendiuretika bzw. Benzothiadiazine.** Bei Kombinationstherapien aus TZA und Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) bzw. Benzothiadiazine (z. B. Bultizid) ist eine sorgfältige Überwachung der Elektrolyte, insbesondere der Kaliumspiegel, generell indiziert, da die Hypokaliämie neben der chinidinartigen Effekte von TZA einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerungen darstellt (Roden 2004). Werden Medikamente, die per se die QT<sub>c</sub>-Zeit prolongieren, intravenös infundiert, sollte besonders bei Patienten mit kardialen Vorschädigungen eine intensiviertere kardiologische Überwachung erfolgen. Nach parenteraler Verabreichung werden im Vergleich zur oralen Einnahme viel höhere Plasmakonzentrationen erreicht, das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wird folglich erhöht (Carlsson et al. 1993).

#### Cave

Eine gleichzeitige Anwendung von TZA und intravenös infundierten Medikamenten mit QT<sub>c</sub>-Intervall prolongierenden Effekten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist ohne engmaschige EKG-Kontrollen nicht ratsam (Wyszynski u. Wyszynski 2005).

**Chinidin.** Ein bedeutsames Beispiel für eine Arzneimittelinteraktion mit kardiotoxischen Konsequenzen infolge **pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Wechselwirkungen**, stellt die Kombinationsbehandlung aus TZA und Chinidin dar: Zum einen wirken TZA und Chinidin additiv synergistisch im Hinblick auf die QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung, zum anderen verfügt Chinidin über

ein starkes CYP2D6-Hemmpotenzial. CYP2D6 ist am Abbau der TZA beteiligt. Dadurch steigen die TZA-Blutspiegel an und erreichen unter therapeutisch empfohlenen Dosen u. U. toxische Werte. Dasselbe gilt für Kombinationstherapien aus dem Antiarrhythmikum Propafenon und TZA. Propafenon als potenter CYP1A2-Inhibitor hemmt die Verstoffwechslung von TZA. TZA sind Substrate von mehreren CYP-Isoenzymen (Beliles u. Stouder 1998).

Die Anwendungsgebiete von **β-Rezeptorenblockern** beziehen sich auf Hypertonie, Angina pectoris, hyperkinetisches Herzsyndrom, Tachykardien, supraventrikuläre Arrhythmien und kompensierte Herzinsuffizienz. TZA, aber auch Trazodon hemmen  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren, so dass bei Kombinationsbehandlungen mit **β-Rezeptorenblockern** die **hypotensive Wirkung potenziert** wird. Eine langsame Aufdosierung und engmaschige Blutdruckkontrollen sind zu empfehlen (DeVane u. Markovitz 2000).

**Kalziumantagonisten.** Diese werden zur Dauerbehandlung der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie angewandt. Mibefradil, ein potenter CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitor, verlangsamt den Abbau von TZA, aber auch von **β-Rezeptorenblockern**, was bei einzelnen Patienten kardiogene Schockzustände auslöste (Mullins et al. 1998). 11/2 Jahre nach seiner Einführung musste Mibefradil vom Markt genommen werden (SoRelle 1998). Die Kalziumantagonisten Verapamil und Diltiazem hemmen CYP3A4 nur schwach; ein erheblicher Anstieg von TZA-Plasmakonzentrationen wurde dennoch beobachtet (DeVane u. Markowitz 2000).

**ACE-Hemmer.** Bei der gleichzeitigen Gabe von Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern, wie z. B. Enalapril und Captopril, und TZA kann es trotz therapeutischer Dosen zu toxischen TZA-Plasmaspiegeln kommen (Strain et al. 1999). Eine renale Elimination der TZA-Muttersubstanzen erfolgt nicht oder nur in geringem Umfang. Dies gilt aber nicht in gleichem Maße für die bei den hepatischen Stoffwechselreaktionen anfallenden glucuronidierten Metaboliten. Diese werden überwiegend renal ausgeschieden (Rudorfer u. Potter 1999). Die renale Clearance beispielsweise von Lithium ist unter ACE-Hemmern deutlich vermindert (Meyer et al. 2005).

**Clonidin.** Die antihypertensive Wirkung wird mittels Stimulation zentralnervöser  $\alpha_2$ -Rezeptoren erreicht. TZA antagonisieren die Wirkung dieser Rezeptoren, so dass hypertensive Krisen entstehen können (Briant u. Diamond 1973).

**Kumarinderivate.** Die Wirkung der Kumarinderivate Phenprocoumon und Warfarin können durch TZA verstärkt werden. Der Interaktionsmechanismus bleibt un-

klar. TZA weisen eine ausgeprägte Proteinbindung (95%) auf, so dass die verstärkte Antikoagulanzenwirkung durch Verdrängung aus der Proteinbindung erklärt werden könnte. Denn Kumarinderivate sind mit 90–99% ebenfalls stark an Plasmaproteine gebunden. Diskutiert wird aber auch eine höhere Bioverfügbarkeit von Kumarinderivaten infolge der TZA-bedingten Veränderung der Magenentleerungsgeschwindigkeit (Sayal et al. 2000).

**Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer.** Gegenüber TZA verfügen SSRI über eine deutlich bessere kardiale Verträglichkeit. Die kardiologischen Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, kardiale Erregungsleitung und Ejektionsfraktion werden durch SSRI in therapeutischen Dosen nicht relevant verändert (Jiang u. Davidson 2005; Zellweger et al. 2004). Allerdings sind auch beim Einsatz von SSRI **pharmakokinetische Interaktionen** mit kardial wirksamen Arzneimitteln zu beachten.

**β-Blocker.** Die lipophilen, unspezifischen **β-Rezeptorenblocker** Alprenolol, Bunitrolol, Bupranolol, Carazolol, Mepindolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol und Timolol und die lipophilen, kardioselektiven **β-Rezeptorenblocker** Acebutolol und Metoprolol werden überwiegend von CYP2D6 metabolisiert. **Propranolol** ist Substrat von CYP2D6, CYP1A2 und CYP2C19. Symptomatische Bradykardien, aber auch ZNS-Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Halluzinationen und Alpträume können bei gleichzeitiger Verabreichung von lipophilen **β-Rezeptorenblockern** und **Paroxetin** bzw. **Fluoxetin** als potente CYP2D6-Inhibitoren auftreten. **Fluvoxamin** als starker CYP1A2- und CYP2C19-Hemmer verstärkt die Wirkung von Propranolol. Die hydrophilen **β-Rezeptorenblocker** Atenolol (kardioselektiv), Caliprolol (kardioselektiv), Nadolol (unspezifisch) und Sotalol (unspezifisch), die renal ausgeschieden werden, sind bei Kombinationstherapien mit SSRI vorteilhaft zu verwenden (DeVane u. Markovitz 2000).

**Kalziumantagonisten.** Fast alle Kalziumantagonisten sind Substrate von CYP3A4. Ihr Abbau wird bei gleichzeitiger Applikation von **Nefazodon** (potenter CYP3A4-Hemmer) und u. U. von **Fluoxetin** mit seinem aktiven Metaboliten **Norfluoxetin** bzw. von **Fluvoxamin** (mäßige CYP3A4-Inhibitoren) verzögert. Ausgeprägte periphere Vasodilatation mit starker prolongierter Hypotension kann die Folge sein (Azaz-Livshits u. Danenberg 1997, Khawaja u. Feinstein 2003).

**Antiarrhythmika.** Flecainid, Encainid, Mexiletin (auch CYP1A2-Substrat) und Propafenon (auch CYP3A4-Substrat) werden von CYP2D6, die Antiarrhythmika Amiodaron, Lidocain und Chinidin von CYP3A4 abgebaut. Zur Verhinderung kardial relevanter Interaktionen sollten Kombinationen mit potenten CYP2D6-(Paroxetin, Flu-

oxetin)-, CYP1A2-(Fluvoxamin)- und CYP3A4-(Nefazodon)-Inhibitoren vermieden werden (Cozza et al. 2003).

**Antihypertensiva.** Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern als Antihypertensiva werden die **Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten** Losartan und Valsartan durch Phase-I-Reaktionen biotransformiert; sie sind Substrate von CYP2C9. **Fluvoxamin** als potenter und **Fluoxetin** als mäßiger CYP2C9-Hemmer eignen sich folglich nicht als Komedikamente.

**Statine.** Die **HMG-CoA-Reduktase-Hemmer** sind Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite. Plasmakonzentrationserhöhungen der Statine erhöhen signifikant das Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin werden über CYP3A4, Fluvastatin über CYP2C9 und Pravastatin über verschiedene nicht-CYP450-abhängige Stoffwechselwege metabolisiert (Gröchenig 2001). Eine Komedikation mit **Nefazodon** (potenter CYP3A4-Inhibitor), **Norfluoxetin** und **Fluvoxamin** (mäßige CYP3A4-Inhibitoren) erfordert Dosisreduktionen für die über CYP3A4 abgebauten Statine. Analog ist bei der Kombinationstherapie aus Fluvastatin und dem potenten CYP2C9-Hemmer **Fluvoxamin** die Dosierung des Statins anzupassen. In sehr seltenen Fällen kann unter Gabe von SSRI, insbesondere von **Fluoxetin**, ein Syndrom der inadäquaten Adiuretinsekretion ausgelöst werden (Liu et al. 1996). Daher ist bei der Kombinationsbehandlung aus Fluoxetin und **Schleifendiuretika** auf Hyponatriämie zu achten.

**Kumarinderivate.** Die zur therapeutischen Blutgerinnungshemmung eingesetzten Kumarinderivate Phenprocoumon (v. a. in Deutschland, Österreich, Schweiz, Beneluxstaaten und Skandinavien), Warfarin (v. a. in den angelsächsischen Ländern) und Acenocoumarol (v. a. in französischsprachigen und romanischen Ländern) liegen als Racemat aus 2 Enantiomeren vor. R-/S-Acenocoumarol, R-/S-Phenprocoumon und das wirksamere S-Warfarin unterliegen einem CYP2C9-Metabolismus (Kirchheiner et al. 2004). R-Warfarin wird hauptsächlich über CYP1A2 abgebaut. Die gerinnungshemmende Wirkung der Antikoagulanzen wird durch den starken CYP2C9- und CYP1A2-Hemmer **Fluvoxamin** und den mäßigen CYP2C9-Inhibitor **Fluoxetin/Norfluoxetin** klinisch relevant verstärkt (Sayal et al. 2000). Vorläufigen Daten zufolge könnte es eine pharmakodynamische Interaktion zwischen **Paroxetin** und Warfarin geben, wodurch es zu verstärktem Bluten bei unveränderten Prothrombinzeiten kommen kann. Die Warfarinkinetik wird durch Paroxetin nicht beeinflusst (Khawaja u. Feinstein 2003). Klinisch relevanten Interaktionen mit Kumarinderivaten sind bei gleichzeitiger Gabe von **Citalopram** bzw. **Venlafaxin** aller Wahrscheinlichkeit nach nicht zu erwarten. Bei

de Antidepressiva implizieren keine klinisch relevanten inhibitorischen Effekte auf die CYP-Enzyme. Ferner zeichnen sie sich durch eine relativ geringe Plasmaproteinbindung aus; sie beträgt bei Venlafaxin nur 30%, bei Citalopram 50%. **Sertralin** beispielsweise, das zwar auch ein nur geringes Interaktionsrisiko aufweist, hat andererseits aber eine Plasmaproteinbindung von über 95%, so dass eine Wirkverstärkung von Kumarinderivaten durch Verdrängung aus der Eiweißbindung in der Literatur erwähnt wird (Khawaja u. Feinstein 2003).

Grundsätzlich kommt bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen die Gabe der interaktionsarmen SSRI Sertralin und Citalopram/Escitalopram sowie des NaSSA Mirtazapin in Betracht. Anzumerken ist indes, dass unter Citalopram per se vereinzelt behandlungsbedürftige Sinusbradykardien beobachtet worden sind (Rothenhäusler et al. 2000 b).

**Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.** Der SSNRI **Venlafaxin** gilt zwar als interaktionsarm, ist jedoch bei einigen Patienten mit anhaltenden Erhöhungen des Blutdrucks assoziiert worden (Feighner 1995). Die regelmäßige Überwachung des Blutdrucks wird daher bei Patienten empfohlen, die mit höheren Dosen als 200 mg Venlafaxin täglich behandelt werden. Ferner hat die britische Arzneimittelbehörde MHRA (Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency) Ende 2004 eine provisorische Kennzeichnung für Venlafaxin gefordert, die u. a. angibt, dass der Beginn der Behandlung nur durch Spezialisten mit Anfangsdosierungen von höchstens 75 mg durchgeführt werden soll, dass für neue Patienten ein Basis-EKG empfohlen wird, und dass Venlafaxin für Patienten mit bereits vorhandenen kardiovaskulären Problemen kontraindiziert sein soll. Hintergrund dieser Warnhinweise sind klinisch relevante EKG-Abweichungen bei einer Reihe von Patienten, die Venlafaxin erhalten haben (Combes et al. 2001). Die derzeit verfügbaren Daten sprechen für ein sicheres kardiovaskuläres Profil von **Duloxetin** (Wernicke et al. 2007).

Eine Entscheidung für den Einsatz des SNRI **Reboxetin** oder des SSNRI **Milnacipran** bei depressiven Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Kalkulation erfolgen, da noch zu wenige Daten aus dem klinischen Alltag vorliegen. Unter Reboxetin wurde orthostatische Hypotension beobachtet (Katona et al. 1999). Milnacipran kann bei einigen Patienten die Herzfrequenz leicht erhöhen (Regina et al. 1999). **Trazodon** sollte bei Patienten mit Herzerkrankungen nur gegeben werden, wenn die Herzfunktion während der Therapie sorgfältig überwacht werden kann. Es wurde vermehrt auf das Arrhythmierisiko unter Trazodon hingewiesen (James u. Mendelson 2004; Zitron et al. 2004). Trotz der Metaanalyse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung der leichten und mittel-

schweren Depression mit dem Phytopharmakon **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), die für Johanniskraut bessere Ergebnisse als die synthetischen Antidepressiva im Bereich der leichten bis mittelschweren Depression fand (Röder et al. 2004), ist von der Anwendung von Johanniskraut bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder anderer schwerwiegenden somatischen Erkrankungen abzuraten. Diese Patienten erhalten oftmals Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Kalziumantagonisten, Immunsuppressiva, HIV-Protease-Hemmer), deren metabolische Clearance durch die CYP3A4-induktorische Wirkung von Johanniskraut signifikant erhöht werden kann (Karhova et al. 2000).

**Zustand nach Myokardinfarkt.** Der Einsatz von Antidepressiva 6 Wochen nach einem unkomplizierten Myokardinfarkt gilt als relativ unbedenklich. Diese Zeitspanne entspricht der vermutlichen Dauer bis zur Stabilisierung bzw. Heilung des infarzierten Myokards. Diese zeitliche Sicherheitsphase sollte allerdings nicht absolut, sondern stets auch im Hinblick auf die Schwere der klinisch imponierenden Depression beurteilt werden (Huffman et al. 2004).

Die Akutphase eines Herzinfarkts kann problemlos durch den Einsatz von Benzodiazepinen wie Lorazepam oder Alprazolam überbrückt werden. Beiden Präparaten kann eine milde stimmungsaufhellende Wirkkomponente und eine gute Stressprophylaxe zugesprochen werden. Bei längerfristiger Applikation muss aber die Gewöhnungsgefahr beachtet werden.

Unter stationären Bedingungen ist in der Anfangsphase nach erfolgter kardialer Stabilisierung auch eine niedrig dosierte Therapie mit amphetaminergen Stimulanzien (Beispiel: Methylphenidat) mit langsamer Höherdosierung und Kontrolle möglicher Nebenwirkungen als probate Therapiealternative zu erwägen. Gerade bei anergen Syndromen, die einer gewünschten Rehabilitation eines Patienten negativ entgegenstehen, kann z. B. Methylphenidat versucht werden. Nach einer initialen Gabe von 2,5 mg kann die Dosis meistens ohne wesentliche Probleme (gelegentlich Unruhe, Angst, Tachykardie) innerhalb weniger Tage auf 10–20 mg gesteigert werden. Von Vorteil ist es, die Tagesdosis auf 1–2 Einzeldosen aufzuteilen. Ein Therapieeffekt zeichnet sich in aller Regel schon nach wenigen Tagen ab, so dass über Fortführung oder Abbruch der Behandlung meist schon nach kurzer Zeit entschieden werden kann (Huffman et al. 2004). In der weiteren Entscheidung zwischen TZA und SSRI besitzen letztere klare Vorteile.

**Rhythmusstörungen.** SSRI und neuere Antidepressiva besitzen auch bei dieser kardiologischen Ausgangssituation gegenüber den TZA Vorteile. Bradykardie, Synkopen, Vorhofflimmern sind seltene Nebenwirkungen.

#### Cave

Ein spezielles Augenmerk sollte aber trotzdem auf Patienten mit einem Sick-sinus-Syndrom oder mit neu auftretendem Vorhofflimmern gerichtet werden. Ein Einsatz von  $\beta$ -Blockern kann hier auch zu gefährlicheren Arrhythmien prädisponieren (Wyszynski u. Wyszynski 2005).

Potenziell klinisch relevante Interaktionen auch mit anderen Kardiaka müssen ebenso wie bei den TZA beachtet werden (s. oben).

Eine Kontraindikation für den Einsatz von trizyklischen Antidepressiva besteht, wenn bereits vor Therapie eine signifikante QT-Verlängerung vorliegt, oder aber nach Behandlungsbeginn auftritt. Als oberste Grenze kann 0,44 s für das korrigierte QT-Intervall ( $QT_c$ ) angegeben werden. Patienten mit einem WPW-Syndrom sind ebenfalls als eine spezielle Risikogruppe zu behandeln, bei der Trizyklika maligne Arrhythmien auslösen können, v. a. wenn eine sehr kurze refraktäre Periode von unter 0,27 s besteht (Beliles u. Stoudemire 1998).

**Herzinsuffizienz.** SSRI, neuere Antidepressiva, aber auch die TZA, können allgemein mit relativ guter Sicherheit bei herzinsuffizienten Patienten eingesetzt werden. Voraussetzung ist eine zuverlässige kardiologische Stabilisierung (s. oben). Zu bedenken ist, dass bei einer bestehenden Herzinsuffizienz das Risiko einer trizyklischen induzierten orthostatischen Hypotension erheblich ansteigen kann. Nortriptylin erscheint unter den trizyklischen Antidepressiva diesbezüglich am günstigsten. Bei einer Herzinsuffizienz kommt es zu einer interstitiellen Flüssigkeitsretention und hierüber zu einem verminderten zentralen Verteilungsvolumen. Zudem können auch der hepatische Blutfluss und die enzymatische Aktivität in der Leber erheblich eingeschränkt sein. All diese Faktoren tragen zu höheren Plasmakonzentrationen der hepatisch metabolisierten Antidepressiva bei. Kleinere Tagesdosen sind deshalb ausreichend. Eine Plasmaspiegelbestimmung unter Steady-state-Bedingungen ermöglicht eine bessere Orientierung.

**Erhöhter und erniedrigter Blutdruck.** Die meisten trizyklischen Antidepressiva, aber auch die klassischen MAO-Hemmer oder Trazodon besitzen einen ausgeprägten hypotensiven Effekt. SSRI, RIMA, Venlafaxin und Mirtazapin weisen diesbezüglich Vorteile auf. Unter Reboxetin wird eine orthostatische Hypotension beobachtet. Interaktionseffekte mit blutdrucksenkenden Medikamenten sind zu beachten (s. oben). Bei Venlafaxin kann unter höherer Dosierung eine Blutdrucksteigerung auftreten. Beim Phäochromozytom sind Trizyklika und SSRI kontraindiziert (Fava et al. 1988).

### 57.8.2 Zerebrovaskuläre Krankheiten

Schlaganfälle führen zu einer ausgeprägten Morbidität, zu gravierenden körperlichen Funktionseinbußen und Behinderungen und damit assoziiert auch zu massiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Sie zählen mit zu den häufigsten Todesursachen in modernen Gesellschaften. Ischämische Infarkte sind hierbei zahlenmäßig am häufigsten. Mit den kardiovaskulären Erkrankungen teilen sie die meisten Risikofaktoren.

Nach einem Schlaganfall treten gehäuft depressive Verstimmungen auf. Diese Beobachtung machte bereits Kraepelin (1910). Die Prävalenz einer sog. »**post stroke depression**« beträgt durchschnittlich 19% bei stationären und 23% bei ambulanten Patienten (Robinson 2003). Der Verlauf dieser depressiven Störungen ist häufig langwierig. Eine Remission wird in der Regel zwischen 1 und 2 Jahren beobachtet, aber auch eine längerfristige Dauer ist beschrieben (Robinson u. Kukoyi 2006). Eine korrekte Diagnose einer Depression wird zu den bei somatischen Krankheiten allgemeinen Problemen (s. oben) v. a. in der Akutphase durch koexistente delirante Symptome, kognitive Defizite, Aphasien, Affektinkontinenz, pathologisches Weinen, »post stroke fatigue« und Apathie noch zusätzlich erschwert (Bourgeois et al. 2004).

Nach Schlaganfällen treten in einem vergleichbaren Umfang auch **Angststörungen** (Astrom 1996) auf, die häufig auch Symptome einer **posttraumatischen Belastungsstörung** einschließen können (Bruggimann et al. 2006).

Von einer multifaktoriellen **Ätiopathogenese** der Post-stroke-Depression ist auszugehen (Whyte u. Mulsant 2002; ■ Abb. 57.6). Bei der Interpretation der in einzelnen Untersuchungen berichteten Risikofaktoren ist der jeweils zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum zum Schlaganfallereignis zu berücksichtigen. Eine bereits frü-

he klinische Beobachtung eines Zusammenhangs zwischen **linksfrontaler Läsion** und Depressionsrisiko wurde in einer umfangreichen Metaanalyse der in dieser Fragestellung auswertbaren Studien nicht bestätigt (Carson et al. 2000). Eine weiteres systematisches Review präziserte in einer Unterscheidung nach stationären vs. ambulanten Patienten sowie nach akutem vs. chronischem Schlaganfall und bestätigte für stationäre Patienten (OR: 1,36; Konfidenzintervall 95%-CI: 1,05–1,76 vs. OR: 0,60; 95%-CI: 0,39–0,92) sowie für einen akuten Schlaganfall (OR: 2,14; 95%-CI: 1,50–3,04 vs. OR: 0,53; 95%-CI: 0,30–0,93) diesen linkshemisphären Zusammenhang (Bhagal et al. 2004). In einem Zeitfenster unter 6 Monaten nach einem Schlaganfall kann der Schweregrad einer Post-stroke-Depression nicht durch vorliegende kognitive Defizite, aphasische Symptome oder die assoziierte körperliche Behinderung erklärt werden, wohl aber durch die Nähe zum linksseitigen Frontalpol (Robinson 2003). Das ist sowohl mit der hirnlokalisatorischen Bedeutung für die emotionale Regulation konkordant wie auch mit der hier besonders reichlichen serotonergen Projektion (Mayberg 2002). Bei einer chronischen Post-stroke-Depression spielen möglicherweise andere Lokalisationen etwa Läsionen in der subkortikalen weißen Substanz, im Thalamus, in den Basalganglien oder im Hirnstamm eine bedeutsamere Rolle (Bogousslavsky 2003).

Weniger in der Akutphase als im Langzeitverlauf scheint das **Ausmaß** der durch den Schlaganfall ausgelösten **neurologischen Defizite** für das Depressionsrisiko bedeutsam zu sein (Åström et al. 1993), wobei hier wichtige Interaktionen auch mit anderen Variablen z. B. der verfügbaren psychosozialen Unterstützung oder Persönlichkeitszügen anzunehmen sind (Gainotti et al. 2001; Mast u. Vedrody 2006; Thomas u. Lincoln 2006).

Der Zusammenhang von Depression und **kognitivem Defizit** wird in der Literatur bidirektional diskutiert, ein-

■ **Abb. 57.6.** Post-stroke-Depression. Hypothetische Mechanismen und Risikofaktoren. (Nach Quimet et al. 2001; Whyte u. Mulsant 2002)

Domäne	Hypothetischer Mechanismus	Risikofaktor
<b>Biologisch:</b>	Unterbrechung neuronaler Schaltkreise/ Neurotransmittersysteme der Stimmungsregulation	Insult in der links-anterioren Hemisphäre, Basalganglien <i>Zeit seit Insult</i>
	Genetische Vulnerabilität	Anamnese für Major Depression Affektive Familienanamnese
<b>Psychosozial:</b>	Geringe Coping-Fertigkeiten	Anamnese für Major Depression Neurotischer Persönlichkeitsstil
	Überforderte Coping-Fertigkeiten	Behinderung Kognitive Defizite Aphasie Belastende Life events Mangelnde soziale Unterstützung <i>Zeit seit Insult</i>

mal kognitive Defizite eher als Folge der Post-stroke-Depression gesehen, ein andermal in umgekehrter Richtung interpretiert (Robinson 2003).

**! Klinisch bedeutsam erscheint, dass eine konsequente antidepressive Medikation nicht nur zu einer Reduktion der depressiven Beschwerden führt, sondern auch eine Erholung der kognitiven Leistungen fördert (Kimura et al. 2000; Narushima et al. 2003).**

In einer **Verlaufsperspektive** sind wiederum ähnlich wie bei den kardiovaskulären Erkrankungen die dualen Effekte zu betrachten, dass Depression einerseits das Risiko für einen späteren Schlaganfall eigenständig erhöht, andererseits nach einem Schlaganfall negativ zum weiteren Verlauf und zu einer höheren Mortalitätsrate beiträgt (Robinson u. Kukoyi 2006). Zum Verständnis gerade letzteren Zusammenhangs sind ähnlich wie beim Post-Myokard-Verlauf zahlreiche psychobiologische Vermittlungsmechanismen zu berücksichtigen (► Kap. 57.8.1).

### Evidenzbasierte Therapie

Psychologische und psychotherapeutische Interventionen bei der Post-stroke-Depression sind bisher sehr selten durchgeführt worden. Die wenigen vorliegenden kontrollierten Studien mittels KVT zeigten keine entscheidende Besserung der depressiven Symptomatik (Hibbard et al. 1990; Lincoln u. Flannagan 2003). Auch eine kontrollierte Studie zur familiären Unterstützung (Stroke Family Support Organiser) von Schlaganfallpatienten verlief negativ (Lincoln et al. 2003).

Doppelblind- und plazebokontrollierte Studien zur psychopharmakologischen Intervention bei Post-stroke-Depression liegen hingegen zahlreicher vor. Mit Erfolg wurden Nortriptylin (Lipsey et al. 1984; Kimura et al. 2000), Trazodon (Reding et al. 1986), Citalopram (Andersen et al. 1994), Fluoxetin (Wiart et al. 2000; Frühwald et al. 2003), Fluoxetin und Nortriptylin (Robinson et al. 2000), Reboxetin (Rampello et al. 2005) und Methyphenidat (Grade et al. 1998) gegenüber Plazebo erprobt. Erfolgreiche Ergebnisse stammen auch aus doppelblind-, aber nicht plazebokontrollierten Studien mit Desipramin, Trazodon und Fluoxetin (Miyai u. Reding 1998) sowie Imipramin, Mianserin und Desipramin (Lauritzen et al. 1994). In einem Cochrane Review wurden die Ergebnisse dieser psychopharmakologischen Interventionsstudien aber allenfalls als erste Hinweise einer antidepressiven Wirksamkeit der eingesetzten Präparate bei der Post-stroke-Depression gewertet, da noch zu viele methodische Mängel die Untersuchungen belasteten (Hackett et al. 2005).

Zur Verhinderung einer Post-stroke-Depression wurden 3 kontrollierte Studien durchgeführt, bei denen die konsequente Gabe von Sertralin nach einem akuten Schlaganfall zu einer signifikanten Reduktion einer Post-

stroke-Depression nach 3 Monaten (Narushima et al. 2002) sowie nach 1 Jahr (Rasmussen et al. 2003) führte, Mianserin sich aber als ineffektiv erwies (Palomäki et al. 1999). In der Studie von Rasmussen et al. (2003) konnte Sertralin auch eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Risiken und die Rate der notwendig werdenden Rehospitalisierungen bewirken. In einer plazebokontrollierten Studie über 12 Wochen senkten Fluoxetin und Nortriptylin gegenüber Plazebo sowohl bei den depressiven als auch bei den nichtdepressiven Schlaganfallpatienten die Mortalitätsrate signifikant. Dieser Effekt war auch noch in einer 9-Jahres-Follow-up-Untersuchung nachweisbar (Jorge et al. 2003).

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

In einer klinischen Perspektive ist heute dem Einsatz von SSRI gegenüber traditionellen Heterozyklika ein klarer Vorrang einzuräumen. Bei der konkreten Durchführung einer antidepressiven Medikation sind dieselben Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken wie auch bei den kardiovaskulären Krankheiten zu beachten (► Kap. 57.8.1). Unter kritischer Abwägung der Vor- und Nachteile kann bei der derzeitigen empirischen Datenlage das Sertralin als Mittel der 1. Wahl angesehen werden (Turner-Stokes u. Hassan 2002).

## 57.8.3 Morbus Parkinson

**Epidemiologie.** Der Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung, die eine geschätzte Häufigkeit von ca. 17 auf 100.000 Personen der Allgemeinbevölkerung aufweist (Kuopio et al. 1999). Es sind v. a. ältere Personen betroffen, mit einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn um das 60. Lebensjahr und ansteigender Inzidenz im höheren Lebensalter. Ungefähr 2,5% der über 70-Jährigen sind betroffen (Marsh 2000).

**Ätiologie.** Zentral ist ein ätiologisch noch unvollständig aufgeschlüsselter, vermutlich genetisch vermittelter und durch exogene Toxine (z. B. Mangan, Insektizide, MPTP) angestoßener progredienter Verlust dopaminergener Neurone im nigrostriatalen System, aber auch in anderen dopaminergen Systemen. Neben einem dopaminergen Mangel liegen auch noch Dysfunktionen in anderen Neurotransmittersystemen wie z. B. im cholinergen, noradrenergen oder serotonergen System vor.

**Symptomatologie.** Die klassische klinische Trias besteht aus Bradykinese, Rigor und Tremor, wobei die Symptome typischerweise asymmetrisch beginnen. Andere wichtige motorische Symptome sind der Verlust der Haltungsreflexe, unwillkürliche Bewegungen und Freezing-Episoden, die speziell in späteren Stadien auftreten können.

Zahlreiche Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, wie v. a. eine orthostatische Hypotension, Störungen des Gastrointestinaltrums und der Blase sowie Schmerzzustände, können das klinische Bild komplizieren. Daneben imponieren zahlreiche neuropsychiatrische Symptome wie kognitive Defizite, Schlafstörungen mit Restless-legs-Syndrom und Wadenkrämpfen, Alptrauaktivität, REM-assoziierte Verhaltensstörungen, exzessive Tagesmüdigkeit, imperative Schlafattacken. Eine ätiopathogenetische Überlappung zwischen der Lewy-Körperchen-Demenz einerseits und der Parkinson-Demenz andererseits muss angenommen werden. Im Krankheitsverlauf kann es immer wieder zu psychotischen Zustandsbildern mit paranoiden Verfolgungs- und Eifersuchtsideen einerseits, mit prominenten visuellen Halluzinationen vom Charles-Bonnet-Typ (Szenen von Menschen, Tieren, Pflanzen, Landschaften eines meist angenehmen Charakters bei oft erhaltenem Realitätsurteil) andererseits kommen. Auch delirante Episoden können auftreten. Im ersteren Fall spielen dopaminerge Substanzen (L-Dopa, Dopaminagonisten), im zweiten Fall v. a. anticholinerge Medikamente eine wichtige induzierende Rolle (Kaufman u. Smuckler 2006).

**Prävalenz.** Das Auftreten von depressiven Störungen beim Morbus Parkinson ist sehr hoch. In einer Metaanalyse von 40 empirischen Studien, in denen insgesamt 6000 Patienten eingeschlossen waren, betrug die durchschnittliche Prävalenz 31% (Marsh et al. 2004). In einzelnen Untersuchungen bewegen sich die Raten aber bis zu 70% (Burn 2002). Ein Grund für die große Streubreite der gefundenen Häufigkeitszahlen komorbider depressiver Störungen ist v. a. in den bedeutsamen Schwierigkeiten der Diagnosestellung zu sehen. Insbesondere die zahlreichen neurovegetativen Symptome, die wie Bradykinese, Apathie, Konzentrationsstörungen, Ruminationen, Müdigkeit, Gewichtsverlust, sexuelle Dysfunktionen und andere somatische Symptome auch den pathophysiologischen Krankheitsprozess selbst kennzeichnen, erschweren eine korrekte Diagnose (Lieberman 2006). Zudem kompliziert sich dieser Zusammenhang, wenn schwere Depressionen gehäuft bei jenen Parkinsonpatienten auftreten, die auch an kognitiven Defiziten leiden (Tandberg et al. 1997) und wiederum depressive Symptome kognitive Beeinträchtigungen im Frühverlauf der Erkrankung präzisieren (Stefanova et al. 2006). In einem Vergleich des depressiven Symptomprofils von Parkinsonpatienten gegenüber älteren depressiven Patienten ohne Parkinson fanden sich bei den Parkinson-Patienten bei vergleichbarer Schwere der depressiven Verstimmung weniger Traurigkeit, Freudlosigkeit, Schuldgefühle, jedoch mehr Konzentrationsprobleme (Ehrt et al. 2006). Eine psychopathologische Orientierung an den Symptomen der Freudlosigkeit, anhaltender Traurigkeit und Hoffnungslosigkeit kann das diagnostische Erfassen einer Depres-

sion aber trotzdem erleichtern (Hoogendijk et al. 1998), v. a. dann, wenn diese Symptome unverhältnismäßig stark im Vergleich zu den motorischen Einbußen ausgeprägt erscheinen (Brooks u. Doder 2001).

Auch die **Prävalenz von Angststörungen** ist bei Parkinson-Patienten signifikant erhöht. Bis zu 40% der Patienten erfüllen die diagnostischen Kriterien einer generalisierten Angststörung, Panikstörung oder sozialen Phobie (Marsh et al. 2004). Sowohl für die depressiven als auch die Angststörungen findet sich empirisch eine bimodale Häufigkeitsverteilung, in Anfangsstadien und häufig bereits im Vorfeld der neurologischen Diagnosestellung zum einen, in Spätstadien zum anderen (Kaufman u. Smuckler 2006).

**Angst- und depressive Störungen** gehen sehr häufig zusammen einher (Henderson et al. 1992; Menza et al. 1993; Schiffer et al. 1988). Sie korrelieren stark mit der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Chrischilles et al. 2002; Schrag 2006; Sinoff u. Werner 2003).

**Ätiopathogenetische Modelle** zur Depression und Angst fokussieren sowohl auf psychosoziale als auch auf neurobiologische Einflüsse. Es besteht kein Zweifel, dass die Erkrankung selbst, die hiermit geforderte Auseinandersetzung mit dem zunehmenden Verlust einer grundlegenden motorischen Bewegungsfreiheit und interpersonellen Ausdrucksfähigkeit, den zahlreichen krankheitsbedingten psychosozialen Einbußen, der erheblich reduzierten Lebensqualität, das zunehmend schwierigere Coping mit der Progredienz der Erkrankung, dem Nachlassen der Wirksamkeit von Medikamenten und der dann folgenden Diskussion um riskante neurochirurgische Interventionen einen paradigmatischen Prozess der emotionalen Anpassung beschreibt. Dieser bewegt sich kontinuierlich zwischen den Polen von Verlust und Bedrohung und kann damit zum Ausgangspunkt für typische Anpassungsstörungen mit depressiver und/oder Angstsymptomatik werden (► Kap. 57.3.1 und Kap. 60). Es scheint insgesamt aber kein unmittelbarer, v. a. nicht unilinearer Zusammenhang zwischen der Schwere der Parkinson-Erkrankung und dem Risiko einer depressiven und/oder Angsterkrankung zu bestehen. Wohl aber ist eine auffällige Assoziation einer Stimmungsverschlechterung und v. a. größeren Angstanfälligkeit in jenen für die Spätphasen der Erkrankung recht typischen Episoden des motorischen »on-off« bzw. des »wearing off« einer Medikamentengabe klinisch zu beobachten (Witjas et al. 2002).

Die empirisch in großen Fallregisterstudien verifizierten Befunde, dass Parkinson-Patienten eine insgesamt höhere Lebenszeitprävalenz an depressiven und Angststörungen schon vor ihrer neurologischen Erkrankung aufweisen und Patienten mit rezidivierenden Depressionen ein erhöhtes Parkinson-Erkrankungsrisiko besitzen (Leentjens et al. 2003 a; Nilsson et al. 2001, 2002; Schuurman et al. 2002), deuten aber auf komplexere, insbeson-

dere neurobiologische Einflüsse hin (McDonald et al. 2003). Betrachtet man den neurodegenerativen Prozess bei der Parkinson-Erkrankung in seinen vielfältigen neuropathologischen Auswirkungen, dann sind sowohl die betroffenen neuronalen Systeme der Basalganglien, des frontalen Kortex, der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise und der basotemporal-limbischen Schleife als auch die Dysbalancen in den dopaminergen, noradrenergen und cholinergen Neurotransmittersystemen von grundlegender Relevanz für die emotionale Regulation, insbesondere für das Entstehen von depressiven und Angststörungen (Mentis u. Delalot 2005; Richard 2005; ► Kap. 55 und 58). Auch andere Befunde aus Neuroimaging und Molekulargenetik erhärten diese Sichtweise (Berg et al. 1999; Fregni et al. 2006; Kim et al. 2003; Menza et al. 1999; Mossner et al. 2001). Eine Interaktion mit den unterschiedlichen medikamentösen Behandlungsregimes ist ferner zu berücksichtigen (Lieberman 2006).

### Evidenzbasierte Therapie

**Psychologische und psychotherapeutische** Interventionen bei depressiven und Angststörungen sind bisher nicht Gegenstand kontrollierter Untersuchungen gewesen. Hinweise für einen sinnvollen und Erfolg versprechenden Einsatz etwa einer kognitiven Verhaltenstherapie stammen derzeit ausschließlich aus Studien an älteren Patienten mit depressiven und Angststörungen ohne Parkinson-Erkrankung (Barrowclough et al. 2001; Lauderdale u. Sheikh 2003; Wetherell u. Unutzer 2003). Eine Adaptation eines kognitiv-behavioralen Therapieansatzes für depressive Parkinson-Patienten ist mit ersten Erfahrungen vorgelegt worden (Dobkin et al. 2006).

Auch die empirische Datenlage zur Wirksamkeit einer antidepressiven **Psychopharmakotherapie** ist insgesamt als noch recht schmal einzustufen. In einem evidenzbasierten Review wurden insgesamt 11 randomisierte und kontrollierte Studien aufgeführt, in denen Aussagen zu Amitriptylin, Nortriptylin, Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Nefazodon, Pergolid und Pramipexol gemacht wurden (Miyasaki et al. 2006). Für **Citalopram** und **Sertralin** konnte kein signifikanter antidepressiver Benefit nachgewiesen werden, wobei aber eine zu niedrige Anzahl von eingeschlossenen Patienten in beiden Untersuchungen letztlich keine Schlussfolgerung aus den Daten zuließ (Leentjens et al. 2003 b; Wermuth et al. 1998). **Fluoxetin** und **Nefazodon** zeigten vergleichbare antidepressive Effekte, im Studiendesign war jedoch keine Placebogruppe eingeschlossen (Avila et al. 2003). **Amitriptylin** erwies sich gegenüber **Fluoxetin** als überlegen, führte aber nebenwirkungsbedingt zu einer höheren Drop-out-Rate (Serrano-Duenas et al. 2002). Unter einer Therapie mit **Nortriptylin** wurden gegenüber Placebo stärkere antidepressive Effekte numerisch registriert, aber keine Anmerkungen zur statistischen Signifikanz gemacht (Andersen et al. 1980). Eine weitere kontrollierte Studie überprüfte

eine eventuelle antidepressive Wirksamkeit von Dopaminagonisten und fand eine statistisch signifikante Überlegenheit von **Pramipexol** gegenüber **Pergolid**. Als konfundierende Variable waren aber Unterschiede in den Depressionsscores bei Studienbeginn zu beachten (Rektorova et al. 2003). Zwei weitere, ebenfalls doppelblind- und plazebokontrollierte Studien mit jedoch unklarer Diagnostik der depressiven Symptomatik deuteten auf eine antidepressive Wirksamkeit von Desipramin und Imipramin hin (Laitinen 1969; Strang 1965). Eine jüngst vorgelegte, einfachblinde und randomisierte Studie zeigte, dass Sertralin (50 mg) und Amitriptylin (25 mg) während einer 3-monatigen Behandlungsperiode zu einer Therapieresponse in je über 70% führten, ohne die Ratings der motorischen Parkinson-Symptomatik zu beeinflussen. Lediglich Sertralin übte einen signifikant positiven Effekt auf die Lebensqualität aus (Antonini et al. 2006). In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aber nichtverblindeten Studie erwies sich Pramipexol dem Sertralin bei Parkinsonpatienten mit Major Depression ohne motorische Fluktuationssymptome oder Dyskinesien in einer 12-wöchigen Behandlung als statistisch signifikant überlegen (Barone et al. 2006).

! Angesichts der hohen Prävalenzraten von komorbiden Angststörungen beim Morbus Parkinson muss das Fehlen kontrollierter Studien mit adäquater Forschungsmethodologie als großes Manko angesehen werden.

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

Fügt man zu den Daten aus kontrollierten Studien die Erfahrungen aus mehreren offenen Studien hinzu, dann lassen sich einige orientierende Richtlinien für die **medikamentöse Behandlung von depressiven Patienten** formulieren (Chung et al. 2003; McDonald et al. 2006; Rotherhäusler u. Kapfhammer 2003). Depressive Parkinson-Patienten können im Prinzip erfolgreich mit Trizyklika z. B. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin und Nortriptylin behandelt werden. Die tertiären Amine Imipramin und Amitriptylin reduzieren zwar auch motorische Kardinalsymptome der Erkrankung (z. B. Rigor), verursachen aber im Vergleich zu den sekundären Aminen Nortriptylin und Desipramin häufiger eine  $\alpha$ -adrenolytisch vermittelte orthostatische Hypotension. Das delirogene Risiko der Trizyklika ist grundsätzlich zu beachten.

Sertralin, Citalopram/Escitalopram, Paroxetin und Reboxetin, die im Gegensatz zu den TZA keine bedeutsamen anticholinergen, kardiotoxischen und orthostatischen Nebenwirkungen verursachen, zeigten sich in mehreren offenen Studien als antidepressiv, ohne die Parkinson-Symptomatik zu verschlimmern, während Fluoxetin die motorischen Symptome verschlechterte. Insege-

samt gelten SSRI, SNRI und SSNRI (Venlafaxin) sowie Mirtazapin im Vergleich zu den Trizyklika als verträglicher. Ihnen wird derzeit ein Vorrang in der Therapieentscheidung eingeräumt (American Academy of Neurology: Olanow et al. 2001).

#### Cave

Grundsätzlich zu beachten ist, dass die Kombination von SSRI, SSNRI und Mirtazapin mit dem Parkinson-Medikament Selegilin, einem selektiven Hemmstoff der MAO-B, zu potenziell gefährlichen pharmakodynamischen Arzneimittelinteraktionen in Form eines serotonergen Syndroms mit charakteristischen Symptomen von Erregung, Ruhelosigkeit, Schwitzen, Fieber, fluktuierenden Vitalfunktionen, Myoklonus, Verwirrtheit usw. führen kann.

Das Risiko eines serotonergen Syndroms soll bei der gleichzeitigen Gabe von Selegilin und Fluoxetin besonders hoch sein, da Fluoxetin zusammen mit seinem aktiven Metaboliten eine sehr lange Halbwertszeit (HWZ) besitzt (HWZ von Fluoxetin: 2–3 Tage; HWZ von Norfluoxetin: 7–15 Tage) und stark hemmend auf CYP2D6 wirkt, über das auch Selegilin größtenteils metabolisiert wird.

Dopaminagonisten wie Pramipexol besitzen ebenfalls einen antidepressiven Effekt. Bei älteren Patienten muss aber hierunter das Risiko von paranoiden und halluzinatorischen Symptomen bedacht werden, v. a. wenn kognitive Defizite vorliegen. Eine Depression mit stark ausgeprägter Apathie weist möglicherweise auf eine beginnende Parkinson-Demenz hin und rechtfertigt dann den Versuch mit einem Cholinesterasehemmer (Lieberman 2006).

Besteht eine exzessive Tagesmüdigkeit, dann kann auch eine Gabe von Modafinil versucht werden (Ondo et al. 2005).

Zur **medikamentösen Behandlung von Angststörungen** ist zunächst auf die allgemeinen Therapieerfahrungen mit SSRI und SSNRI zu verweisen (► Kap. 58), die in Ermangelung vorliegender Studien zusammen mit Benzodiazepinen und Bupiron auch bei Parkinson-Patienten mit Angststörungen diskutiert werden (Richard 2005).

In einer offenen Perspektive ist ferner daran zu erinnern, dass schwer depressive Parkinson-Patienten, bei denen eine antidepressive Medikation versagt hat oder aus unterschiedlichen Gründen kontraindiziert ist, auch erfolgreich und sicher mit Elektrokonvulsionstherapie behandelt werden können (Kaufman u. Smuckler 2006).

### 57.8.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus stellt mit einer Prävalenzrate von 1–2% in der Allgemeinbevölkerung die häufigste endokrin-metabolische Erkrankung dar. Es werden ein Typ I, ein insu-

linabhängiger Diabetes mellitus, und ein Typ II, ein nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus unterschieden. Zahlreiche weitere Erkrankungen können mit einem chronischen Diabetes mellitus vergesellschaftet sein. Hierunter imponieren als mikrovaskuläre Störungen v. a. die diabetische Retino- und Nephropathie, als makrovaskuläre Störungen eine beschleunigte Atherosklerose, die wiederum mit einer koronaren Herzerkrankung, mit zerebrovaskulären und peripheren Gefäßerkrankungen einhergehen kann. Ferner sind eine erhöhte Infektanfälligkeit, Neuropathien sowie Hochrisikoschwangerschaften häufige Begleiterscheinungen. Als akut auftretende Komplikationen sind Hypoglykämien, Ketoazidose und hyperosmolares Koma zu beachten (Goodnick 1997).

Hyperglykämie kann in den Anfangsstadien zu Symptomen führen, die als vermeintlich »somatoform« oft verkannt werden. Ketoazidose ist in seltenen Fällen mit deliranten Zuständen assoziiert, wohingegen hyperosmolare nichtketoazidotische Entgleisungen fast regelhaft eine Reihe von psychopathologischen Symptomen auslösen kann (Carney 1999).

**Psychosoziale Auswirkungen.** Als lebenslang anhaltende Erkrankung bedeutet Diabetes mellitus eine außerordentliche psychosoziale und somatopsychische Belastung für das betroffene Individuum und stellt hohe Anforderungen an Coping und Compliance. Besondere Stressoren können sich aus der Tatsache ergeben, dass v. a. auch jüngere Personen, selbst Kinder schon am Typ-I-Diabetes erkranken, die lebensnotwendig beizubehaltende, meist wiederkehrend zu spritzende Insulinmedikation bedeutsam mit alterstypischen Entwicklungsaufgaben der Körperselbst- und persönlichen Autonomieentfaltung interferieren kann. Psychosozialer Stress scheint einen negativen Einfluss auf die metabolische Kontrolle des Glukosespiegels auszuüben. Direkte neuroendokrine Effekte über eine aktivierte HPA-Achse mit erhöhter Freisetzung von Glukokortikoiden, verstärkter gegenregulatorischer Sezernierung von Glukagon, Katecholaminen und Wachstumshormon zur Glukosehomöostase sowie auch indirekte Effekte über noncompliant Verhalten sind möglich (Musselman et al. 2006). Hohe Prävalenzraten einer psychiatrischen Morbidität werden für Patienten mit Diabetes mellitus berichtet. Insbesondere Depressionen und generalisierte Angststörungen (Lustman et al. 1986), aber auch Panikstörungen (Ludman et al. 2006) sowie Essstörungen (Jones et al. 2000) werden in der Literatur berichtet. Typische Angst-inhalte wie Furcht vor Hypoglykämien, Spritzen oder ein krankheitsphobisches Vermeidungsverhalten medizinischer Kontakte und Institutionen sind zu beachten.

**Prävalenzstudien.** Über strukturierte diagnostische Interviews erhobene Daten führen insgesamt zu niedrigeren Depressionsraten als jene über psychometrische Skalen.

Anderson et al. (2001) ermittelten im ersteren Fall eine durchschnittliche Punktprävalenzziffer von 9%, im zweiten Fall 26%. Eine Major Depression liegt in einer Lebenszeitperspektive bei ca. jedem dritten Patienten vor (Lustman et al. 1998 a). Depression kann über Adipositas, körperliche Inaktivität und Noncompliance die Glukoseregulation negativ beeinflussen und sekundär zu diabetischen Komplikationen beitragen, oder aber über Substanzmissbrauch und Nikotinkonsum unmittelbar hierzu führen (■ Abb. 57.7).

**Verlauf.** Unter Verlaufsgesichtspunkten erscheint zum einen Depression als ein möglicher **Risikofaktor** für einen späteren Typ-II-Diabetes, ein Typ-I-Diabetes aber wiederum als ein Risikofaktor für eine sekundäre Depression. In einer prospektiven Studie an 1715 Personen, die initial keine Zeichen eines Diabetes mellitus aufgewiesen hatten, erfüllten 76 Probanden die diagnostischen Kriterien einer Major Depression. Nach 12–13 Jahren konnten zwischenzeitlich 80 Neuerkrankungen eines Diabetes mellitus registriert werden. Unter Kontrolle der Variablen von Alter, Geschlecht, Rasse und sozioökonomischem Status war das relative Risiko für einen Typ-II-Diabetes bei Beginn der Studie bereits depressiv erkrankten Patienten 2-fach erhöht im Vergleich zu jenen ohne Depression (Eaton et al. 1996). Hinsichtlich des Zusammenhangs von Typ-I-Diabetes und Depression erscheint epidemiologisch die umgekehrte zeitliche Abfolge als gesichert (Lustman et al. 1988).

Wird der negative Beitrag von Depression auf die Glukoseregulation über den Anteil des glykosilierten Hämoglobins  $Hb_{A1c}$  bestimmt, dann muss der errechnete Anstieg um 1,8% als eine klinisch bedeutsame Erhöhung gewertet werden (Lustman et al. 2000 a). Depression ist auch mit einer Reihe von Diabetesspätkomplikationen wie makrovaskulären Störungen und Retinopathie asso-

ziiert (Lloyd et al. 1992; Jacobson et al. 1985). Das Risiko einer diabetischen Retinopathie etwa ist mit der Dauer der Erkrankung, dem zeitlichen Ausmaß einer ungenügenden Glukosekontrolle sowie der Gesamtdauer einer Major Depression korreliert (de Groot et al. 2001). In einer 10-jährigen Langzeitstudie war die Rate der koronaren Herzerkrankungen bei depressiven Patienten 3-fach erhöht (Carney et al. 1994).

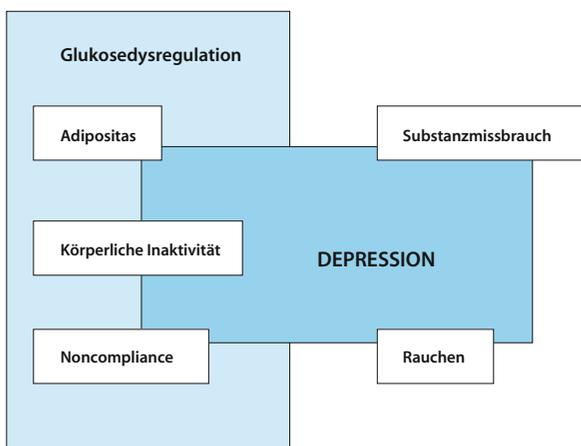
Eine Major Depression muss bei Diabetikern im hohen Maße als eine rezidivierende psychische Störung angesehen werden. 79% der Patienten, die zum initialen Evaluationszeitpunkt eine Depression aufgewiesen hatten, berichteten über weitere depressive Verstimmungen, im Durchschnitt 4,2 Episoden, während eines 5-Jahres-Zeitraums (Lustman et al. 1988). Weniger als 10% der Patienten, die eine Remission ihrer depressiven Symptome erzielten, blieben frei von weiteren depressiven Rezidiven (Lustman et al. 1997 b).

Ähnlich wie bei den koronaren Herzerkrankungen muss auch beim Diabetes mellitus von einer multifaktoriellen **Ätiopathogenese** depressiver Zustände ausgegangen werden. Neben zahlreichen psychosozialen Stressoren wie der geforderten psychischen Adaptation an eine chronische, sehr oft komplikationsreich verlaufende somatische Erkrankung, neben zahlreichen negativen Interferenzen dieser Erkrankung und ihrer notwendigen internistischen Therapien mit den diversen persönlichen Zielen, interpersonellen Beziehungen und sozialen Rollenerwartungen eines betroffenen Patienten (Lin et al. 2004; Ciechanowski et al. 2006) sind aber auch einige **psychobiologische und psychosoziale Vermittlungsmechanismen** zu diskutieren.

**Dysregulation des HPA-Systems.** Bedeutungsvoll erscheinen wiederum Dysregulationen der HPA-Achse. Nicht nur ist der nachteilige Effekt einer hyperkortisolämischen Stoffwechsellaage bei einer depressiven Verstimmung auf die Glukosekonzentration im Serum zu erwähnen, auch der umgekehrte negative Effekt einer Hyperglykämie auf die HPA-Achse erscheint bedeutsam (Lustman et al. 1983; Musselman et al. 2006 a).

#### Gegenregulatorische Hormone der Glukosehomöostase.

Stressinduziert werden neben Glukokortikoiden v. a. auch Glukagon, Noradrenalin, Adrenalin und Wachstumshormon (HGH) verstärkt freigesetzt, bewirken insgesamt eine ungünstigere Glukosekontrolle und können zu einer Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen. Zu diskutieren sind ferner auch mögliche Veränderungen des Glukosetransportes. Unter den Glukosetransportern ist die Isoform GLUT1, die den Glukosetransport in endotheliale Zellen und Gliazellen organisiert, sowie die Isoform GLUT3, die den Übertritt in Neuronen fördert, von potenzieller pathogenetischer Relevanz (Duelli u. Kuschinsky 2001; Musselman et al. 2006 a).



■ **Abb. 57.7.** Assoziation von Depression mit zahlreichen behavioralen und medizinischen Faktoren des Diabetes mellitus. (Nach Lustman et al. 1998 b)

**Aktivierung des Immunsystems.** Eine verstärkte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukine 1, 6, TNF- $\alpha$ ) und intrazellulären Signalpeptiden u. a. aus dem Fettgewebe bei Diabetes mellitus kann nicht nur zu einem verstärkten Krankheitsverhalten («sickness behavior») mit nichtspezifischen Symptomen der Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Anhedonie und verringerter psychomotorischer Aktivität führen, die sich nicht mit einem depressiven Syndrom überlagern, sondern auch mit zahlreichen pathophysiologischen Prozessen der Depression direkt interagieren (Musselman et al. 2006 a).

**Dysregulation des Serotoninsystems.** Tierexperimentell ist ein negativer Zusammenhang von Diabetes mellitus und Dysregulation des Serotonin-Systems aufgezeigt worden, die für eine pathophysiologische Vermittlung depressiver Symptome mitverantwortlich sein könnte (Smolin et al. 2007).

**Adipositas und behaviorale Faktoren.** Selbstverständlich sind ausgeprägtes Übergewicht (Cooke u. Wardle 2006), verstärkter Nikotinabusus (Kassel u. Hankin 2006) sowie geringe körperliche Aktivität (Steptoe 2006 c) nicht nur als eigenständige Risikofaktoren im multifaktoriellen Modell des Diabetes mellitus (■ Abb. 57.7) zu beachten, sondern auch im komplexen psychobiologischen Zusammenhang mit der Depression zu bewerten.

**Soziokulturelle Faktoren.** Soziokultureller Kontext und sozioökonomischer Status tragen ebenfalls zum Zusammenhang von Diabetes mellitus und Depression signifikant bei, wobei geringere Ausbildung, ungünstigeres Gesundheitsverhalten, mangelnde soziale Unterstützung, vermehrte chronische Stressoren und gehäufte negative Lebensereignisse als relevante Einflüsse diskutiert werden müssen (Fisher et al. 2001; Musselman et al. 2006 a).

### Evidenzbasierte Therapie

Unter kontrollierten Bedingungen wurden bisher nur 3 Studien durchgeführt, 1 psychotherapeutische und 2 psychopharmakologische Studien zur Behandlung depressiver Patienten mit Diabetes mellitus.

Eine **kognitive Verhaltenstherapie (KVT)** in Verbindung mit einem Diabetesschulungsprogramm über 10 Wochen (individuelle KVT-Sitzung: 1 h/Woche) erwies sich gegenüber dem Diabetesschulungsprogramm allein als effektiv in der Reduktion der depressiven Symptomatik (Lustman et al. 1998 b). Die Psychotherapiegruppe zeigte beim Follow up nach 6 Monaten eine signifikante und auch als klinisch relevant zu erachtende Reduktion von Hb<sub>A1c</sub> um 0,7%. Allerdings zeigten diese Patienten auch ein reduziertes Glukosemonitoringverhalten. Dieser Aspekt unterstreicht, wie sehr psychotherapeutische Verfahren künftig für depressive Diabetespatienten in einen diabetologischen Gesamtbehandlungsplan integriert

werden müssen. Verbesserte Compliance und verstärktes Glukosemonitoring sind nämlich entscheidend von intensiven Arztkontakten bei den jeweiligen Kontrollterminen abhängig (Adili et al. 2006).

In 2 jeweils 8-wöchigen, doppelblind- und plazebo-kontrollierten Studien waren auch die psychopharmakologischen Interventionen mittels **Nortriptylin** (Lustman et al. 1997 a) bzw. **Fluoxetin** (Lustman et al. 2000 b) antidepressiv wirksam. Klinisch bedeutsam erschien, dass Nortriptylin die Glukosekontrolle ungünstig, Fluoxetin aber günstig beeinflusste.

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

Die wenigen kontrollierten und die häufigeren offenen Studien zur antidepressiven Medikation bei Patienten mit Diabetes mellitus und Depression erlauben orientierende klinische Richtlinien (Goodnick 2001). Zunächst sind eventuelle Einflüsse einzelner Antidepressivaklassen auf die Glukoseregulation, die Gewichtskontrolle, Komplikationen in intestinalen, ophthalmologischen und urogenitalen Funktionen sowie Effekte auf Orthostase und Reizleitung im kardiovaskulären System zu berücksichtigen, die bei Patienten mit Diabetes mellitus allein durch die somatische Erkrankung schon irritiert oder pathologisch verändert sein können.

Negative Interferenzen in den meisten soeben aufgeführten Funktionsbereichen müssen für den Einsatz der meisten **trizyklischen Antidepressiva** erwartet werden (McIntyre et al. 2006). Speziell Trizyklika mit einem betont **noradrenergen Wirkprofil** können eine erhöhte Insulinresistenz bewirken. **MAO-Hemmer** blockieren die Oxidation der langkettigen Fettsäuren und führen so zu einer verminderten Glukoseproduktion. Neben ohnehin bestehenden Schwierigkeiten einer strikten Diätführung unter MAO-Inhibitoren und einer häufigen Gewichtszunahme können auch Zustände einer gefährlichen Hypoglykämie auftreten. Nach derzeitigem Kenntnisstand besitzen **selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)** deutliche Vorteile. Nicht nur sind bei ihnen zahlreiche Nebenwirkungen wesentlich geringer als unter den Trizyklika ausgeprägt. Auch reduzieren sie eine evtl. vorhandene Insulinresistenz günstig. Im Hinblick auf Pharmakokinetik, Interaktionspotenzial, Effekt auf Schlafprofil und Gedächtnisfunktionen zeichnen sich möglicherweise Sertralin und Citalopram/Escitalopram vor den übrigen SSRI aus.

In der Indikation einer diabetischen Polyneuropathie besitzen Trizyklika einen nachgewiesenen analgetischen Effekt. Angesichts ihres problematischen Nebenwirkungsprofils ist beachtenswert, dass in doppelblind- und plazebo-kontrollierten Studie an nichtdepressiven Patienten sich Paroxetin ebenfalls als wirksam zeigte, aber gegenüber Imipramin weniger ausgeprägt (Sindrup et al. 1990). Ein ausgeprägter analgetischer Effekt bei einer

gegenüber Trizyklika aber günstigeren Verträglichkeit kann von den dual wirksamen Antidepressiva Venlafaxin und Duloxetin erwartet werden (Musselman et al. 2006).

Auch wenn bisher keine bedeutsamen klinischen Auswirkungen in der Literatur berichtet worden sind, ist zu beachten, dass die SSRI Fluoxetin und Fluvoxamin über das Isoenzym P 450 CYP 3A4 den Metabolismus einiger oraler Antidiabetika wie die Thiazolidinedione Pioglitazon, Meglinitid, Repaglinidin und Nateglinidin beeinflussen und das Risiko von Hypoglykämien erhöhen könnten. Über das CYP 2C9 bestehen für Fluoxetin und Fluvoxamin potenziell auch negative Interaktionen mit dem Metabolismus der Sulfonylharnstoffderivate Tolbutamid und Glimperid (Musselman et al. 2006).

**! In einer allgemeinen therapeutischen Perspektive ist es sinnvoll, Depression und Diabetes mellitus nicht einfach als 2 getrennt additive Krankheitszustände zu betrachten, sondern bedeutsam sich verstärkende Interaktionseffekte im Verlauf anzunehmen.**

So verringert ein internistisch nur unzureichend kontrollierter Glukosespiegel die Chancen einer Remission der depressiven Symptomatik sowohl unter antidepressiver Medikation als auch unter kognitiv-behavioraler Psychotherapie (Lustman et al. 1998 a). Ein verbessertes Depressionsmanagement führt in der konkreten Versorgungspraxis nicht automatisch zu einer besseren Glukosekontrolle. Hierfür werden neue integrierte Versorgungsmodelle benötigt (Lin et al. 2006), die sich aber als kostengünstig erweisen (Ciechanowski et al. 2000, 2003, 2006; Katon et al. 2006).

### 57.8.5 Atemwegs- und Lungenerkrankungen

Die klinisch wichtigsten Erkrankungen der Atemwege und der Lunge stellen das Asthma bronchiale, die Mukoviszidose, die Sarkoidose und die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) dar. Während erstere Erkrankungen schon im Kindesalter zu erheblichen Problemen führen können, manifestieren sich letztere mehrheitlich im mittleren und höheren Lebensalter. Vor allem krisenhafte Komplikationen und Spätstadien mit notwendiger externer Sauerstoffunterstützung konfrontieren den Patienten mit der realen Gefahr der Luftnot und des Ersticken. Bei intensivmedizinischen Zuständen einer mechanischen Beatmung, die z. B. regelhaft aus einem akuten Lungenversagen (ARDS, »acute respiratory distress syndrome«), einem »severe acute respiratory syndrome« (SARS) oder einem septischen Schock resultieren, stellt sich diese Gefahr in einer extremen Form dar. Bei dieser primären Bedrohung überrascht es nicht, dass pulmonale Erkrankungen in einem hohen Ausmaß mit

Angst einhergehen und angesichts gravierender Einschränkungen selbst in der elementaren Lebensführung sehr häufig auch Depressionen sekundär entstehen (Kunik et al. 2007).

**Asthma bronchiale.** In klinischen Patientenpopulationen bewegen sich beim Asthma bronchiale die Prävalenzraten von Angst-, v. a. von Panikstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen um ca. 40%, aber auch jene von depressiven Störungen sind deutlich über 20% (Borson et al. 1998; Mancuso et al. 2000; Smoller et al. 1996). In epidemiologischen Studien an der Allgemeinbevölkerung findet sich ebenfalls eine hoch signifikant erhöhte Odds-Ratio für diesen Zusammenhang (Goodwin et al. 2003 a; Nascimento et al. 2002). Sowohl Angst als auch Depression bewirken im Verlauf sehr häufig eine massive subjektive Befundverschlimmerung, ohne dass hiermit auch objektifizierbare Verschlechterungen der Lungenfunktionsparameter einhergehen müssen. Sie führen zu einer erhöhten Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen und zu einer unnötig intensivierten medikamentösen Therapie, die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist oft dramatisch reduziert (Coffman u. Levenson 2005).

**COPD.** Auch hier sind die Prävalenzziffern von Angst- und depressiven Störungen hoch, im Vergleich zum Asthma bronchiale für Angststörungen etwas niedriger (Aydin u. Ulusahin 2001), jene für depressive Störungen möglicherweise aber noch höher (Yohannes et al. 2000). Da die weit überwiegende Mehrheit der COPD-Fälle v. a. als Komplikation eines chronischen Nikotinkonsums anzusehen ist, besteht eine exzessive Rate der Nikotinabhängigkeit (Tashkin et al. 2001). Gravierende sexuelle Dysfunktionen tragen bedeutsam zur psychischen Morbidität bei (Ibanez et al. 2001). Zunehmende Schlafstörungen und eine assoziierte Schlafapnoe komplizieren den Krankheitsverlauf eigenständig. Eine chronische Hypoxie bedingt zusätzliche neuropsychologische Defizite v. a. in den Gedächtnisleistungen.

Nach intensivmedizinischen Behandlungen wegen eines ARDS liegt die Inzidenz einer neu auftretenden Major Depression bei 25% (Weinert u. Meller 2006), nach SARS in einem ähnlich hohen Umfang (Kwek et al. 2006; Wu et al. 2005). Die Rate an Angststörungen, v. a. an Panikstörungen ist deutlich erhöht (Weinert 2005). Posttraumatische Belastungsstörung treten bis zu 40% auf und zeichnen sich oft durch eine chronische Verlaufsdynamik aus (Kapfhammer et al. 2004).

Mehrere psychosoziale und v. a. psychobiologische Einflussfaktoren sind in der **Ätiopathogenese** der Angst- und depressiven Störungen bei schwerwiegenden Lungenerkrankungen zu diskutieren.

**Respiratorischer Distress als spezifischer Triggerstimulus von Panik.** Nach der prominenten Hypothese von

Klein (1993) ist die Panikstörung pathophysiologisch auf einen falschen Erstickungsalarm zu beziehen. Panikattacken resultieren demnach aus einer abnorm sensitiven Reagibilität des medullären Chemorezeptorensystems, dem entscheidenden Atmungskontrollsystem im Hirnstamm auf ein ansteigendes arterielles Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>). Dieser pathophysiologische Zustand charakterisiert paradigmatisch die oben skizzierten Lungenerkrankungen in symptomatischen Krisen und regelhaft in den Spätstadien. Dieser Zusammenhang scheint bei ARDS-Patienten noch ausgeprägter zu sein. Der neurobiologische Übergang aus einer Panikstörung in eine posttraumatische Belastungsstörung lässt sich möglicherweise mit der Intensität und v. a. der oft prolongierten Dauer dieses Zustands einer extremen Bedrohung der Atmung erklären. Reale Erstickungsangst, vernichtende Gefühle zu versterben sind besonders in der Initialphase der intensivmedizinischen Behandlung die Regel. Aber auch in der Phase der Entwöhnung vom Respirator kann erneut ein verstärkter respiratorischer Disstress auftreten, der einen Circulus vitiosus von bedrohter Atmung, massiven Panikaffekten und posttraumatischer Entwicklung weiter fördert (Kapfhammer et al. 2004). Die bedeutungsvolle Beziehung von respiratorischem Disstress, deliranten Zuständen, unzureichend erkannten und behandelten Panik- und Schmerzzuständen mit langfristig persistierenden Alpträumen wird zunehmend stärker als Herausforderung für die intensivmedizinische Therapie und Pflege erkannt (Ballard et al. 2006; Johnson et al. 2006; Pattison 2005; Lof et al. 2006; Roberts et al. 2006).

**Medikamentöse Einflüsse.** Zahlreiche Internistika, die entweder als Dauermedikation oder aber bei symptomatischen Krisen eingesetzt werden, haben ein eigenständiges anxiogenes und depressiogenes Potenzial. Hierunter sind in erster Linie Theophylline, Anticholinergika,  $\beta_2$ -agonistische Bronchodilatoren und Kortikosteroide zu nennen (Thompson u. Sullivan 2006).

**Kognitiv-behaviorale Faktoren.** Nach einem weiteren Modell der Panikstörung könnten ausgeprägte somatische Symptome bei vulnerablen Persönlichkeiten über die Auslösung von Katastrophenkognitionen Angst- und Paniksymptome triggern und so einen Circulus vitiosus aufrechterhalten (Craske u. Waters 2005).

**Psychosoziale Stressoren als Folge der Lungenerkrankung.** Fortgeschrittene Lungenerkrankungen bedeuten für die meisten Patienten massive Funktionsbehinderungen, bedingen erhebliche Einbußen ihrer Lebensqualität, fördern Pessimismus, Resignation und Demoralisierung. Sowohl in der Assoziation zu den prävalenten Angststörungen als auch in Folge eines sich sukzessiv erschöpfenden Copings können vermehrt auch depressive Störungen auftreten (Coffman u. Levenson 2005). Vor

allem ältere Patienten mit Dyspnoe im Rahmen von respiratorischen Störungen scheinen besonders anfällig für depressive Verstimmungen zu sein, wobei dem gestörten Schlafrythmus, der ausgeprägten funktionellen Behinderung und den möglichen hypoxischen Effekten eine besondere prädisponierende Rolle zugesprochen wird (Thompson u. Thompson 1993).

### Evidenzbasierte Therapie

Kontrollierte **psychotherapeutische** Interventionen, die explizit bei lungenerkrankten Patienten mit diagnostizierten depressiven und/oder Angststörungen eingesetzt wurden, sind ebenso selten wie pharmakologische Ansätze. Die meisten Psychotherapiestudien bei Asthma bronchiale überprüften adjuvante symptomorientierte Verfahren wie Biofeedback, Hypnose, Stressmanagement und diverse Entspannungstechniken und konzentrierten sich auf pulmonale Funktionsverbesserungen als primäre Zielvariablen und erst sekundär auf eine Reduktion psychopathologischer Symptome (Lehrer et al. 2002). Zur COPD liegen 6 randomisierte und kontrollierte Studien vor, die bei Patienten mit Angstsyndromen keinen überzeugenden Nachweis für eine wirksame anxiolytische Behandlung mittels psychologischer Methoden erbrachten (Rose et al. 2002). Eine pulmonale Rehabilitation, die multimodale Elemente einschließlich diverser Entspannungsverfahren inkludiert, kann zu einer Reduktion von Dyspnoe und sekundär auch zu einer Verbesserung von Angstsymptomen führen (Burgess et al. 2005; Lacasse et al. 2006).

**Psychopharmakologisch** existieren bisher lediglich 2 kontrollierte Studien, die eine antidepressive Wirksamkeit von Nortriptylin bzw. Doxepin zeigten (Borson et al. 1992; Light et al. 1986). Unter einem neurobiologischen Verständnis der PTSD ist es interessant, dass der frühe Einsatz von Stressdosen Hydrokortison bei intensivmedizinischen Patienten mit Beatmungspflichtigkeit das inhärent hohe PTSD-Risiko reduzieren kann, wie kontrollierte Studien belegten (Schelling et al. 1999, 2004).

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

**! SSRI sind auch bei depressiv-ängstlichen Patienten mit pulmonalen Störungen als Mittel der 1. Wahl anzusehen.**

Von vereinzelt idiosynkratischen Reaktionen abgesehen, werden sie unter dieser Indikationsstellung als sicher beurteilt (Wyszynski u. Wyszynski 2005). Sertralin scheint die unter chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen häufig auftretende Dyspnoe günstig zu beeinflussen (Smoller et al. 1998).

Vor allem bei älteren Patienten mit Schlafapnoesyndrom und COPD muss darauf geachtet werden, dass eine häufig resultierende Hypoxämie kardiale Arrhythmien begünstigt. Diese Situation kann durch Antidepressiva

mit bedeutsamem hypotensiven Effekt (z. B. TZA) noch intensiviert werden. Eine Kombination mit Benzodiazepinen führt zu einer weiteren Erhöhung dieses Risikos. Antidepressiva mit anticholinergem Wirkkomponente führen zu einer Austrocknung der Bronchialschleimhaut, machen das Bronchialsekret zähflüssiger und erschweren dadurch das Abhusten von Schleim.

Die ohnehin im konsiliarpsychiatrischen Setting sehr eingeschränkte Gabe von reversiblen MAO-Hemmern (Moclobemid) ist bei jenen Patienten kontraindiziert, die z. B. ephedrinhaltige Substanzen zum Abschwellen der Schleimhäute bei Rhinitis oder Sinusitis erhalten (Fava et al. 1988). Tartrazinhaltige Präparationen von Antidepressiva können bei allergischen Dispositionen zu schwerwiegenden asthmatischen Komplikationen führen.

Bei einigen Medikamenten, die häufig in der Behandlung von Lungenerkrankungen eingesetzt werden, sind mögliche Interaktionen zu beachten (Cozza et al. 2003). So ist **Theophyllin** ein potenter Inhibitor von CYP1A2, über das z. B. auch Fluvoxamin metabolisiert wird. **Prednison** induziert hingegen einen Abbau über das CYP3A4-System, das bedeutsam für zahlreiche Antidepressiva ist. Chronischer **Nikotinkonsum** wiederum induziert CYP1A2 und kann seinerseits die Wirksamkeit von Theophyllin beeinträchtigen.

Zur Behandlung einer akuten Angst wird das **Lorazepam** als Mittel der 1. Wahl empfohlen. Insgesamt sollte jedoch gerade hinsichtlich eines längerfristigen Einsatzes eine vorsichtige Haltung eingenommen werden. Vor allem COPD-Patienten sind chronisch hyperkapnisch und verlieren darüber eine Sensibilität gegenüber dem normalerweise die Atmung forcierenden  $p\text{CO}_2$ . Sie sind für ihren Atemtrieb stärker von einer niedrigen Sauerstoffsättigung abhängig. Benzodiazepine senken aber wiederum die Empfindsamkeit gegenüber der Hypoxie, bedingen sekundär eine noch stärkere Hyperkapnie und können so einen Circulus vitiosus einleiten. **Buspiron** scheint in dieser Indikationsstellung Vorteile zu besitzen. Das besondere pharmakodynamische Profil von **Ziprasidon** als 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist und noradrenerger Antagonist wird ebenfalls als mögliche Alternative eines Anxiolytikums unter dieser Indikationsstellung diskutiert (Wyszynski u. Wyszynski 2005).

Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen klagen häufig über **Schlafstörungen**. In der Schlafpolygrafie objektivierbare Parameter von reduziertem REM- und Slow-wave-Schlaf, aber auch von vermehrtem Arousal mit Unterbrechungen des Schlafens sind klinisch hoch bedeutsam. Der Einsatz von **Benzodiazepinen** ist differenziell zu bewerten (s. oben). Fortgeschrittene Stadien einer Lungenerkrankung sowie das Vorliegen von Hyperkapnie sind als Risikofaktoren für mögliche ungünstige Effekte unter Benzodiazepinen anzusehen. Hypnotika wie **Zolpidem**, **Zopiclon** oder **Zaleplon** scheinen gewisse Vorteile zu besitzen (George u. Bayliff 2003).

Der oft komplizierte Prozess der Entwöhnung von einem mechanischen Respirator kann durch den Einsatz von **Methylphenidat** vorteilhaft unterstützt werden (Rothenhäusler et al. 2001).

Für psychopharmakologische Interventionen ist allgemein zu beachten, dass in Endstadien von Lungenerkrankungen infolge einer auftretenden renalen Dysfunktion, kongestiven Herzinsuffizienz, Kachexie und Osteoporose bei den Patienten eine besondere Nebenwirkungsempfindlichkeit besteht (Wyszynski u. Wyszynski 2005).

## 57.8.6 Gastrointestinale Erkrankungen

Es existieren wenig empirische Belege dafür, die das **Ulcus pepticum** in einer besonderen Weise als eine genuine »psychosomatische« Krankheit auszeichnen würden. Die Variablen »positiver Befall durch *Helicobacter pylori*« und »Konsum nichtsteroidaler Antiphlogistika« sind am stärksten mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert. Trotzdem ist eine biopsychosoziale Perspektive in der ätiopathogenetischen Betrachtung sinnvoll (Kapfhammer 2002). Neben einer signifikanten Assoziation mit einem Neurotizismusscore unter sorgfältiger Kontrolle anderer bedeutsamer konfundierender Variablen wie z. B. Zigarettenkonsum (Goodwin u. Stein 2003) ist v. a. eine erhöhte Rate an Angst und Depression für die Persistenz der Erkrankung trotz suffizienter Eradikationsbehandlung mit verantwortlich zu machen (Fava et al. 1985; Levenstein et al. 1996).

Auch bei Entzündungskrankheiten des Darms wie **Colitis ulcerosa** und **Morbus Crohn** haben sich einfache Modelle einer psychosomatischen Verursachung nicht bewährt (Creed 2006; Creed u. Olden 2005). Die Prävalenzrate von depressiven und Angststörungen scheint höher als in der Allgemeinbevölkerung, aber niedriger als bei Patientengruppen mit funktionellen gastrointestinalen Störungen wie z. B. Colon irritabile zu sein (Moser 2006). Doch besteht eine bedeutsame Koexistenz auch mit typischen Symptomen eines Reizmagens und Reizdarms und bewirkt dann auch die stärksten Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Simren et al. 2002). Die komplexen Zusammenhänge zentraler Prozesse der emotionalen Regulation und Schmerzverarbeitung sowie pathophysiologischer Abläufe im Gastrointestinaltrakt (»brain-gut-axis«; Lydiard 2001; Mayer 2006) machen es höchstwahrscheinlich, dass dominierende emotionale Zustände wie Angst, Panik und Depression sowohl in der Auslösung und Exazerbation als auch in der Aufrechterhaltung der entzündlichen Darmerkrankungen einen pathogenetischen Einfluss ausüben können (Mittermaier et al. 2004).

Pankreas-Karzinom, akute intermittierende Porphyrie, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Colon irritabile stellen sel-

tenere, aber wichtige Differenzialdiagnosen bei depressiv-ängstlichen Störungen im Kontext von Erkrankungen des Gastrointestinaltraks dar (Wyszynski u. Wyszynski 2005).

### Evidenzbasierte Therapie

Die wenigen vorliegenden kontrollierten **Psychotherapiestudien** schlossen Patienten mit *Ulcus pepticum* und entzündlichen Darmerkrankungen ein, konzentrierten sich aber in ihrem primären Forschungsziel auf den Einfluss der somatischen Krankheitsdynamik und nicht auf die Reduktion von koexistenten depressiven und Angststörungen. Trotzdem erscheint bedeutsam, dass sich sowohl psychodynamische interpersonale Therapie als auch Hypnose als wirksam in der Besserung der gastrointestinalen Symptome erwiesen (Colgan et al. 1988; Sjodin et al. 1986). Eine Bewertung der Ergebnisse aus kontrollierten und unkontrollierten Studien betont aber, dass der Einsatz von psychologischen und psychotherapeutischen Behandlungsansätzen den Langzeitverlauf nicht entscheidend beeinflusst (Maunder u. Esplen 2001).

Es existieren auch keine kontrollierten **psychopharmakologischen Studien**, die eine Wirksamkeit von Antidepressiva bei homogenen Patientengruppen mit organischen Magen-Darm-Erkrankungen und koexistenten, über standardisierte klinische Interviews diagnostizierte depressive oder Angststörungen überprüft hätten.

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

Mangels kontrollierter Studien orientiert sich eine pharmakologische Behandlung depressiv-ängstlicher Störungen mit Antidepressiva zunächst an dem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Substanzklassen.

Hervorzuheben sind zunächst die bekannten, vorrangig über eine anticholinerge Komponente vermittelten Nebenwirkungen der **Trizyklika**. Klinisch bedeutungsvoll können werden: eine Refluxösophagitis, eine verzögerte Darmpassage mit störendem postprandialem Völlegefühl und eine schwerwiegende Obstipation, die v. a. bei älteren Patienten bis zum paralytischen Ileus reichen kann. **MAO-Hemmer, Mianserin und Trizyklika mit der Struktur von sekundären Aminen** wie z. B. Desipramin oder Nortriptylin erscheinen gegenüber solchen, die tertiäre Amine darstellen, durch die geringe oder fehlende anticholinerge Wirkung vorteilhaft. Dies gilt auch für die **SSRI, Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin**.

Zu beachten sind die häufigen Klagen über Übelkeit und Erbrechen unter den **SSRI**, aber auch unter **Clomipramin**. Sie bilden bei diesen Substanzen die Hauptgründe für ein Absetzen bzw. eine Umstellung auf ein geringer serotonerg wirksames Antidepressivum. Es liegen einige kasuistische Beobachtungen vor, dass SSRI auf Grund ihres Einflusses auf das rheologische System zu einem ver-

stärkten Blutungsrisiko beitragen könnten (Dalton et al. 2003).

**Trimipramin und Doxepin** reduzieren aufgrund ihrer ausgeprägten antihistaminergen Wirkkomponente die Säureproduktion des Magens.

**Cimetidin** kann über eine Hemmung des hepatischen oxidativen Metabolismus einen relevanten Anstieg der Antidepressivaplasmaspiegel bewirken. Neuere  $H_2$ -Antagonisten wie **Ranitidin, Famotidin** oder **Nizatidin** zeigen aufgrund weniger stark ausgeprägter Medikamenteninteraktionen gewisse Vorteile (Cozza et al. 2003).

Erkrankungen im Duodenum können zu einer verminderten Resorption der Antidepressiva führen. In dieser Situation sind Plasmaspiegelmessungen hilfreich und liefern eine rationale Grundlage für eine Dosiskorrektur (Leipzig 1990).

Steht bei einem Colon irritabile die Diarrhö im Vordergrund, ist der Einsatz von anticholinerg wirksamen Trizyklika günstig. Werden wegen Bauchkrämpfen Spasmolytika verordnet, muss bedacht werden, dass auch diese Medikamente eine anticholinerge Wirkung aufweisen und dass additive Effekte möglich sind. Ist die Obstipation das führende Syndrom, kann die zusätzliche Hemmung der Darmmotilität ein toxisches Megakolon induzieren (Drossman u. Thompson 1992).

Vergleichbares gilt für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Eine potenziell depressionsauslösende Wirkung der Kortikosteroide muss berücksichtigt werden (Tarter et al. 1987).

## 57.8.7 Hepatische Erkrankungen

Depressive Störungen sind bei schweren Lebererkrankungen häufig (Trzepacz et al. 1989), die Assoziation zwischen Alkoholerkrankungen, affektiven Störungen und Zuständen einer Leberinsuffizienz bei Leberzirrhose ist klinisch hoch bedeutsam und stellt im psychiatrischen Konsiliardienst eine Herausforderung dar (Kapfhammer 2004).

Die **Hepatitis C** ist mittlerweile einer der Hauptgründe für eine chronische Lebererkrankung. Der Infektionsweg kann iatrogen erfolgen, ist aber mehrheitlich auf den intravenösen Konsum von illegalen Drogen zurückzuführen. Konsiliarpsychiater haben neben der oft zugrunde liegenden primären Suchtproblematik nicht nur eine hohe Prävalenz von koexistenten depressiven und Angststörungen zu beachten, die deutlich höher liegt als vergleichsweise bei einer Infektion mit HBV (Creed u. Olden 2005), sondern auch die Tatsache, dass die wirksame internistische Therapie mit **Interferon- $\alpha$**  selbst verstärkt Depressionen induzieren kann (Raison et al. 2006;  Abb. 57.4). Die 1-Monat-**Prävalenz** von depressiven und Angststörungen bei Patienten mit Hepatitis C vor Einleitung einer Be-

handlung mit Interferon- $\alpha$  betrug in einer Studie 28% für depressive Störungen und 24% für Angststörungen (Golden et al. 2005). Eine aktuelle Beteiligung an einem Substitutionsprogramm mit Methadon bedeutete eine signifikante Risikoerhöhung für Depression (OR: 5,0).

Depressivität war ferner mit einer negativen psychosozialen Gesamtheadaptation, geringeren Krankheitsakzeptanz, höherem Krankheitsstigma, stärkerem Ausmaß an subjektiv berichteten Symptomen eines beeinträchtigten Denk- und Konzentrationsvermögens sowie mit zahlreicheren körperlichen Beschwerden signifikant assoziiert, Angst hingegen mit keinem dieser Risikofaktoren. Das Vorbehandlungsniveau von depressiven und Angststörungen steigt unter Interferon- $\alpha$  bedeutsam an (von 15,5 auf 35% bzw. von 13,1 auf 26%; Kraus et al. 2003). Das Auftreten von Interferon- $\alpha$ -induzierten Depressionen lässt sich durch den Einsatz von SSRI wirksam verhindern (Paroxetin – Musselman et al. 2001). Ebenso können auch unter Behandlung auftretende depressive Störungen erfolgreich mit SSRI behandelt werden (Paroxetin – Kraus et al. 2001; Sertralin – Schramm et al. 2000; Citalopram – Gleason 2002). Ein positiver antiinflammatorischer Einfluss einer antidepressiven Medikation auf den somatischen Erkrankungsprozess selbst wird zusätzlich diskutiert (Raison et al. 2006).

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

Da fast alle Antidepressiva hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt werden, sind bei einer Störung der Organfunktion Änderungen der Metabolisierung zu erwarten. Antidepressiva zählen zu den Pharmaka mit einer hohen hepatischen Extraktionsrate, d. h. sie weisen einen bedeutsamen »First-pass-Effekt« auf und unterliegen einer raschen hepatischen Metabolisierung. Der geschwindigkeitsbegrenzende Faktor liegt im Ausmaß des hepatischen Blutflusses. Es sind 2 metabolische Reaktionstypen zu unterscheiden, die bei bestimmten Lebererkrankungen unterschiedlich stark betroffen sein können (Crone et al. 2006; Kapfhammer 1993 a).

**Phase-I-Reaktionen.** Die Mehrzahl dieser nichtsynthetischen Reaktionen durch Oxidation (Hydroxylierung, N-De-methylierung, Sulfoxidation) findet im glatten endoplasmatischen Retikulum (ER) statt. Beteiligt ist v. a. das Zytochrom-P 450-System, das vorrangig perizentral, d. h. um die Zentralvene herum, lokalisiert ist. Weitere nichtsynthetische Reaktionen in Form von Reduktion (Reduktasen) und Hydrolyse (Hydrolasen) laufen hingegen v. a. nicht ER-gebunden ab. Durch Phase-I-Reaktionen entstehen aktive und inaktive Metaboliten mit einer höheren Wasserlöslichkeit.

**Phase-II-Reaktionen.** Bei diesen synthetischen Reaktionen, die in der Regel mit einer Inaktivierung einherge-

hen, werden die in Phase I entstandenen Metaboliten entweder durch Bindung an endogene hydrophile Moleküle oder durch Neubildung von OH-, -COOH-, -NH<sub>2</sub>-, oder -SH-Gruppen höhergradig polarisiert. In dieser Form können sie leichter von der Niere ausgeschieden werden. Die häufigste Reaktion ist die Glukuronidierung im rauhen endoplasmatischen Retikulum über die UDPG-Transferase, die v. a. periportal hochkonzentriert ist.

Die folgenden pharmakologischen bzw. -kinetischen Schritte bei der Aufnahme und Verstoffwechslung von Antidepressiva können durch verschiedene Lebererkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein (Sellers u. Bendayan 1987).

**Intestinale Absorption.** Zirrhotischer Umbau der Leber und portaler Hypertonus können zu einer bedeutsamen Verzögerung der Absorption führen.

**Metabolisierung.** Akute virale Hepatitiden und alkoholische Hepatopathien betreffen bevorzugt die perizentrale Region. Sie beeinträchtigen als Konsequenz in erster Linie die oxidativen Enzymsysteme. Bei chronischen Hepatitiden hingegen wird v. a. die periportale Region in Mitleidenschaft gezogen. Solange noch kein zirrhotischer Umbau stattgefunden hat, bleiben also die oxidativen nichtsynthetischen Reaktionen lange Zeit weitgehend unberührt. Bei einer primären biliären Zirrhose verhält es sich ganz analog. Die Glukuronidierungsschritte können infolge eines besonderen Schutzes hinter einer lipophilen »Barriere« sowie extrahepatischer Ausweichmöglichkeiten im Darm und in der Niere sowohl bei akuten als auch bei chronischen Hepatitiden relativ intakt bleiben. Azetylierungsreaktionen, die ähnlich wie die Phase-I-Reaktionen v. a. perizentral lokalisiert sind, werden sowohl bei akuten als auch chronischen Lebererkrankungen stark reduziert.

**Plasmaproteinbindung.** Eine eingeschränkte Syntheseleistung führt zu einer reduzierten Albuminkonzentration im Serum. Reziprok steigt der Anteil der freien, nichtgebundenen Pharmakakonzentration an. Analoge Effekte können beobachtet werden, wenn vermehrt anfallende endogene Hemmsubstanzen eine Verdrängung der aktiven Wirkmoleküle einzelner Pharmaka aus ihrer Bindung an Albumin verursachen.

**Verteilungsvolumen.** Aszites und Ödembildung können zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens eines bestimmten Pharmakons führen.

**Elimination.** Extrahepatische Shuntbildungen, aber auch eine Obliteration der sinusoidalen Architektur reduzieren die hepatischen Eliminationsleistungen. Aus diesem Grund ist bei Vorliegen einer Zirrhose der oben beschriebene First-pass-Effekt erheblich vermindert.

Die hepatische Metabolisierung der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, aber auch von MAO-Hemmern, SSRI, Venlafaxin und Mirtazapin geschieht v. a. über das perizentral lokalisierte oxidative Zytochrom-P 450-System. Es entstehen hierüber aktive Metaboliten mit einer relativ langen Halbwertszeit. Diese Phase-I-Reaktionen können besonders bei akuten viralen Hepatitiden und alkoholtoxisch bedingten Hepatopathien empfindlich gestört werden.

! Bei TZA und einigen neueren Antidepressiva entstehen unter diesen Umständen aktive Metaboliten, deren Halbwertszeit auf ein Vielfaches derjenigen unter ungestörten Bedingungen verlängert sein kann. Ein wichtiger Hinweis auf eine solche Situation kann eine ausgeprägte Sedierung sein.

Ein verminderter First-pass-Effekt macht es notwendig, nicht nur die Erhaltungsdosis zu reduzieren, sondern auch schon die Initialdosis. Bei Patienten mit einer Verlangsamung des intestinalen Transits kann die anticholinerg bedingte zusätzliche Verweildauer des Darminhaltes zu einer verstärkten Absorption von toxischen Substanzen führen und so eine hepatische Enzephalopathie anstoßen.

Das Risiko der Triggerung einer hepatischen Enzephalopathie bzw. der Demaskierung subklinischer Formen besteht auch bei **MAO-Hemmern**.

Auch bei der Verstoffwechslung von SSRI und anderen neueren Antidepressiva entstehen aktive Metabolite. Unter hepatischen Bedingungen stark beeinträchtigter Phase-I-Reaktionen kommt es z. T. zu erheblichen Wirkzeitverlängerungen von Muttersubstanz und aktiven Metaboliten. Dies ist speziell bei **Fluoxetin** zu beachten, ist aber auch bei **Paroxetin** relevant. Zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten infolge einer ausgeprägten Hemmung des oxidativen Zytochrom-P 450-Systems machen den Einsatz von Fluoxetin, aber auch von Paroxetin beim Patienten mit schwerer Lebererkrankung zusätzlich problematisch.

**Sertralin** weist nur eine minimale Interaktion mit diesem Oxidationssystem auf. **Citalopram/Escitalopram** scheint insgesamt in den klinisch üblichen Dosierungen die geringsten Interaktionen mit den Zytochrom-P 450-Subsystemen aufzuweisen (Sussman u. Stahl 1996).

**Venlafaxin** interagiert mit anderen Medikamenten, die das CYP2D6-System hemmen. Da bei Bestehen einer Leberzirrhose die Halbwertszeit von Venlafaxin um ca. ein Drittel, die seines aktiven Hauptmetaboliten um ca. 60% ansteigt, sollten die sonst üblichen Dosierungen um zirka 50% reduziert werden (Holliday u. Benfield 1995).

**Duloxetin** zeigt einen exzessiven Metabolismus unter Beteiligung von CYP1A2 und 2D6. Je nach Ausprägungsgrad der Leberinsuffizienz kann es zu starken Verlängerungen der Plasma-Clearance kommen. Bei schwerer

Leberinsuffizienz besteht eine Kontraindikation. Für leichtere und mittelschwere Ausprägungsgrade existieren noch keine Daten.

**Milnacipran** zeigt wiederum einen relativ einfachen hepatischen Metabolismus mit überwiegender Glukuronidierung und anschließender hauptsächlich renaler Elimination.

**Mirtazapin** zeichnet sich durch eine lange Eliminationshalbwertszeit von 20–40 h aus. In geringerem Ausmaß wird auch ein aktiver Metabolit Demethyl-Mirtazapin gebildet. Bei Leberfunktionsstörungen kann es zu einem Anstieg der HWZ um ca. 40% kommen, eine Dosisreduktion ist deshalb bei dieser Patientengruppe ebenfalls empfehlenswert (Montgomery 1995). Das Interaktionspotenzial ist insgesamt aber als recht günstig einzustufen.

Entgegen einer früher in dieser Indikationsstellung diskutierten Sonderrolle von **Trazodon** muss heute festgehalten werden, dass auch Trazodon eine starke hepatische Metabolisierung aufweist. Auf Grund schwerwiegender lebertoxischer Nebenwirkungen wurde das chemisch sehr ähnliche **Nefazodon** mittlerweile vom europäischen Markt genommen (Ehrentraut et al. 2000).

Der bei einer Leberinsuffizienz notwendige Umfang einer Dosisreduktion der meisten Antidepressiva beträgt in aller Regel zwischen 30 und 50%. Führen im weiteren Krankheitsverlauf eingeschränkte Syntheseleistungen zu reduzierten Albuminkonzentrationen, können reziprok die Fraktionen der freien, ungebundenen Wirkkonzentrationen der Antidepressiva ansteigen. Aszites und Ödembildung wiederum vergrößern das Verteilungsvolumen. In beiden Fällen ist eine sorgfältige Kontrolle der Antidepressivaplasmakonzentrationen anzuraten.

### 57.8.8 Renale Erkrankungen

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und konsekutiver Dialysepflichtigkeit sind in einem hohen Maße anfällig für depressive Störungen (Draayer et al. 2006; Kimmel u. Petersen 2005). **Prävalenzschätzungen** gehen von 5–22% Major Depressionen und von einem vergleichbaren Prozentsatz an Minor Depressionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz aus (Levy et al. 2006). Eine erhöhte Suizidalität ist zu beachten (Kurella et al. 2005). Die Belastungen durch eine langjährige Dialyse führen auch zu häufigen Ängsten, die insbesondere das medizinische Setting der Dialyse, die Abhängigkeit von einer Maschine und die bedrohlich erlebten somatischen Komplikationen während des Dialysevorgangs betreffen (Cohen et al. 2005). Kognitive Defizite sind häufige Folgen bei langfristig dialysierten Patienten. Akut auftretende Delire (»Disäquilibrationssyndrome«) wie auch seltene Fälle einer Dialyseenzephalopathie (stark progrediente Demenz bei wahrscheinlich dialysebedingter Alumini-

umintoxikation) in den ersten Anfangsstadien müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Die chronische Erkrankung betrifft fast alle psychosozialen Lebensbereiche und beeinträchtigt Körperbild, Sexualität, Familienleben, Arbeitsfähigkeit usw. grundlegend. Zahlreiche Verlusterlebnisse auf unterschiedlichen Ebenen bestimmen den Krankheitsverlauf. Häufig auftretende urämische Symptome, Anämie, Elektrolytstörungen, aber auch die zugrunde liegende organische Erkrankung, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Lupus erythematodes, können aufgrund einer ähnlichen klinischen Symptomatologie einen depressiven Zustand mimikryartig darstellen oder zu einer klinischen Depression zusätzlich beitragen. Massive psychosoziale Stressoren, stark beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität, aber auch organische Einflüsse und Langzeitfolgen der somatischen Krankheit selbst begründen erneut ein multifaktorielles Depressionsverständnis.

### Evidenzbasierte Therapie

Kontrollierte **psychotherapeutische** Interventionen mit unterschiedlicher theoretischer Fundierung und methodischer Ausrichtung können erfolgreich das Coping der chronisch nierenkranken Patienten und ihrer Angehörigen unterstützen (Cohen et al. 2005). Positive Effekte auf einen zumindest kurzfristig günstigeren Krankheitsverlauf infolge besserer Einhaltung einer restriktiven Flüssigkeitszufuhr und verringertem psychologischen Distress sind für behaviorale bzw. kognitiv-behaviorale Verfahren nachgewiesen (Auslander u. Buchs 2002; Christensen et al. 2002; Hener et al. 1996; Sagawa et al. 2003; Sharp et al. 2005). Allerdings ist erneut festzuhalten, dass Studien, die sich primär auf niereninsuffiziente Patienten mit diagnostisch objektivierten depressiven und/oder Angststörungen beziehen, nicht existieren.

Es wurde bisher auch nur eine kleine kontrollierte **psychopharmakologische** Studie durchgeführt, die eine Wirksamkeit von Fluoxetin bei depressiven Dialysepatienten anzeigt (Blumenfeld et al. 1997).

### Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

Eine engmaschige interdisziplinäre Kooperation mit dem Nephrologen ist grundlegende Voraussetzung. So muss der Internist bei einem depressiv erscheinenden Patienten – soweit möglich – organisch bedingte Zustände, die eine depressive Symptomatik imitieren können (s. oben), korrigieren. Psychotherapeutische Interventionen haben die höchste Aussicht auf Erfolg, wenn sie im zeitlichen Kontext des Dialysevorgangs selbst erfolgen können (Levy et al. 2006).

Bei gegebener Indikation können trotz der Niereninsuffizienz grundsätzlich alle Antidepressiva eingesetzt werden, da sie bevorzugt hepatisch metabolisiert werden. Deshalb ist keine oder nur eine geringfügige renale Elimination

der Muttersubstanzen notwendig. Dies gilt aber nicht in gleichem Maße für die unterschiedlichen Metaboliten, die überwiegend renal, in variablem Umfang auch biliär ausgeschieden werden. In ausgeprägten Stadien einer Niereninsuffizienz muss auch eine Reduktion der hepatischen CYP-Isoenzyme bedacht werden. Da Antidepressiva wie die meisten Psychopharmaka eine hohe Plasmaproteinbindung aufweisen, besteht für sie keine relevante Dialysierbarkeit (Kapfhammer 1993 a).

Klinisch ist v. a. das Problem der aktiven, insbesondere der konjugierten Metaboliten zu beachten, die u. a. für außerordentlich störende Sedierungseffekte und eine erhöhte Sensitivität gegenüber anderen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden. Im Hinblick darauf empfehlen sich allgemein eine Dosisreduktion und ggf. eine langsame und vorsichtige Höherdosierung.

Vor allem bei stark anticholinerg wirksamen TZA kann eine ohnehin meist schon aufgrund der somatischen Bedingungen vorliegende orthostatische Hypotension verstärkt und die verbleibende Harnausscheidung weiter reduziert werden. TZA zeigen wichtige **Interaktionen** mit einer Reihe von internistisch indizierten Medikamenten, die zur Kontrolle des Blutdrucks und der Flüssigkeitsretention bei niereninsuffizienten Patienten häufig eingesetzt werden (► Kap. 57.8.1).

**!** Obwohl die meisten klinischen Erfahrungen mit den TZA gesammelt wurden, gelten auch unter dieser Indikationsstellung mittlerweile die SSRI als Mittel der 1. Wahl (Cohen et al. 2004).

Die Plasmakonzentrationen von **Fluoxetin** und **Norfluoxetin** scheinen durch eine Hämodialyse kaum verändert zu werden. Zwischen renaler Funktionseinschränkung und der Eliminationsgeschwindigkeit, dem Verteilungsvolumen oder der Plasmaproteinbindung wurde bei Fluoxetin kein Zusammenhang gefunden (Aronoff et al. 1984; Bergstrom et al. 1993). Andererseits ist Fluoxetin zu einem sehr hohen Prozentsatz (94%) an Plasmaprotein gebunden und kann eine Reihe von anderen Medikamenten, beispielsweise Digoxin oder Phenprocoumon, aus dieser Proteinbindung verdrängen. Durch den erhöhten freien Anteil dieser Substanzen kann eine gesteigerte klinische Wirkung verursacht werden. Ein klinisch relevantes Interaktionspotenzial ist zu beachten (s. oben).

**Sertralin** kann bei nierenkranken Patienten ohne größere Probleme verordnet werden. Dies gilt sehr wahrscheinlich auch für **Citalopram/Escitalopram** infolge einer hauptsächlich hepatischen Metabolisierung. Bei **Paroxetin** empfiehlt sich wegen der zu erwartenden Veränderungen in der Plasmaproteinbindung eine Dosisreduktion. Die Clearance von **Venlafaxin** und seinem Hauptmetaboliten ist bei renalen Erkrankungen ebenfalls signifikant erniedrigt. Eine Dosisanpassung ist deshalb notwendig. **Nefazodon** und **Mirtazapin** scheinen unter der Indikationsstellung ebenfalls in ihrem Metabolismus

nicht entscheidend beeinflusst zu werden (Wyszynski u. Wyszynski 2005). Dies trifft auch auf **Duloxetin** zu.

### Patienten unter Lithiumtherapie

! **Patienten, die wegen einer phasenhaft verlaufenden affektiven Erkrankung prophylaktisch Lithium einnehmen (► Kap. 56), stellen einen Sonderfall innerhalb des medizinischen Behandlungssettings dar, auch wenn sie aktuell keine depressive Verstimmung aufweisen (Müller et al. 1995).**

Zu berücksichtigen sind einerseits mögliche **Interaktionen** mit zahlreichen Internistika. So bewirken Thiazide, Spironolacton und Triamteren, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer sowie nichtsteroidale Antiphlogistika eine signifikante Lithiumspiegelerhöhung und können zu einer Lithiumintoxikation führen. Metronidazol erhöht ebenfalls den Lithiumspiegel und verändert das Risiko einer Nephrotoxizität unter Lithium. Theophylline, Aminophylline und Azetazolamid erniedrigen wiederum den Lithiumspiegel und können den prophylaktischen Schutz klinisch relevant absenken (Stoudemire et al. 1991).

Andererseits können bei zahlreichen internistischen Erkrankungen Begleitumstände wie Erbrechen, Durchfälle, Polyurie oder starkes Schwitzen zu einer bedeutsamen **Verringerung des Körperflüssigkeitsvolumens** führen und hierüber einen u. U. bedenklichen Anstieg des Lithiumspiegels bewirken. Dieser Effekt kann zusätzlich verstärkt werden, wenn bereits vorher eine lithiuminduzierte Polyurie bestand.

**Operation und Lithiumtherapie.** Das Volumenproblem akzentuiert sich, wenn sich der Patient einer Operation unterziehen muss und eine präoperativ angeordnete Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz den Konzentrationsvorgang noch weiter intensiviert. Für eine ausreichende parenterale Flüssigkeitssubstitution muss also gesorgt werden; 2–3 Tage vor dem elektiven Operationstermin sollte Lithium abgesetzt werden.

Zwischen Lithium und Narkosemittel bestehen keine Nebenwirkungen. Eine mögliche Wirkverlängerung von Muskelrelaxanzien ist aber zu bedenken. Sobald postoperativ eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz vorliegt, spätestens aber wenn der Patient wieder selbstständig trinkt, ist Lithium erneut anzusetzen. Eine Lithiumpause von wenigen Tagen bedeutet für den Patienten im Regelfall keine signifikante Minderung seines Rezidivschutzes. Einige wenige Patienten aber, bei denen aus früheren Absetzversuchen eine rasche psychopathologische Destabilisierung bekannt ist, benötigen während dieser lithiumfreien Zeit eine besonders engmaschige Überwachung. Ein überbrückender Einsatz eines atypischen Neuroleptikums oder eines Benzodiazepins (z. B. Clonazepam, Lorazepam) kann notwendig sein.

Klinisch ferner zu beachten ist, dass eine Hyperkaliämie und andere Elektrolytstörungen das kardiale Arrhythmierisiko erhöhen. Bei der regelhaften Polypharmazie von niereninsuffizienten Patienten sind insbesondere Kombinationen mit internistischen Medikamenten zu überprüfen, die zu einer relevanten QT<sub>c</sub>-Verlängerung führen können (► Kap. 57.8.1). Starke Flüssigkeitsverschiebungen und Ödembildungen können ein Herzversagen bedingen, wenn Medikamente mit inotroper Wirksamkeit eingesetzt werden (z. B.  $\beta$ -adrenerge Blocker; Kalziumkanalblocker; Levy et al. 2006).

### 57.8.9 Krebserkrankungen

Neoplasien, v. a. Karzinome lösen trotz bedeutsamer medizinischer Fortschritte nach wie vor bei Betroffenen besondere Ängste aus. Die Diagnose »Krebs« ist weiterhin mit einem hohen sozialen Stigma verbunden, »Krebs« gilt immer noch als eine Metapher für eine unheilvolle Erkrankung. Zentrale Ängste können sich auf so unterschiedliche Aspekte wie Sterben und Tod, übermäßige Abhängigkeit von familiärer Betreuung und ärztlicher Versorgung, entstellende Operationen mit Beeinträchtigungen im Selbstwahrerleben und Körperbild, Verlust des beruflichen Status und soziale Isolation, Labilisierung persönlicher Bande, körperliches Unwohlsein und Schmerz beziehen. Je nach Persönlichkeit, psychosozialer Fertigkeit und soziokultureller Verankerung nimmt die emotionale Reaktion eines Krebspatienten eine unterschiedliche Gestalt an und variiert das Gelingen in der vielschichtigen Auseinandersetzung mit der Erkrankung. Trotz guter differenzieller Behandlungsmöglichkeiten und gesteigerter Chancen auf Heilung ist bei einer bedeutsamen Subgruppe von Patienten eine Konfrontation mit dem Sterben-müssen unabdingbar. Selbst Erfolg versprechende Therapien bedeuten einen oft langwierigen und mühevollen Krankheitsverlauf (► Abb. 57.8).

Die **Prävalenzraten** für depressive Störungen sind hoch und variieren in allgemeinen Übersichten zwischen 1,5 und 50% mit mittleren Werten von 22–29% (Raison u. Miller 2003). Die psychische Erkrankungswahrscheinlichkeit ist damit im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung auf das ca. 2- bis 4-fache angestiegen. Berücksichtigt man zusätzlich die Häufigkeiten von Anpassungsstörungen mit depressiver/ängstlicher Stimmung, Angst- und organisch bedingten psychischen Störungen, so ist klinisch festzuhalten, dass bei ca. der Hälfte der Krebspatienten im Laufe einer Tumorerkrankung psychiatrisch und/oder psychotherapeutisch behandlungsbedürftige seelische Störungen vorliegen (► Abb. 57.9). Hierbei ist allgemein zu beachten, dass zahlreiche Variable das Depressions- und Angstrisiko beeinflussen (Miller u. Massie 2006). In epidemiologischen Untersuchungen führen v. a. der Zeitpunkt der psychiatrischen Evaluation im Abstand zur Diagnoseeröffnung, das

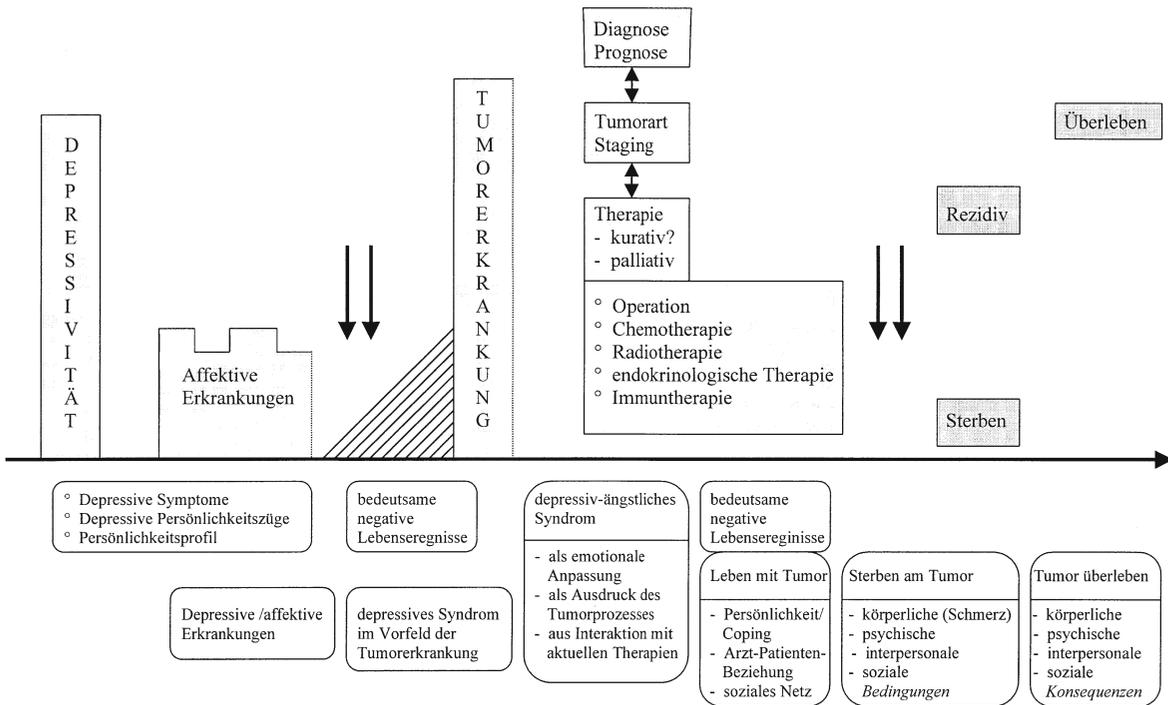


Abb. 57.8. Zusammenhang von Depression und Tumorerkrankung. (Nach Kapfhammer 1993 b)

jeweilige Krankheitsstadium (Akuterkrankung, Remission, Rezidiv, Terminalstadium), die Tumorart, die Chancen auf Behandelbarkeit und Heilung, die aktuellen Therapie-modalitäten, prävalente Symptome usw. zu stark streuenden Häufigkeitsangaben, die somit nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar sind.

### Schwierigkeiten in der Diagnosestellung depressiver Störungen

Ärzte und Pflegepersonen verkennen häufig das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen und auch behandelbaren Depression. Zum einen begnügen sie sich, in ihr lediglich eine »angemessene« emotionale Reaktionsweise angesichts einer oft tödlichen Bedrohung zu erblicken. Zum anderen herrscht nicht selten ein therapeutischer Nihilismus gegenüber der psychotherapeutischen und/oder psychopharmakologischen Beeinflussbarkeit dieser Affektstörungen und Verstimmungen vor.

Im Diagnoseprozess selbst können sich zusätzliche Probleme ergeben, wenn v. a. somatische Symptome wie z. B. Müdigkeit, Energieverlust, Antriebsschwäche oder Abnahme des Körpergewichts sowohl integraler Bestandteil einer depressiven Verstimmung als auch Ausdruck der Tumorerkrankung bzw. aktueller Therapien sein kann.

Entscheidendere Hinweise auf das Vorliegen einer depressiven Störung ergeben sich durch die sorgfältige Exploration kognitiver und affektiver Symptome wie z. B. Schuld-, Versagensgefühle, Interesseverlust, Bestrafungsüberzeugung, Entscheidungsambivalenz, Selbstwertverlust, Hoffnungslosigkeit und Suizidgedanken.

Dem klinisch tätigen Arzt können einige Indikatoren an die Hand gegeben werden, die es ihm erleichtern zu erkennen, welche Patienten mit einem erhöhten Risiko im Laufe einer Tumorerkrankung auch psychisch de-kompensieren können. Sie helfen ihm, bei diesen Patienten besonders sorgfältig nach depressiven Symptomen zu fragen. Unter den Kennzeichen sind v. a. eine psychi-

Normale emotionale Reaktionen auf Krebs	0 %
Belastungen von Tag zu Tag Krisen	
Anpassungsstörungen mit depressiver u./o. ängstlicher Stimmung	50 %
Major Depression	80 %
Delire	
Angststörungen	
Persönlichkeitsstörungen	
Andere psychotische Störungen	100 %

Abb. 57.9. Spektrum psychischer Störungen bei Tumorerkrankungen. (Nach Derogatis et al. 1983)

atrische Anamnese, ein labiles Selbstwerterleben, mangelhafte soziale Unterstützung, behandlungsbezogene Komplikationen oder Toxizitätszeichen (s. unten), der Schweregrad der körperlichen Symptome sowie persistierend ungelöste Besorgnisse z. B. im Körperbilderleben zu nennen (Harrison u. Maguire 1994).

In einer **Verlaufsperspektive** haben sich zahlreiche Studien mit der Frage beschäftigt, inwieweit Depressivität bzw. depressive Störungen einerseits ein späteres Risiko, an einem Tumor bzw. Karzinom zu erkranken, erhöht, inwieweit andererseits hierdurch der Krankheitsverlauf selbst beeinflusst wird. Eine kritische Sichtung der mittlerweile sehr zahlreichen kontrollierten Studien in der Literatur führt zu keinem einheitlichen Urteil. Sie verneint eher einen Zusammenhang im Hinblick auf ein späteres Tumorerkrankungsrisiko, sieht aber diskrete Assoziationen zum Krankheitsverlauf (Garssen 2004).

#### Depression und späteres somatisches Erkrankungsrisiko.

Epidemiologische Langzeitstudien belegen mehrheitlich, dass depressive Dispositionen oder Persönlichkeitsmerkmale bei körperlich gesunden Personen aus der Allgemeinbevölkerung keinen oder einen nur sehr geringen linearen Vorhersagewert für eine Krebserkrankung nach 10–20 Jahren besitzen (Croyle 1998). In kontrollierten Untersuchungen an Patienten mit affektiven Störungen lässt sich zwar ein erhöhtes Risiko für eine Reihe von kardiovaskulären, pulmonalen, atopischen und metabolischen Krankheiten, nicht aber für Karzinome belegen. Eine mögliche Ausnahme bildet die prospektive Studie von Penninx et al. (1998), der an 5000 älteren Personen für den Fall einer vorliegenden chronischen Depression in einer 6-Jahres-Periode eine signifikante Erhöhung der Hazard-Ratio auf 1,88 (95%iges Konfidenzintervall: 1,13–3,14) errechnete.

#### Negative Lebensereignisse, Depressivität und Tumorauslösung.

Die Life-event-Forschung verneint auch einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen gehäuften negativen Lebensereignissen, v. a. Verlusterlebnissen, einer hierdurch angestoßenen Depressivität und einer verstärkten Auftretenswahrscheinlichkeit von Tumorerkrankungen. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet die Studie von Lillberg et al. (2003) an ca. 11.000 Frauen, die eine statistisch signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos nach schweren psychosozialen Stressoren, wie z. B. Verlust des Lebenspartners durch Tod, fanden. Wenngleich Zusammenhänge zwischen Verlusten, depressiver Trauer und veränderten Immunreaktionen immer wieder nachgewiesen werden können, so ist die Bedeutung für die Auslösung einer Tumorerkrankung noch wenig verstanden (Holland u. Friedlander 2006).

#### Persönlichkeitstypus, Depressivität und Tumorprogression.

Ein Persönlichkeitstypus wird gehäuft unter Krebs-

patienten diskutiert. Er zeichnet sich durch eine hohe passive Kooperativität im Behandlungsverlauf, eine auffällige Orientiertheit an äußerlichen Normen, eine geringe Selbstbehauptung, v. a. aber eine ausgeprägte Tendenz zur Unterdrückung zentraler Gefühlsregungen, speziell von aggressiven Affekten aus. Ein gelegentlich gefundener Zusammenhang dieses Typus C mit einer schnelleren Tumorprogression muss nach neueren Ergebnissen aus prospektiven Studien wieder offen gehalten werden. Da mit dem Typus C aber wichtige andere Persönlichkeitscharakteristika wie innere Kontrollüberzeugung und Copingstil einhergehen, sind Auswirkungen auf die Verarbeitung des Krankheitsgeschehens und die Lebensqualität als sehr wahrscheinlich anzunehmen (Spiegel 1991). In einem systematischen Review des möglichen Einflusses von persönlichkeitsbezogenen und psychosozialen Variablen auf den Tumorverlauf stellte Garssen (2004) einen diskreten, aber statistisch gesicherten Zusammenhang von »Hoffnungslosigkeit« und »Gefühlsverdrängung« mit einer ungünstigen Prognose, von »Leugnung/Minimierungstendenz« mit einer günstigeren Prognose fest. Der Einfluss von negativen Life events (außer gravierenden Verlusterlebnissen), negativen Emotionszuständen, einer kämpferischen Einstellung (»fighting spirit«), einer stoischen/fatalistischen Akzeptanz, eines aktiven Copingverhaltens wie auch anderer Persönlichkeitsfaktoren, wie z. B. Kontrollüberzeugungen (»locus of control«), auf die Prognose wurde hingegen bei sorgfältiger Kontrolle konfundierender Variablen als minimal oder fehlend beurteilt.

Angesichts einer hohen biologischen Heterogenität der einzelnen Tumorerkrankungen, der jeweils speziellen Erkrankungssituationen der individuellen Patienten in ihren unverwechselbaren Lebensgeschichten und Persönlichkeiten, angesichts auch höchst variabler Behandlungsmodalitäten müssen einfache **ätiopathogenetische Modelle** für ein Verständnis der Depression und Angst bei Krebspatienten versagen. Im Rahmen eines multifaktoriellen Bedingungsmodells können lediglich einzelne Ebenen hinsichtlich möglicher risikohafter Einflüsse beleuchtet werden.

**Tumorart und Depressivität.** Einzelne Tumorarten lassen möglicherweise eine differenzielle Assoziation mit depressiven Störungen erkennen. Ein häufig zitiertes Beispiel ist das Pankreaskarzinom, das bei ca. 50% der betroffenen Patienten bereits Monate vor diagnostizierbaren somatischen Beschwerden mit klinisch relevanten depressiven Verstimmungen und Ängsten einhergeht (► Kap. 57.3.2; Passik u. Roth 1999; Boyd u. Riba 2007).

Primäre Gehirntumoren, v. a. bei einer linkstemporalen Lokalisierung, Tumoren aus Organen mit starker zerebraler Metastasierung wie Hypernephrom, Lungen- und Mammakarzinom sowie hormonproduzierende Tumoren der Hypophyse und Nebennierenrinde zeigen

ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von depressiven Störungen.

Als wichtige biologische Vermittlungsmechanismen werden u. a. tumorproduzierte Antigene mit Interaktionen an Neurotransmitterrezeptoren, ektope ACTH-Sekretion, sekundärer Hyperkortisolismus, Hyperkalzämien sowie eine Produktion von psychoaktiven Substanzen diskutiert (Rodin et al. 2005).

Immunologische Prozesse, v. a. vermehrt produzierte proinflammatorische Zytokine mit den bereits skizzierten Einflüssen auf das Depressionsrisiko scheinen eine wichtige, aber letztlich noch wenig verstandene Rolle im Zusammenhang von Tumorerkrankung und –verlauf einerseits und Depression andererseits zu spielen (Spiegel u. Giese-Davis 2003).

Während bei einigen Tumorarten vorrangig biologisch-inhärente Faktoren im Verlauf zu beachten sind, wirken andere Tumorarten wie z. B. Karzinome im Mund- und Rachenbereich, aber auch Kolon- und Genitalkarzinome, die häufig entstellende Operationen nach sich ziehen, in erster Linie durch negative Interferenzen mit unterschiedlichen psychosozialen Bereichen depressionsfördernd (Liang et al. 1990). Allerdings ist auch hierbei gegenüber einfachen, linearen Zusammenhangsvorstellungen Zurückhaltung angebracht, wie beispielsweise die einerseits gut nachvollziehbaren negativen psychologischen Konsequenzen von massiv das Körperbilderleben beeinträchtigenden Operationen bei HNO-Karzinomen, andererseits die häufig als Ursachen zugrunde liegende pathogenen Einflüsse von langjährigem Alkohol- und Nikotinabusus mit jeweils eigenständiger psychobiologischer Assoziation zur Depressivität veranschaulichen (Massie u. Greenberg 2005).

Unter empirischen Gesichtspunkten erscheint bedeutsam, aber pathophysiologisch klärungsbedürftig, dass der Einfluss von Depressionen auf die Gesamt mortalität im Verlauf in Abhängigkeit von der Tumorart bzw. dem Tumorort differenziell ist (Harzard-Ratio: Gastrointestinaltumoren 1,47; Lungenkarzinome 1,30; Mamma karzinome 1,27; Melanome 1,07; urogenitale Karzinome 0,93; Onitilo et al. 2006).

**Stadium der Tumorerkrankung und Depressivität.** Zur Beziehung von Depressivität und Krankheitsstadium lassen sich folgende Aspekte herausstellen: Die Schwere der Erkrankung, wie sie z. B. über den Karnofsky-Index gemessen werden kann, chronische Schmerzsyndrome, tumorbedingte Anorexie, Übelkeit und Erbrechen tragen signifikant zu einer Depressivität bei. Als Einzelvariable scheint Depressivität einen nur geringen Einfluss auf die quantitative Überlebenszeit auszuüben, wohl aber auf die Qualität in der individuell jeweils verbleibenden Lebensspanne. Wiederum müssen neben erlebnisreaktiven Aspekten auch die korrelierten pathophysiologischen Prozesse z. B. des neurobiologischen Zusammenhangs

von Schmerz und Depression berücksichtigt werden (► Kap. 57.3.2).

Wenngleich depressiv-ängstliche Verstimmungen im ersten Jahr nach einer Diagnosestellung in der Regel signifikant abnehmen, leidet ca. ein Drittel der Patienten auch nach dieser Zeit noch an psychiatrisch und psychotherapeutisch behandlungsbedürftigen Beschwerden. Selbst bei einer somatisch überwundenen Tumorerkrankung müssen die erlebnisreaktiven Konsequenzen, die Auswirkungen auf Partnerschaften, Sozialkontakte und berufliche Leistungsfähigkeit als mögliche Bedingungsfaktoren für depressive Störungen bedacht werden (Kapfhammer 1993 b). Mit der Schwere des Tumorleidens, aber auch mit der Progression in ein Terminalstadium steigen die Prävalenzzahlen in aller Regel noch zusätzlich an, verglichen mit jenen Ziffern, die in der Literatur als durchschnittliche Werte berichtet werden (Hewitt u. Rowland 2002).

#### Onkologische Therapiemodalitäten und Depressivität.

Unter einigen chemotherapeutischen Behandlungsregimen treten wahrscheinlich gehäuft depressive Störungen auf.

**! Erhöhte depressiogene Effekte werden für die Einzelsubstanzen Vincristin, Vinblastin, L-Asparaginase, Decarbazin, Procarbazin, Hexamethylamid sowie für die Kombination von Kortison, Medroxyprogesteronazetat und Aminogluthetimid diskutiert (Cull 1990). Eigenständige depressiogene Effekte müssen ferner bei einer Behandlung mit Glukokortikoiden, Interferon- $\alpha$  und einer Radiatio des Gehirns berücksichtigt werden (Lesko et al. 1993; Newport u. Nemeroff 1998; Raison u. Miller 2003).**

Psychopathologisch bedeutsam ist, dass die ausgelöste depressive Verstimmung häufig mit Einbußen in kognitiven Funktionen oder mit Symptomen eines Delirs einhergehen kann (McAllister et al. 2004). Neben diesen toxischen Effekten spielen aber auch andere assoziierte Variablen wie induzierte Übelkeit, Erbrechen und somatische Dysfunktionen, emotionale Reaktionen auf ein verändertes Körperbilderleben sowie Besonderheiten des psychosozialen Umfelds eine wichtige Rolle in der Auslösung pharmakogener depressiver Verstimmungen (Holand u. Friedlander 2006).

**Suizidalität und Tumorerkrankung.** In einer vertrauensvollen und sicheren Beziehung zum Arzt gelingt es einem Krebspatienten, auch offen über vorhandene suizidale Gedanken und Phantasien zu sprechen. Klinisch scheint diese mitgeteilte Suizidalität häufiger vorzukommen, als dies in nüchternen Forschungsinterviews eruiert werden kann. Vor allem die psychodynamische Bedeutung für die subjektive Gefühlskontrolle und die Aufrechterhaltung

von Autonomie des betroffenen Patienten ist hierbei zu beachten, ohne dass damit bereits eine ernsthafte Selbstgefährdung einhergehen muss. In der ärztlichen Führung von Krebspatienten können folgende Faktoren hilfreich zur Erkennung des Suizidrisikos sein:

- Krankheitsprogression,
- schlechte Prognose,
- unkontrollierte Schmerzsymptomatik,
- Depression und Hoffnungslosigkeit,
- Delir und Enthemmung,
- Kontrollverlust,
- vorbestehende Psychopathologie,
- frühere Suizidanamnese,
- Suizid in der Familie,
- umfassende Erschöpfung.

Das Suizidrisiko von Krebspatienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, bei Männern etwas höher als bei Frauen. Es betrifft alle Altersgruppen, v. a. aber über 50-Jährige und besonders auch jüngere Männer. Es ist im ersten Jahr nach Diagnosestellung am höchsten, nimmt dann signifikant wieder ab und gleicht sich nach wenigen Jahren dem allgemeinen Suizidrisiko an. Patienten ohne Behandlung, aber auch solche mit verstümmelnden operativen Eingriffen tragen ein erhöhtes Risi-

ko, ebenso Patienten, die nach vorausgegangener Remission überraschend ein Rezidiv erleiden. Von klinisch großer Bedeutsamkeit ist, dass mit der Progression einer Krebserkrankung zwar die Depressivität und die Ängstlichkeit an Häufigkeit und Intensität zunehmen, das Suizidrisiko aber nicht analog erhöht ist (Wolfersdorf 1993).

**!** **Klinisch bedenkenswert ist, dass die Hälfte aller Suizide im Rahmen einer Krebserkrankung (4,5% aller Suizide in Finnland) von Patienten verübt wurde, die sich entweder in Remission befanden oder überhaupt eine gute Prognose ihrer somatischen Erkrankung aufwiesen (Hietanen u. Lonnqvist 1991).**

Der Zusammenhang zu unerkannten oder therapeutisch nicht adäquat beantworteten psychischen Störungen, v. a. depressive und Angststörungen, scheint auf der Hand zu liegen.

**Angststörungen und Tumorerkrankung.** Angstanfälligkeit und depressives Risiko gehen bei Tumorerkrankungen Hand in Hand. Hierbei sind spezielle klinische, insbesondere therapiebezogene Aspekte neben zahlreichen organischen bzw. biologischen Aspekten zu beachten (s. Übersicht).

#### Angstauslösende Faktoren bei Tumorerkrankungen. (Nach Holland u. Friedlander 2006)

- Situationsbezogen
  - Diagnose »Krebs«, Prognosediskussion
  - Krisen in Behandlung und Krankheitsverlauf
  - Konflikte mit Familie und Behandlersteam
  - Antizipation einer bedrohlichen diagnostischen/therapeutischen Maßnahme
  - Warten auf diagnostische Resultate
  - Angst vor Rückfall nach abgeschlossener Therapie
- Krankheitsbezogen
  - Schlecht kontrollierter Schmerz
  - Abnorme metabolische Zustände:
    - Hypoxie, Lungenembolie, Sepsis, Fieber, Delir, Hypoglykämie, Blutung
    - Koronarverschluss, Herzversagen, Arrhythmie
  - Hormonsezernierende Tumoren:
    - Phäochromozytom, Schilddrüsen-Ca, Karzinoid, Parathyroidadenom
    - ACTH-produzierende Tumoren, Insulinom
  - Paraneoplastische Tumoren
- Therapiebezogen
  - Ängstigende oder schmerzvolle Prozeduren
  - Anxiogene Medikamente:
    - Kortikoide, Neuroleptika als Antiemetika, Thyroxine, Bronchodilatoren
    - $\beta$ -adrenerge Stimulanzien, Antihistaminika (paradoxe Reaktionen)
  - Allergische Reaktionen, Intoxikationen auf Medikamente
  - Entzugszustände (Opiate/Opioide, Benzodiazepine, Alkohol)
  - Konditionierte (antizipatorische) Angst, Übelkeit, Erbrechen bei Chemotherapie
- Exazerbation vorbestehender Angststörungen
  - Phobien (Nadel, Spritzen, Kalustrophobie)
  - Panikstörung, generalisierte Angststörung
  - PTSD (posttraumatische Belastungsstörung)
  - Zwangsstörung

## Evidenzbasierte Therapie

**Psychosoziale** und **psychotherapeutische** Ansätze können im Gesamtbehandlungsplan eines Krebspatienten mittlerweile eine unverzichtbare Rolle beanspruchen (Fawzy et al. 1998). Auf 4 empirisch erprobte Basiskomponenten in solchen Verfahren ist hinzuweisen:

- soziale Unterstützung gegen soziale Isolation,
- emotionaler Ausdruck v. a. starker negativer Affekte,
- kognitive Umstrukturierung ungünstiger Denkschemata in der Verarbeitung der Krebserkrankung sowie
- Training von Copingstrategien.

In der empirischen Bewertung der Effekte solcher Ansätze ist zu differenzieren nach Einflüssen auf den krankheitsbedingten allgemeinen emotionalen Disstress und auf die Fähigkeit, sich mit einer schwerwiegenden, bedrohlich erlebten und mit zahlreichen Beeinträchtigungen einhergehenden somatischen Krankheit umzugehen, dann spezifischer auf koexistente depressive und Angststörungen und schließlich auf die Überlebenszeit selbst. Trotz zunehmender Anzahl von Untersuchungen, wurden nicht alle Aspekte vergleichbar intensiv erforscht. Auch sind die Ergebnisse keineswegs einheitlich zu interpretieren.

In einer Übersicht der zahlreichen **psychosozialen Interventionsstudien** lässt sich zusammenfassen, dass sich in der großen Mehrzahl jener Ansätze, die wesentlich die oben skizzierten therapeutischen Basiskomponenten beinhalteten, wie auch bei den explizit kognitiv-behavioralen Psychotherapieverfahren relativ zuverlässig das Gesamtausmaß des krankheitsbedingten **emotionalen Distresses**, und damit assoziiert die erlebte **Schmerzintensität** und **Symptome von Angst und Depression** reduzieren ließen (Kash et al. 2006). Hierbei muss angemerkt werden, dass in den allermeisten dieser Studien keine Patienten eingeschlossen waren, die eine über standardisierte Diagnoseinstrumente diagnostizierte depressive oder Angststörung aufwiesen. Im Hinblick auf einen Einfluss dieser psychologischen Verfahren auf die Überlebenszeit gilt heute die feste Überzeugung, dass trotz gegenteiliger berichteter Studienergebnisse hierdurch **keine Verlängerung der Überlebenszeit** erzielt werden kann (Evans et al. 2005; Simon et al. 2006).

In einem systematischen Review konnten nur 4 kontrollierte psychosoziale bzw. psychotherapeutische Studien identifiziert werden, in der Patienten mit diagnostizierten depressiven Störungen inkludiert waren und die methodischen Qualitätsstandards genügten (Rodin et al. 2007). Zwei Studien (Mehrkomponentenansatz durch Krankenschwestern ausgeführt – Sharpe et al. 2004; edukatives Orientierungsprogramm McQuellon et al. 1998) belegten einen statistisch signifikanten Vorteil. Zwei weitere Studien (adjuvante psychologische Therapie – Greer et al. 1992; Gruppenpsychotherapie und Entspannungsübungen – Kissane et al. 2003) konnten keinen Unterschied zur Kontrollgruppe feststellen.

Hinsichtlich randomisierter, doppelblind- und plazebokontrollierter **psychopharmakologischer** Studien existieren derzeit 8 Untersuchungen und hinsichtlich randomisierter, doppelblind-, aber nicht plazebokontrollierter Studien mittels zweier Aktivsubstanzen 2 Berichte. Für **Mianserin** (Costa et al. 1985; van Heeringen u. Zivkov 1996), **Alprazolam** (Holland et al. 1991), **Fluoxetin** (Fisch et al. 2003) und **Paroxetin** (Morrow et al. 2003; Roscoe et al. 2005) konnte eine Überlegenheit gegenüber Plazebo festgehalten werden. In 2 weiteren Studien mit **Fluoxetin** (Razavi et al. 1996) bzw. mit **Paroxetin und Desipramin** (Musselman et al. 2006 b) bestand gegenüber Plazebo kein signifikanter Unterschied. In den beiden anderen Untersuchungen ohne Plazebogruppe konnten sowohl **Fluoxetin und Desipramin** (Holland et al. 1998) als auch **Paroxetin und Amitriptylin** (Pezzella et al. 2001) signifikante Reduktionen in den Depressionsscores erzielen. Die aktiven Vergleichssubstanzen erwiesen sich jeweils als gleich effektiv.

In einer **EbM-Gesamtbeurteilung** kann festgehalten werden, dass psychologische Verfahren das allgemeine Coping bei Krebserkrankungen positiv unterstützen und zu einer Reduktion des emotionalen Distresses beitragen können. Die vorliegende Datenbasis reicht nicht aus zu beurteilen, ob klinisch relevante depressive und/oder Angststörungen hierdurch entscheidend gebessert werden (Sheard u. Maguire 1999). Eine Empfehlung, solche Verfahren ohne Indikationsstellung einzusetzen, kann nicht gegeben werden.

Die empirischen Ergebnisse aus kontrollierten psychopharmakologischen Interventionen werden so interpretiert, dass sowohl Heterozyklika als auch SSRI Erfolg versprechende antidepressive Behandlungsmöglichkeiten darstellen, jedoch ein uneingeschränkter Einsatz bei leichten und milden Schweregraden nicht empfohlen wird (Kash et al. 2006; Rodin et al. 2007; Simon et al. 2006).

## Antidepressive Medikation – pragmatische Perspektive

Vor dem Beginn einer jeden antidepressiven Medikation bei Karzinomleiden sollten somatische Faktoren oder Medikamente mit spezifischer Wirkung als Auslöser der depressiven Störung erwogen werden. So ist speziell an Hirnmetastasen, Elektrolytverschiebungen, Ernährungsmängel, Nebenwirkungen einer Chemotherapie oder einer Radiatio zu denken.

! **Unter den onkologisch eingesetzten Pharmaka sind u. a. Vincristin, Vinblastin, L-Asparaginase, Dacarbazin, Procarbazin, Hexamethylamin, aber auch Interferon- $\alpha$  und v. a. Kortikosteroide mit einem bedeutsamen depressionsauslösenden Effekt assoziiert (Kapfhammer 2002).**

Der Einsatz eines bestimmten Antidepressivums kann sich an den Zielsymptomen des depressiven Syndroms orientieren. Entsprechend ihres **Nebenwirkungsspektrums** bewähren sich Amitriptylin, Doxepin oder Mirtazapin bei agitierten Patienten mit ausgeprägten Schlafstörungen, SSRI, SSNRI, Reboxetin, Nortriptylin oder Desipramin eher bei Zuständen, bei denen eine starke Sedierung unerwünscht ist.

Antidepressiva mit deutlich anticholinergischer Wirkung sollten vermieden werden, wenn eine chemo- oder radiotherapeutisch bedingte Stomatitis, eine verringerte Darmmotilität oder eine Blasenentleerungsstörung, beispielsweise nach einem operativen Eingriff, vorliegen. Metoclopramid, das häufig wegen seiner antiemetischen Wirkung eingesetzt wird, kann zu einer ausgeprägten Plasmaspiegelerhöhung der TZA führen.

SSRI und SSNRI werden zunehmend häufiger als die führenden Antidepressiva auch im onkologischen Behandlungssetting eingesetzt. Individuelle Interaktionsprofile sind zu beachten (■ Tab. 57.12 und 57.13). Initial nicht seltene Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen können bei Karzinompatienten ein spezielles Problem darstellen. Ondansetron kann diese serotonerg induzierten Symptome blockieren. Eine günstige Alternative stellt in diesem Zusammenhang das Mirtazapin dar, das nicht nur antiemetisch ist, sondern auch günstig auf die Schmerzwahrnehmung und die Körpergewichtsregulierung einwirkt (Theobald et al. 2002).

SSRI und SSNRI reduzieren auch bei nichtdepressiven Frauen die lästigen Symptome von Hot Flashes und Nachtschweiß, die nach einer Chemotherapie wegen Mammakarzinom oder nach Absetzen einer Hormonersatztherapie vorzeitig in die Menopause eingetreten sind, wirksam (Massie u. Greenberg 2005).

Psychostimulanzien besitzen im onkologischen Bereich einen wertvollen eigenständigen Stellenwert, wenn v. a. Symptome der Anergie und Müdigkeit bei einem depressiven Syndrom imponieren. Ihr rascher Wirkeintritt stellt einen besonderen Vorteil dar (Rozans et al. 2002).

Von **allgemeiner** klinischer Bedeutsamkeit kann sein, dass die meisten Antidepressiva auch als Suppositorien aufbereitbar sind. Eine antidepressive Medikation bei onkologischen Patienten wird die besonderen metabolischen Rahmenbedingungen zu berücksichtigen haben. In aller Regel sind niedrigere Dosierungen als sonst üblich erforderlich.

Bei Patienten ohne depressive Symptomatik sollten Antidepressiva nicht als Monotherapie zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden. Obgleich viele dieser Substanzen einen eigenständigen analgetischen Effekt besitzen (TZA, SSNRI, Mirtazapin >SSRI), stellen sie doch nur ein Adjuvans in der Schmerzbehandlung dar. Allerdings ist es durch ihre Anwendung möglich, andere Analgetika, z. B. Morphinpräparate, einzusparen.

In den letzten Jahren hat eine Kontroverse die Frage thematisiert, ob der Einsatz von Antidepressiva das Risiko eines Mammakarzinoms erhöhen könnte. Hinweise hierauf wurden in 2 Studien berichtet, die allerdings einer erheblichen methodischen Kritik unterzogen wurden (Cotterchio et al. 2000; Sharpe et al. 2002). Ein systematisches Review kam zu dem Urteil, dass keine epidemiologische Evidenz für eine Assoziation von Antidepressiva und Mammakarzinomrisiko besteht (Lawlor et al. 2003). In einem weiteren systematischen Review, das auch präklinische Daten analysierte, fand sich eine Assoziation des Einsatzes von Trizyklika sowohl zu einer Förderung als auch zu einer Unterdrückung eines Tumorwachstums (Sternbach 2003). Derzeit scheinen alle Experten in der Beurteilung einig zu sein, dass die Risiken einer Nichtbehandlung einer klinisch bedeutsamen Depression jenes zwar nicht völlig auszuschließende, aber wenig substanzial belegte Tumorrisiko durch Antidepressiva überwiegen (Kash et al. 2006).

## Literatur

- Adili F, Larijani B, Haghghatpanah M (2006) Diabetic patients: Psychological aspects. *Ann NY Acad Sci* 1084: 329–349
- Albert CM, Chae CU, Rexrode KM et al. (2005) Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 111: 480–487
- Ammon Cavanaugh S von (1984) Diagnosing depression in the hospitalized patient with chronic medical illness. *J Clin Psychiatry* 45: 13–16
- Ammon Cavanaugh S von (1995) Depression in the medically ill. *Critical issues in diagnostic assessment. Psychosomatics* 36: 48–59
- Andersen J, Aabro E, Gulmann N et al. (1980) Antidepressive treatment in Parkinson's disease: A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurologica Scand* 62: 210–219
- Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L (1994) Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 25: 1099–1104
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ (2001) The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 24: 1069–1078
- Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE (2005) Behavioral neurology of movement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Antonini A, Tesi S, Zecchinelli A et al. (2006) Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: Effect on quality of life. *Mov Disord* 21: 1119–1122
- Arolt V, Fein A, Driessen M et al. (1998) Depression and social functioning in general hospital in-patients. *J Psychosom Res* 45: 117–126
- Aronoff G, Bergstrom R, Pottratz S et al. (1984) Fluoxetine kinetics and protein binding in normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 36: 138–144
- Astrom M (1996) Generalized anxiety disorder in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 27: 270–275
- Åström M, Adolfsson R, Asplund K (1993) Major depression in stroke patients: A 3-year longitudinal study. *Stroke* 24: 976–982
- Auslander GK, Buchs A (2002) Evaluating and activity intervention with hemodialysis patients in Israel. *Soc Work Health Care* 35: 407–423

- Avila A, Cardona X, Martin Baranera M et al. (2003) Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 23: 509–513
- Aydin IO, Ulusahin A (2001) Depression, anxiety comorbidity, and disability in tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease patients: Applicability of GHQ-12. *Gen Hosp Psychiatry* 23: 77–83
- Azaz-Livshits TL, Danenberg HD (1997) Tachycardia, orthostatic hypotension and profound weakness due to concomitant use of fluoxetine and nifedipine. *Pharmacopsychiatry* 30: 274–275
- Ballard N, Robley L, Barrett D et al. (2006) Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 15: 86–94
- Bankier B, Januzzi JL, Littman AB (2004) The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 66: 645–650
- Barone P, Scarzella L, Marconi R et al. (2006) Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 253: 601–607
- Barrowclough C, King P, Colville J et al. (2001) A randomized trial of the effectiveness of cognitive-behavioral therapy and supportive counselling for anxiety symptoms in older adults. *J Consult Clin Psychol* 69: 756–762
- Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW (2005) Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 62: 903–910
- Beckson M, Cummings JL (1992) Neuropsychiatric aspects of stroke. *Int J Psychiatry Med* 21: 1–15
- Belles K, Stoudemire A (1998) Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 39: S2–S19
- Berg D, Supprian T, Hofmann E et al. (1999) Depression in Parkinson's disease: Brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 246: 1186–1193
- Bergstrom R, Beasley C, Levy N et al. (1993) The effect of renal and hepatic disease on the pharmacokinetics, renal tolerance, and risk-benefit profile of fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 261–266
- Berrios GE, Quemada JI (1990) Depressive illness in multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 156: 10–16
- Beutel M, Weiner H (1993) Trauer und Depression nach einem Objektverlust. *Forum Psychoanal* 9: 224–239
- Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M (2004) Lesion location and poststroke depression systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke* 35: 794–802
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE (2001) Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence. *J Neuroendocrinol* 13: 1009–1023
- Bogousslavsky J (2003) William Feinberg lecture 2002: Emotions, mood, and behaviour after stroke. *Stroke* 34: 1046–1050
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R (2003) Pain in the brain: Are hormones to blame? *Trends Endocrinol Metab* 14: 20–27
- Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B et al. (1997) Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med* 27: 71–80
- Bondy B (2003) Common genetic risk factors for psychiatric and somatic disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 5: 129–138
- Borson S, McDonald G, Gayle T et al. (1992) Improvement in mood, physical symptoms, and functions with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 33: 190–201
- Borson S, Claypoole K, McDonald GJ (1998) Depression and chronic obstructive pulmonary disease: Treatment trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 3: 115–130
- Boscarino JA (2004) Posttraumatic stress disorder and physical illness results from clinical and epidemiologic studies. *Ann NY Acad Sci* 1032: 141–153
- Bostwick JM, Levenson JL (2005) Suicidality. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishers, Washington/DC London, pp 219–234
- Bouckoms A, Hackett TP (1991) The pain patient: Evaluation and treatment. In: Cassem N (ed) *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*, 3rd edn. Mosby Year Book, St. Louis, pp 39–68
- Bourgeois JA, Hilty DM, Chang CH et al. (2004) Poststroke neuropsychiatric illness: An integrated approach to diagnosis and management. *Curr Treat Opt Neurology* 6: 403–420
- Boyd AD, Riba M (2007) Depression and pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 5: 113–116
- Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H et al. (2000) depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA* 284: 2907–2911
- Briant RH, Diamond BI (1973) Interaction between clonidine and desipramine in man. *Br Med J* 1: 522–523
- Brooks DJ, Doder M (2001) Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 14: 465–470
- Brown JH, Paraskevas F (1982) Cancer and depression: Cancer presenting with depressive illness: An autoimmune disease? *Br J Psychiatry* 141: 227–232
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM et al. (1988) Depression and disability in Parkinson's disease. *Psychol Med* 18: 49–55
- Brown TM, Stoudemire A, Fogel BS, Moran MG (2000) Psychopharmacology in the medical patient. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds) *Psychiatric care of the medical patient*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp 329–372
- Brown KW, Levy AR, Rosberger Z, Edgar L (2003) Psychological Distress and cancer survival: A follow-up 10 years after diagnosis. *Psychosom Med* 65: 636–643
- Brown ES, Varghese FP, McEwen BS (2004) Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 55: 1–9
- Bruggemann L, Annoni JM, Staub F et al. (2006) Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke. *Neurology* 66: 513–516
- Bukberg J, Penman D, Holland JS (1984) Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 46: 199–212
- Burgess A, Kunik ME, Stanley MA (2005) Chronic obstructive pulmonary disease: Assessing and treating psychological issues in patients with COPD. *Geriatrics* 60: 18–21
- Burn DJ (2002) Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 17: 445–454
- Callies AL, Popkin MK (1987) Antidepressant treatment in medical-surgical inpatients by nonpsychiatric physicians. *Arch Gen Psychiatry* 44: 157–160
- Campbell LC, Clauw DJ, Keefe FJ (2003) Persistent pain and depression: A biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry* 54: 399–409
- Capuron L, Miller AH (2004) Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 56: 819–824
- Carlsson L, Abrahamsson C, Andersson B et al. (1993) Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: Importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarisations. *Cardiovasc Res* 27: 2186–2193
- Carney C (1998) Diabetes mellitus and major depressive disorder: An overview of prevalence, complications, and treatment. *Depress Anxiety* 7: 149–157
- Carney C (1999) Endocrine disorders. In: Robinson RG, Yates WR (eds) *Psychiatric treatment of the medically ill*. Marcel Dekker, New York Basel, pp 155–180
- Carney RM, Freedland KE, Lustman PJ et al (1994) Depression and coronary disease in diabetic patients: A 10-year follow-up. *Psychosom Med* 56: 149
- Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS (2002) Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 53: 897–902

- Carney RM, Freedland KE (2006) The management of depression in patients with coronary heart disease. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 109–124
- Caron A, Weissman MM (2006) Interpersonal psychotherapy in the treatment of depression in medical patients. *Prim Psychiatry* 13: 43–50
- Carson AJ, MacHale S, Allen K et al. (2000) Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet* 356: 122–126
- Cassem EH (1990) Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatr Clin North Am* 13: 597–612
- Cassem EH (1995) Depressive disorders in the medically ill. *Psychosomatics* 36: 2–10
- CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) Investigators (1989) Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction: Preliminary report. *N Engl J Med* 321: 406–412
- Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A et al. (2000) Paroxetine in Parkinson's disease: Effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 55: 1216–1218
- Chochinov HM, Wilson KG, Enns M et al. (1994) Prevalence of depression in the terminally ill: Effects of diagnostic criteria and symptom threshold judgements. *Am J Psychiatry* 4: 537–540
- Chrischilles EA, Rubenstein LM, Voelker MD et al. (2002) Linking clinical variables to health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8: 199–209
- Christensen AJ, Moran PJ, Wiebe JS et al. (2002) Effect of a behavioural self-regulation intervention on patient adherence in hemodialysis. *Health Psychol* 21: 393–397
- Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S et al. (2003) Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10: 59–65
- Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE (2000) Depression and diabetes: Impact of depressive symptoms on adherence, functions, and costs. *Arch Intern Med* 1160: 3278–3285
- Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB (2003) The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 25: 246–252
- Ciechanowski P, Russo J, Katon W et al. (2006) Where is the patient? The association of psychosocial factors and missed primary care appointments in patients with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 28: 9–17
- Clark DC, von Ammon Cavanaugh S, Gibbons RD (1983) The core symptoms of depression in medical and psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 171: 705–713
- Clark DA, Cook A, Snow D (1998) Depressive symptom differences in hospitalized, medically ill, depressed psychiatric inpatients and nonmedical controls. *J Abnorm Psychol* 107: 38–48
- Clarke DM, Kissane DW (2002) Demoralisation: Its phenomenology and importance. *Aust NZ J Psychiatry* 36: 733–742
- Clarke DM, McKenzie DP, Marshall RJ, Smith GC (1994) The construction of a brief casefinding instrument for depression in the physically ill. *Integrat Psychiatry* 10: 117–123
- Clarke DM, Mackinnon AJ, Smith GC et al. (2000) Dimensions of psychopathology in the medically ill: A latent trait analysis. *Psychosomatics* 41: 418–425
- Clarke DM, Smith GC, Dowe DL, McKenzie DP (2003) An empirically-derived taxonomy of common distress syndromes in the medically ill. *J Psychosom Res* 54: 323–330
- Clarke DM, Cook KE, Coleman KJ, Smith GC (2006) A qualitative examination of the experience of depression in hospitalized medically ill patients. *Psychopathology* 39: 303–312
- Clayton PJ, Lewis CE (1981) The significance of secondary depression. *J Affect Disord* 3: 25–35
- Cleare AJ (2006) Mood disorders in the general hospital setting. *Psychiatry* 5: 134–137
- Coffman K, Levenson JL (2005) Lung disease. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 445–464
- Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, Levy NB (2004) Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics* 45: 34–48
- Cohen LM, Levy NB, Tessier EG, Germain MJ (2005) Renal Disease. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 483–493
- Cohen-Cole SA, Stoudemire A (1987) Major depression and physical illness. Special considerations in diagnosis and biologic treatment. *Psychiatr Clin North Am* 10: 1–17
- Cole MG, Bellavance F (1997) Depression in elderly medical inpatients: A meta-analysis of outcomes. *Can Med Assoc* 157: 1055–1060
- Colgan SM, Faragher EB, Whorwell PJ (1988) Controlled trial of hypnotherapy in relapse prevention of duodenal ulceration. *Lancet* 1: 1299–1300
- Combes A, Peytavin G, Theron D (2001) Conduction disturbances associated with venlafaxine. *Ann Intern Med* 134: 166–167
- Cooke L, Wardle (2006) Depression and obesity. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 238–261
- Costa D, Mogos I, Toma T (1985) Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand* 72 (Suppl 329): 85–92
- Cotter G, Milo-Cotter O, Rubinstein D, Shemesh E (2006) Posttraumatic stress disorder: A missed link between psychiatric and cardiovascular morbidity? *CNS Spectr* 11: 129–136
- Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G et al (2000) Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 151: 951–957
- Couhlan JI, Schulberg HC, Block MR, Zettler-Segal M (1988) Symptom patterns of depression in ambulatory medical and psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 176: 284–288
- Cozza K, Armstrong S, Oesterheld JR (2003) Concise guide to drug interaction. Principles for medical practice: Cytochrome P450s, UGTs, P-Glycoproteins, 2nd edn. American Psychiatric Publishing, Washington/DC
- Craske MG, Waters AM (2005) Panic disorder, phobias, and generalized anxiety disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 1: 197–225
- Craven JL, Rodin GM, Johnson L, Kennedy SH (1987) The diagnosis of major depression in renal dialysis patients. *Psychosom Med* 49: 482–492
- Creed F (1997) Assessing depression in the context of physical illness. In: Robertson MM, Katona CLE (eds) *Depression and physical illness*. Wiley & Sons, Chichester, pp 3–19
- Creed F (2006) Gastrointestinal disease. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds) *Psychosomatic medicine*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 145–156
- Creed F, Olden KW (2005) Gastrointestinal disorders. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 465–481
- Creed F, Dickens C (2006) Depression in the medically ill. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 3–18
- Creed F, Morgan R, Fiddler M et al. (2002) Depression and anxiety impair health-related quality of life and are associated with increased costs in general medical inpatients. *Psychosomatics* 43: 302–309
- Crone CC, Gabriel GM, DiMartini A (2006) An overview of psychiatric issues in liver disease for the consultation-liaison psychiatrist. *Psychosomatics* 47: 188–205
- Croyle RT (1998) Depression as a risk factor for cancer: Renewing a debate on the psychobiology of disease. *J Natl Cancer Inst* 90: 1856–1857

- Cull A (1990) Invited review: Psychological aspects of cancer and chemotherapy. *J Psychosom Res* 34:129–140
- Cummings JL (1992) Depression and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 149: 443–454
- Dalton SO, 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 Intern Med* 163: 59–64
- De Groot M, Anderson R, Freedland KE et al. (2001) Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosom Med* 63: 619–630
- De Jonge P, Kempen GJM, Sanderman R et al. (2006) Depressive symptoms in elderly patients after a somatic illness event. *Psychosomatics* 47: 33–42
- Derogatis LR, Wise TN (eds) (1989) *Anxiety and depressive disorders in the medical patient*. American Psychiatric Press, Washington/DC
- Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J et al. (1983) The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 249: 751–757
- Deshpande SN, Sundaram KR, Wig NN (1989) Psychiatric disorders among medical inpatients in an Indian hospital. *Br J Psychiatry* 154: 504–509
- DeVane CL, Markowitz JS (2000) Avoiding psychotropic drug interactions in the cardiovascular patient. *Bull Menninger Clin* 64: 49–59
- Dew MA, Ragi MV, Nimorwicz P (1990) Infection with human immunodeficiency virus and vulnerability to psychiatric distress. *Arch Gen Psychiatry* 47: 737–744
- Dickens CM, McGowan L, Percival C et al. (2004) Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 90: 518–522
- Dietch J (1981) Diagnosis of organic anxiety. *Psychosomatics* 22: 661–665
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2001) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 160: 2101–2107
- Dobkin RD, Allen LA, Menza M (2006) A cognitive-behavioral treatment package for depression in Parkinson's disease. *Psychosomatics* 47: 259–263
- Doerfler LA, Paraskos JA (2004) Anxiety, posttraumatic stress disorder, and depression in patients with coronary heart disease: A practical review for cardiac rehabilitation professionals. *J Cardiopulm Rehabil* 24: 414–421
- Doerfler LA, Paraskos JA (2005) Post-traumatic stress disorder in patients with coronary artery disease: Screening and management implications. *Can J Cardiol* 21: 689–697
- Doerfler LA, Paraskos JA, Piniarski L (2005) Relationship of quality of life and perceived control with posttraumatic stress disorder symptoms 3 to 6 months after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 25: 166–172
- Drayer RA, Piraino B, Reynolds CF et al. (2006) Characteristics of depression in hemodialysis patients: Symptoms, quality of life and mortality risk. *Gen Hosp Psychiatry* 28: 306–312
- Drossman DA, Thompson WG (1992) The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 116: 1009–1016
- Druss BG, Rosenheck RA, Sledge WH (2000) Health and disability costs of depressive illness in a major US corporation. *Am J Psychiatry* 157: 1274–1278
- Duelli R, Kuschinsky W (2001) Brain glucose transporters: Relationship to local energy demand. *News Physiol Sci* 16: 71–76
- Eaton WW (2006) The consequences of psychopathology in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. In: Eaton WW (ed) *Medical and psychiatric comorbidity over the course of life*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 21–36
- Eaton WW, Armenian HK, Gallo JJ et al. (1996) Depression and risk for onset of type II diabetes: A prospective, population-based study. *Diabetes Care* 19: 1097–1102
- Eckert A, Reiff J, Müller WE (1998) Arzneimittelinteraktionen mit Antidepressiva. Vorteile des spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram. *Psychopharmakotherapie* 5: 8–18
- Ehrentraut S, Rothenhäusler HB, Gerber A et al. (2000) Akutes Leberversagen unter Nefazodon-Therapie? *Nervenarzt* 73: 686–689
- Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF et al. (2006) Depressive symptom profile in Parkinson's disease: A comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 21: 252–258
- Elenkov IJ (2004) Glucocorticoids and the TH1/TH2 balance. *Ann NY Acad Sci* 1024: 138–146
- Engel GL (1967) A psychological setting of somatic disease: The giving up-given up complex. *Proc Royal Soc Med* 60: 553–555
- Epstein SA, Hicks D (2005) *Anxiety disorders*. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 251–270
- Evans M, Hammond M, Wilson K et al. (1997) Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 12: 817–824
- Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. (2005) Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 58: 175–189
- Faller H (2004) *Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen. Krankheitsmodelle und Therapiepraxis – störungsspezifisch und schulenübergreifend*. Thieme, Stuttgart
- Fava GA (1994) Affective disorders and endocrine disease. New insights from psychosomatic studies. *Psychosomatics* 35: 341–353
- Fava GA, Molnar G (1987) Criteria for diagnosing depression in the setting of medical disease. *Psychother Psychosom* 48: 21–25
- Fava GA, Sonino N (1996) Depression associated with medical illness. *CNS Drugs* 5:175–189
- Fava GA, Trombini G, Barbara L et al. (1985) Depression and gastrointestinal illness: The joint use of biological and clinical criteria. *Am J Gastroenterol*. 80: 195–199
- Fava GA, Sonino N, Wise TN (1988) Management of depression in medical patients. *Psychother Psychosom* 49: 81–102
- Fava GA, Freyberger HJ, Bech P et al. (1995) Diagnostic criteria for use in psychosomatic research. *Psychother Psychosom* 63: 1–8
- Fawzy FI, Fawzy NW, Canada AL (1998) Psychosocial treatment of cancer: An update. *Curr Opin Psychiatry* 11: 601–605
- Fedoroff JP, Starkstein SE, Parikh RM et al. (1991) Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke? *Am J Psychiatry* 148: 1172–1176
- Feighner JP (1995) Cardiovascular safety in depressed patients: Focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 56: 574–579
- Feldman E, Mayou R, Hawton K et al. (1987) Psychiatric disorder in medical inpatients. *QJM* 63: 405–412
- Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J et al (2003) Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: A double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 21: 1937–1943
- Fisher L, Chesla CA, Mullan JT et al. (2001) Contributors to depression in Latino and European-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1751–1757
- Fogel BS (1990) Major depression versus organic mood disorder: A questionable distinction. *J Clin Psychiatry* 51: 53–56
- Folkma S, Greer S (2000) Promoting psychological well-being in the face of serious illness: When theory, research and practice inform each other. *Psychooncology* 9: 11–19
- Folstein SE, Abbott MH, Chase GA et al. (1983) Huntington's disease in a case series and in a family. *Psychol Med* 13: 537–542
- Ford MF (1986) Treatment of depression in Huntington's disease with monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry* 149: 654–666

- Frank JD (1974) Psychotherapy: The restoration of morale. *Am J Psychiatry* 131: 271–274
- Frank RG, Beck NC, Parker JC et al. (1988) Depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 15: 920–925
- Frasure-Smith N (1991) In-hospital symptoms of psychological stress as predictors of long-term outcome after acute myocardial infarction in men. *Am J Cardiol* 67: 121–127
- Frasure-Smith N, Lesperance F (2006) Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Can J Psychiatry* 51: 730–737
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M (1993) Depression following myocardial infarction, impact on 6-month survival. *JAMA* 270: 1819–1825
- Frasure-Smith N, Koszycki D, Swenson JR et al. (2006) Design and rationale for a randomized, controlled trial of interpersonal psychotherapy and citalopram for depression in coronary artery disease (CREATE). *Psychosom Med* 68: 87–93
- Freedland KE, Carney RM, Lustman PJ et al. (1992) Major depression in coronary artery disease patients with vs. without prior history of depression. *Psychosom Med* 54: 416–421
- Fregni F, Ono CR, Santos CM et al. (2006) Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology* 66: 1629–1637
- Frey R, Schreiner D, Stimpfl T et al. (2000) Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991–1997: The favourable consequences of the increasing use of SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 133–142
- Frühwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U (2003) Early fluoxetine treatment of poststroke depression. A three-month double-blind, placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurology* 250: 1432–1459
- Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S (2001) Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 258–261
- Gander ML, Kanel R von (2006) Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: Frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 165–172
- Garssen B (2004) Psychological factors and cancer development: Evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev* 24: 315–338
- George CF, Bayliff CD (2003) Management of insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 63: 379–387
- Gill D, Hatcher S (2000) Antidepressants for depression in medically ill. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD001312
- Gillespie CF, Nemeroff CB (2005) Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 67 (Suppl 1): S26–S28
- Glassman AH (2005) Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? *Arch Gen Psychiatry* 62: 711–712
- Glassman AH, Shapiro PA (1998) Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 155: 4–11
- Glassman AH, Rodriguez AI, Shapiro PA (1998) The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 10): 16–21
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 288: 701–709
- Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE (2002) Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 22: 40–46
- Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA (2002) An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 63: 194–198
- Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM (2005) Depression and anxiety in patients with hepatitis C: Prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 27: 431–438
- Goodnick PJ (1997) Diabetes mellitus and depression: Issues in theory and treatment. *Psychiatr Annals* 27: 353–359
- Goodnick PJ (2001) Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 13: 31–41
- Goodwin RD, Stein MB (2003) Peptic ulcer disease and neuroticism in the United States adult population. *Psychother Psychosom* 72: 10–15
- Goodwin R, Jacobi F, Thefeld W (2003 a) Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1125–1130
- Goodwin R, Marusic A, Hoven C (2003 b) Suicide attempts in the United States: The role of physical illness. *Soc Sci Med* 56: 1783–1788
- Gore-Felton C, Spiegel D (2000) Group psychotherapy for medically ill patients. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds) *Psychiatric care of the medical patient*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp 41–49
- Grade C, Redford B, Chrostowski J et al. (1998) Methylphenidate in early poststroke recovery: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehab* 79: 1047–1050
- Grawe K (1998) *Psychologische Therapie*. Hogrefe, Göttingen
- Greer S (1994) Psycho-oncology: Its aims, achievements, and future tasks. *Psychooncology* 3: 87–101
- Greer S, Moorey S, Baruch JD et al (1992) Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: A prospective randomised trial. *BMJ* 304: 675–680
- Gröchenig HP (2001) Interaktionspotential der Statine. *J Kardiol* 8: 306–311
- Guo Y, Musselman DL, Manatunga A et al. (2006) The diagnosis of major depression in patients with cancer: A comparative approach. *Psychosomatics* 47: 376–384
- Guthrie E (1996) Emotional disorders in chronic illness: Psychotherapeutic interventions. *Br J Psychiatry* 168: 265–273
- Hackett ML, Anderson CS, House AO (2004) Interventions for treating depression after stroke (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003437
- Harris E, Barraclough B (1994) Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine* 73: 281–296
- Harrison J, Maguire P (1994) Predictors of psychiatric morbidity in cancer patients. *Br J Psychiatry* 165: 593–598
- Härter MC, Conway KP, Merikangas KR (2003) Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253: 313–320
- Henderson R, Kurlan R, Kersun JM, Como P (1992) Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4: 257–264
- Hener T, Weisenberg M, Har-Even D (1996) Supportive versus cognitive-behavioral intervention programs in achieving adjustment to home peritoneal kidney dialysis. *J Consult Clin Psychol* 64: 731–741
- Herrmann C (1997) International experiences with the hospital anxiety and depression scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42: 17–41
- Hewitt M, Rowland JH (2002) Mental health service use among adult cancer survivors: Analyses of the national health interview survey. *J Clin Oncol* 20: 4581–4590
- Hibbard MR, Grober SE, Gordon WA et al. (1990) Modification of cognitive psychotherapy for the treatment of poststroke depression. *Behav Ther* 13: 15–17
- Hicks DW, Haniya R (2005) Facilitating treatment of anxiety disorders in patients with comorbid medical illness. *Curr Psychiatr Rep* 7: 228–235
- Hicks DW, Raza H (2005) Facilitating treatment of anxiety disorders in patients with comorbid medical illness. *Curr Psychiatry Rep* 7: 228–235
- Hietanen P, Lonnqvist J (1991) Cancer and suicide. *Ann Oncol* 2: 19–23
- Hinrichsen GA, Liebermann JA, Pollack S et al. (1989) Depression in hemodialysis patients. *Psychosomatics* 30: 284–289

- Holland JC, Friedlander MM (2006) Oncology. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds) *Psychosomatic medicine*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 121–144
- Holland JC, Hughes A, Korzan AH et al. (1986) Comparative psychological disturbance in patients with pancreatic and gastric cancer. *Am J Psychiatry* 143: 982–986
- Holland JC, Morrow GR, Schmale A et al. (1991) A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. *J Clin Oncol* 9: 1004–1011
- Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH et al. (1998) A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 7: 291–300
- Holliday SM, Benfield P (1995) Venlafaxine – a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 49: 280–294
- Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G et al. (1998) Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 39: 416–421
- Horowitz MJ (1976) *Stress response syndromes*. Jason Aronson, New York
- Horowitz MJ, Siegel B, Hoken A et al. (1997) Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *Am J Psychiatry* 154: 904–910
- Huffman J, Stern T, Januzzi J (2004) The psychiatric management of patients with cardiac disease. In: Stern T, Fricchione G, Cassem N (eds) *Massachusetts General Hospital handbook of general hospital psychiatry*, 5th edn. Mosby, Philadelphia/PA, pp 547–569
- Ibanez M, Aguilar JJ, Maderal MA et al. (2001) Sexuality in chronic respiratory failure: Coincidences and divergences between patient and primary caregiver. *Respir Med* 95: 975–979
- Jacobson AM, Rand LI, Hauser ST (1985) Psychologic stress and glycaemic control: A comparison of patients with and without proliferative diabetic retinopathy. *Psychosom Med* 47: 372–381
- Jacobson AM, Samson JA, Weinger K, Ryan CM (2002) Diabetes, the brain, and behavior: Is there a biological mechanism underlying the association between diabetes and depression? *Int Rev Neurobiol* 51: 455–479
- James SP, Mendelson WB (2004) The use of trazodone as a hypnotic: A critical review. *J Clin Psychiatry* 65: 752–755
- Jiang W, Davidson J (2005) Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 150: 871–881
- Johnson P, St John W, Moyle W (2006) Long-term mechanical ventilation in a critical care unit: Existing in an unevaryday world. *J Adv Nurs* 53: 551–558
- Jones JM, Lawson ML, Daneman D et al. (2000) Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: Cross sectional study. *BMJ* 320: 1563–1566
- Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein SE (2003) Mortality and poststroke depression: A placebo controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 160: 1823–1829
- Joynt KE, O'Connor CM (2005) Lessons from SADHART, ENRICH, and other trials. *Psychosom Med* 67 (Suppl 1): S63–S66
- Kapfhammer HP (1993 a) Nieren- und leberinsuffiziente Patienten – ein therapeutisches Problem. In: Möller HJ, Przuntek H (Hrsg) *Therapie im Grenzgebiet von Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 75–92
- Kapfhammer HP (1993 b) Epidemiologie der Depression im Rahmen von Tumorerkrankungen. In: Staab HJ, Ludwig M (Hrsg) *Depression bei Tumorpatienten*. Thieme, Stuttgart, S 29–41
- Kapfhammer HP (2001) Begleitdepression bei körperlichen Krankheiten: Epidemiologie und Diagnostik. *Jatros Neurologie/Psychiatrie (Sonderpublikation)*: 6–17
- Kapfhammer HP (2002) Organisch depressive Störungen: Koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Krebs. In: Laux G (Hrsg) *Depression 2000*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 65–86
- Kapfhammer HP (2004) Alkoholismus und Depression in der Konsultations-Liaison-Psychiatrie. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 5: 30–36
- Kapfhammer HP (2006 a) Klinische Grundlagen zur Therapie mit Benzodiazepinen. In: Möller HJ (Hrsg) *Therapie psychischer Erkrankungen*, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, S 692–718
- Kapfhammer HP (2006 b) Psychopharmakologische Behandlung von ängstlich-depressiven Syndromen im Kontext somatischer Erkrankungen. In: Möller HJ (Hrsg) *Therapie psychischer Erkrankungen*, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, S 1182–1208
- Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T et al. (2004) Post-traumatic stress disorder in long-term survivors of ARDS: Results of a psychiatric follow-up study and psychological tests. *Am J Psychiatry* 161: 45–52
- Karhova M, Treichel U, Malago M et al. (2000) Interaction of Hypericum perforatum (St. John's wort) with ciclosporin. A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol* 33: 853–855
- Kash KM, Mago R, Duffany S, Kunkel EJS (2006) Psycho-oncology: Review and update. *Curr Psychiatr Rep* 8: 246–252
- Kasper S, Möller HJ (2003) *Psychopharmakotherapie: Klinisch-empirische Grundlagen*. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie und Psychotherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York S 565–609
- Kassel JD, Hankin BL (2006) Smoking and depression. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 321–347
- Kathol RG, Wenzel RP (1992) Natural history of symptoms of depression and anxiety during inpatient treatment on general medicine wards. *J Gen Int Med* 7: 287–293
- Kathol RG, Turner R, Delahunt J (1986) Depression and anxiety associated with hyperthyroidism: Response to antithyroid therapy. *Psychosomatics* 27: 501–505
- Kathol RG, Mulgi A, Williams J et al. (1990) Diagnosis of major depression in cancer patients according to four steps of criteria. *Am J Psychiatry* 1021–1024
- Katon W, Sullivan DM (1990) Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl 6): 3–11
- Katon W, Ciechanowski P (2002) Impact of major depression on chronic medical illness. *J Psychosom Res* 53: 859–863
- Katon WJ, Unutzer J, Fasn MY et al. (2006) Cost-effectiveness and net benefit of enhanced treatment of depression for older adults with diabetes and depression. *Diabetes Care* 29: 265–270
- Katona C, Bercoff E, Chiu E et al. (1999) Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: A double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 55: 203–213
- Kaufman DM, Smuckler DJ (2006) Parkinson's disease. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds) *Psychosomatic medicine*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 214–222
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. (2003) The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). 289: 3095–3105
- Khawaja IS, Feinstein RE (2003) Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other novel antidepressants. *Heart Dis* 5: 153–160
- Kim SE, Choi JY, Choe YS et al. (2003) Serotonin transporters in the midbrain of Parkinson's disease patients: A study with 123I-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med* 44: 870–879
- Kimmel PL, Peterson RA (2005) Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: Tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin Dial* 18: 91–97
- Kimmel PL, Thamer M, Richard CM et al. (1998) Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 105: 214–221
- Kimura M, Robinson RG, Kosier JT (2000) Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: A double-blind treatment trial. *Stroke* 31: 1482–1486

- Kirchheiner J, Ufer M, Walter EC et al. (2004) Effects of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics of R- and S-phenprocoumon in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 14: 19–26
- Kissane DW, Bloch S, Smith GC et al. (2003) Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: A randomised controlled trial. *Psychooncology* 12: 532–546
- Klein DF (1993) False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50: 306–317
- Klerman GL (1981) Depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 4: 301–317
- Klötze F, Garrle M, Granath F, Thiblin I (2006) Criminality among individuals testing positive for the presence of anabolic androgenic steroids. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1274–1279
- Koenig HG, Breitner JCC (1990) Use of antidepressants in medically old patients. *Psychosomatics* 31: 22–32
- Koenig HG, Meador KG, Cohen HJ et al. (1988) Self-rated depression scales and screening for major depression in the older hospitalized patient with medical illness. *J Am Geriatr Med* 36: 699–706
- Koenig HG, Pappas P, Hoslinger T et al. (1995) Assessing diagnostic approaches to depression in medically ill older adults: How reliably can mental health professions make judgements about the cause or symptoms? *J Am Geriatr Soc* 43: 472–478
- Koenig HG, George LK, Meador KG (1997) Use of antidepressants by nonpsychiatrists in the treatment of medically ill hospitalized depressed elderly patients. *Am J Psychiatry* 154: 1369–1375
- Kotlyar M, Dysken M, Adson E (2005) Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 4: 289–300
- Kraepelin E (1910) *Psychiatrie*, 8. Aufl. II. Band. Barth, Leipzig
- Kraus MR, Schafer A, Scheurlen M (2001) Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *N Engl J Med* 345: 375–376
- Kraus MR, Schafer A, Faller H et al. (2003) Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 64: 708–714
- Krauseneck T, Rothenhäusler HB, Schelling G, Kapfhammer HP (2005) Posttraumatische Belastungsstörung bei somatischen Erkrankungen. *Fortschr Neurologie Psychiatrie* 73: 206–217
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16: 606–613
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2003) The patient health questionnaire-2: Validity of a two-item depression screener. *Med Care* 41: 1284–1292
- Kunik ME, Azzam PN, Soucek J et al. (2007) A practical screening tool for anxiety and depression in patients with chronic breathing disorders. *Psychosomatics* 48: 16–21
- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK (1999) Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14: 928–939
- Kurella M, Kimmel PL, Young BS, Chertow GM (2005) Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol* 16: 774–781
- Kwek SK, Chew WM, Ong KC et al. (2006) Quality of life and psychological status in survivors of severe acute respiratory syndrome at 3 months postdischarge. *J Psychosom Res* 60: 513–519
- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S (2006) Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003793
- Laitinen L (1969) Desipramine in treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 45: 109–113
- Lane DA, Chong AY, Lip GY (2005) Psychological interventions for depression in heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD003329
- Lauderdale SA, Sheikh JI (2003) Anxiety disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 19: 721–741
- Lauritzen L, Bendtsen BB, Vilmar TJ et al. (1994) Post-stroke depression: Combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin. A controlled clinical study. *Psychopharmacology* 114: 119–122
- Lawlor DA, Jüni P, Ebrahim S et al. (2003) Systematic review of the epidemiologic and trial evidence of an association between antidepressant medication and breast cancer. *J Clin Epidemiol* 56: 155–163
- Leentjens AF, van den Akker M, Metsemakers JF, Troost J (2003 a) The incidence of Parkinson's disease in the Netherlands: Results from a longitudinal general practice-based registration. *Neuroepidemiology* 22: 311–312
- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR (2003 b) SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 18: 552–554
- Lehrer P, Feldman J, Giardino N et al. (2002) Psychological aspects of asthma. *J Consult Clin Psychol* 70: 691–711
- Leipzig RM (1990) Psychopharmacology in patients with hepatic and gastrointestinal disease. *Int J Psychiatry Med* 22: 109–139
- Lesko LM, Massie MJ, Holland J (1993) *Oncology*. In: Stoudemire A, Fogel BS (eds) *Psychiatric care of the medical patient*. Oxford University Press, Oxford New York Toronto, pp 565–590
- Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG (2002) Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 108: 1049–1053
- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA et al. (2004) Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 66: 305–315
- Lett HS, Sherwood A, Watkins L, Blumenthal JA (2006) Depression and prognosis in cardiac patients. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 87–108
- Levenson H, Hales RE (1993) Brief psychodynamically informed therapy for medically ill patients. In: Stoudemire A, Fogel BS (eds) *Medical-psychiatric practice*, vol 2. American Psychiatric Press, Washington/DC London, pp 3–37
- Levenson JL, Dwight M (2000) *Cardiology*. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds) *Psychiatric care of the medical patient*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, New York, pp 717–731
- Levenson H, Servis M, Hales RE (2000) Brief psychodynamic therapy in the medically ill. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds) *Psychiatric care of the medical patient*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp 17–30
- Levenstein S, Prantera C, Scribano ML et al. (1996) Psychologic predictors of duodenal ulcer healing. *J Clin Gastroenterol* 22: 84–89
- Levy NB, Cohen LM, Tessier EG (2006) Renal disease. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds) *Psychosomatic medicine*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 157–175
- Liang LP, Dunn SM, Gorman A, Stuart-Harris R (1990) Identifying priorities of psychosocial need in cancer patients. *Br J Cancer* 62: 1000–1003
- Lieberman A (2006) Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand* 113: 1–8
- Light RW, Merrill EJ, Despars J et al. (1986) Doxepin treatment of depressed patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 146: 1377–1380
- Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J et al. (2003) Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: A cohort study. *Am J Epidemiol* 157: 415–423
- Lin EHB, Katon W, von Korff M et al. (2004) Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 27: 2154–2160
- Lin EHB, Katon WJ, Rutter C et al. (2006) Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Ann Family Med* 4: 46–53

- Lincoln NB, Flannaghan T (2003) Cognitive behavioural psychotherapy for depression following stroke. A randomized controlled trial. *Stroke* 34: 111–115
- Lincoln NB, Francis VM, Lilley SA et al. (2003) Evaluation of a stroke family support organiser: A randomized controlled trial. *Stroke* 34: 116–121
- Lipowski ZJ (1975) Physical illness, the patient and his environment. In: Reiser M (ed) *American handbook of psychiatry*, vol 4. Basic Books, New York, pp 3–42
- Lipowski Z (1990) *Delirium: Acute confusional states*. Oxford University Press, New York Oxford
- Lipsev JR, Robinson RG, Pearlson GD et al. (1984) Nortriptyline treatment of post-stroke depression. *Lancet* i: 297–300
- Lishman WA (1987, 1998) *Organic psychiatry. The psychological consequences of cerebral disorder*, 2nd edn. Blackwell, Abingdon
- Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH (1996) Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake. *Can Med Assoc J* 155: 519–527
- Lloyd CE (2002) Diabetes and depression. *Curr Diab Rep* 2: 465–466
- Lloyd GG, Cawley RH (1978) Psychiatric morbidity in men one week after first acute myocardial infarction. *Br J Med* 2: 1453–1454
- Lloyd CE, Matthews KA, Wing RR, Orchard TJ (1992) Psychosocial factors and complications of IDDM. The Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study VIII. *Diabetes Care* 15: 166–172
- Lof L, Berggren L, Ahlstrom G (2006) Severely ill ICU patients recall of factual events and unreal experiences of hospital admission and ICU stay- 3 and 12 months after discharge. *Intensive Crit Care Nurs* 22: 154–166
- Lohmann PL, Frahnert C, Grasmäder K et al. (2003) Klinische Relevanz des CYP2D6-Polymorphismus für die Therapie mit Antidepressiva und Neuroleptika. *Kasuistiken von CYP2D6-Poor-Metabolisern. Psychopharmakotherapie* 10: 35–38
- Ludman E, Katon W, Russo J et al (2006) Panic episodes among patients with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 28: 475–481
- Lustman P, Clouse R (2005) Depression in diabetic patients: The relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 19: 113–122
- Lustman PJ, Amado H, Wetzel RD (1983) Depression in diabetics: A critical review. *Compr Psychiatry* 1: 65–74
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE et al (1986) Psychiatric illness in diabetes mellitus: Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 174: 736–742
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE (1988) Depression in adults with diabetes: Results of a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 11: 605–612
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE et al. (1997 a) Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 59: 241–250
- Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE (1997 b) The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 19: 138–143
- Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE et al. (1998 a) Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129: 613–621
- Lustman PJ, Clouse RE, Freedland KE (1998 b) Management of major depression in adults with diabetes mellitus: Implications of recent clinical trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 3: 102–114
- Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE et al. (2000 a) Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23: 934–942
- Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE (2000 b) Fluoxetine for depression in diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 23: 618–623
- Lydiard RB (2001) Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: What are the links? *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 8): 38–45
- Maercker A, Einsle F, Köllner V (2006) Adjustment disorders as stress response syndromes: A new diagnostic concept and its exploration in a medical sample. *Psychopathology* 40: 135–146
- Mago R, Gomez JP, Gupta N, Kunkel EJS (2006) Anxiety in medically ill patients. *Curr Psychiatry Rep* 8: 228–233
- Maguire GP, Julier DL, Hawton KE et al. (1974) Psychiatric morbidity and referral on two general medical wards. *Br Med J*: 268–270
- Maguire GP, Lee EG, Bevington DJ et al. (1978) Psychiatric problems in the first year after mastectomy. *Br Med J*: 963–965
- Mancuso CA, Peterson MG, Charlson ME (2000) Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J Gen Intern Med* 15: 301–310
- Mangelli L, Fava GA, Grandi S et al. (2005) Assessing demoralization and depression in the setting of medical disease. *J Clin Psychiatry* 66: 391–394
- Mangelli L, Fava GA, Grassi L et al. (2006) Irritable mood in Italian patients with medical disease. *J Nerv Ment Dis* 194: 226–228
- Maricle RA, Hosenpud JD, Norman DJ et al. (1989) Depression in patients being evaluated for heart transplantation. *Gen Hosp Psychiatry* 11: 418–424
- Marsh L (2000) Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 41: 15–23
- Marsh L, Williams JR, Rocco M et al. (2004) Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology* 63: 293–300
- Martucci M, Balestrieri M, Bisoffi G et al. (1999) Evaluating psychiatric morbidity in a general hospital: A two-phase epidemiological survey. *Psychol Med* 29: 823–832
- Massie MJ, Greenberg DB (2005) *Oncology*. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 517–534
- Mast BT, Vedrody S (2006) Poststroke depression: A biopsychosocial approach. *Curr Psychiatry Rep* 8: 25–33
- Maunder RG, Esplen MJ (2001) Supportive-expressive group psychotherapy for persons with inflammatory bowel disease. *Can J Psychiatry* 46: 622–626
- Mayberg HS (2002) Modulating limbic-cortical circuits in depression: Targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7: 255–268
- Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S (2006) Review article: Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 24: 919–933
- Mayou RA, Sharpe M (1995) Psychiatric illness associated with physical disease. *Baillieres Clin Psychiatry* 1: 201–223
- Mayou R, Hawton K, Feldman E (1988) What happens to medical patients with psychiatric disorder? *J Psychosom Res* 32: 541–549
- McAllister TW, Ahles TA, Saykin AJ et al. (2004) Cognitive effects of cytotoxic cancer chemotherapy: Predisposing risk factors and potential treatments. *Curr Psychiatry Rep* 6: 364–371
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR (2003) Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 54: 363–375
- McDonald WM, Holtzheimer PE, Byrd EH (2006) The diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Curr Treat Opt Neurology* 8: 245–255
- McIntyre RS, Soczynska J, Konarski J, Kennedy S (2006) The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: Synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 5: 157–168
- McQuellon RP, Wells M, Hoffman S et al. (1998) Reducing distress in cancer patients with an orientation program. *Psychooncology* 7: 207–217
- Mendes de Leon CF, Czajkowski SM, Freedland KE et al. (2006) The effect of a psychosocial intervention and quality of life after acute myocardial infarction: The enhancing recovery in coronary heart disease (ENRICH) clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil* 26: 9–13  
quiz 14–15

- Mentis MJ, Delatol D (2005) Depression in Parkinson's disease. In: Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE (eds) Behavioral neurology of movement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 26–41
- Menza M, DeFronzo Dobkin R (2006) Anxiety and Parkinson's disease. *Prim Psychiatry* 1–14
- Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS (1993) Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 34: 465–470
- Menza MA, Palermo B, DiPaola R et al. (1999) Depression and anxiety in Parkinson's disease: Possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12: 49–52
- Meyer JM, Dollarhide A, Tuan IL (2005) Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 115–118
- Miller K, Massie MJ (2006) Depression and anxiety. *Cancer J* 12: 388–397
- Mittermaier C, DeJaco C, Waldhoer T et al. (2004) Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: A prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 66: 79–84
- Miyai I, Reding MJ (1998) Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: A double-blind study. *Neurorehabil Neural Repair* 12: 5–13
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V et al. (2006) Practice parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). *Neurology* 66: 996–1002
- Moffic HS, Paykel ES (1975) Depression in medical in-patients. *Br J Psychiatry* 126: 346–353
- Montgomery SA (1995) Safety of mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 10 (Suppl 2): 37–45
- Morrison MF, Kastenbergs JS (1997) Differentiation of secondary from primary mood disorders: Controversies and consensus. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2: 232–243
- Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA et al. (2003) Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the university of rochester cancer center community clinical oncology program. *J Clin Oncol* 21: 4635–4641
- Moser G (2006) Functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 156: 434–440
- Mossner R, Henneberg A, Schmitt A et al. (2001) Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 6: 350–352
- Muller JE, Koen L, Stein DJ (2005) Anxiety and medical disorders. *Curr Psychiatr Rep* 7: 245–251
- Müller N, Kapfhammer HP, Spatz R, Hippus H (1995) Lithiumprophylaxe: Hohe Effizienz und geringes Risiko bei regelmäßiger Überwachung. *Dtsch Arztebl* 92: A365–A369
- Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH et al. (1998) Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 280: 157–158
- Mundy E, Baum A (2004) Medical disorders as a cause of psychological trauma and posttraumatic disorder. *Curr Opin Psychiatry* 17: 123–127
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB (1998) The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry* 55: 580–592
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF et al. (2001) Paroxetine for the prevention of the depression induced by high dose interferon-alpha. *N Engl J Med* 344: 961–966
- Musselman DL, Betan E, Larsen H, Philips LS (2003) The relationship of depression to diabetes – Type 1 and Type 2. *Epidemiology, biology, and treatment. Biol Psychiatry* 54: 317–329
- Musselman DL, Bowling A, Gilles N et al. (2006 a) The interrelationship of depression and diabetes. In: Steptoe A (ed) Depression and physical illness. Cambridge University Press, Cambridge, pp 165–194
- Musselman DL, Somerset WI, Guo Y et al. (2006 b) A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or placebo in breast cancer patients (stages I, II, III, and IV) with major depression. *J Clin Psychiatry* 67: 288–296
- Nair MG, Pillay SS (1997) Psychiatric disorder in a South African general hospital. Prevalence in medical, surgical, and gynaecological wards. *Gen Hosp Psychiatry* 19: 144–148
- Narushima K, Kosier JT, Robinson RG (2002) Preventing of post-stroke depression: A 12 week double-blind randomized treatment trial with 21 month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 190: 296–303
- Narushima K, Kosier JT, Robinson RG (2003) A reappraisal of post-stroke depression, intra and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15: 422–430
- Nascimento I, Nardi AE, Valenca AM et al. (2002) Psychiatric disorders in asthmatic outpatients. *Psychiatry Res* 15: 73–80
- Newport DJ, Nemeroff CB (1998) Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *J Psychosom Res* 45: 215–237
- Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG (2001) Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: A register study. *Acta Psychiatr Scand* 104: 380–386
- Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM et al. (2002) Major depressive disorder in Parkinson's disease: A register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 106: 202–211
- Norman SB, Lang AJ (2005) The functional impact of anxiety sensitivity in the chronically physically ill. *Depress Anxiety* 21: 154–160
- Normann C, Hesslinger B, Bauer J et al. (1998) Die Bedeutung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems für die Psychopharmakologie. *Nervenarzt* 69: 944–955
- Ohayon MM, Schatzberg AF (2003) Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 60: 39–47
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC (2001) An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 56 (Suppl 5): S1–S88
- Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J (2005) Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: Double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1636–1639
- Onitilo AA, Nietert PJ, Egede LE (2006) Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry* 28: 396–402
- Quimet MA, Primeau F, Cole MG (2001) Psychosocial risk factors in poststroke depression: A systematic review. *Can J Psychiatry* 46: 819–828
- Palomäki H, Kaste M, Berg A et al. (1999) Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 490–494
- Paradiso S, Ohkubo T, Robinson RG (1997) Are DSM-IV criteria for major depression useful following stroke? The specificity of depressive symptoms for depressed mood over the first two years after stroke. *Int J Psychiatry Med* 27: 137–157
- Passik SD, Roth AJ (1999) Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancreatic cancer diagnosis. *Psychooncology* 8: 268–272
- Patten SB, Barbui C (2004) Drug-induced depression: A systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 73: 207–215
- Patten SB, Beck CA, Kassam A et al. (2005) Long-term medical conditions and major depression: Strength of association for specific conditions in the general population. *Can J Psychiatry* 50: 195–202

- Pattison N (2005) Psychological implications of admission to critical care. *Br J Nurs* 14: 708–714
- Pauli P, Wiedemann G, Dengler W et al. (1999) Anxiety in patients with an automatic implantable cardioverter defibrillator: What differentiates them from panic patients? *Psychosom Med* 61: 69–76
- Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M et al. (1998) Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 90: 1888–1893
- Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al. (2001) Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 58: 221–227
- Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A (2001) Treatment of depression in patients with breast cancer: A comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 70: 1–10
- Polsky D, Doshi JA, Marcus S et al. (2005) Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch Intern Med* 165: 1260–1266
- Popkin MK, Callies AL, Mackenzie TB (1985) The outcome of antidepressant use in the medically ill. *Arch Gen Psychiatry* 42: 1160–1166
- Popkin MK, Callies AL, Lentz RD et al. (1988) Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 45: 64–68
- Popkin MK, Callies AL, Colon EA et al. (1990) Adjustment disorders in medically ill patients referred for consultation at a university hospital. *Psychosomatics* 31: 410–414
- Prigerson HG, Shear K, Frank E et al. (1997) Traumatic grief: A case of loss-induced trauma. *Am J Psychiatry* 154: 1003–1008
- Pucak ML, Kaplan AI (2005) Unkind cytokines: Current evidence for the potential role of cytokines in immune-mediated depression. *Int Rev Psychiatry* 17: 477–483
- Raison CL, Nemeroff CB (2000) Cancer and depression: Prevalence, diagnosis, and treatment. *Home Health Care Consult* 7: 34–41
- Raison CL, Miller AH (2003) Depression in cancer: New developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry* 54: 283–294
- Raison CL, Capuron L, Miller AH (2006) Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunology* 27: 24–31
- Rampello L, Alvano A, Chiechio S et al. (2005) An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by retarded post-stroke depression. *Arch Gerontol Geriatrics* 40: 275–285
- Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL et al. (2003) A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 4: 216–221
- Razavi D, Allilaire JF, Smith M et al. (1996) The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand* 94: 205–210
- Reding MJ, Orto LA, Winter SW et al. (1986) Antidepressant therapy after stroke. *Arch Neurol* 43: 763–765
- Rees K, Bennett P, West R et al. (2004) Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002902. Comment in: *Evid Based Nurs* 7: 114
- Regina W, Vandel P, Vandel S et al. (1999) Clinical tolerance of a new antidepressant – milnacipran. *Encephale* 25: 252–258
- Rektorova I, Rektor I, Bares M et al. (2003) Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 10: 399–406
- Rentsch D, Dumont P, Borgacci S et al. (2007) Prevalence and treatment of depression in a hospital department of internal medicine. *Gen Hosp Psychiatry* 29: 25–31
- Richard IH (2005) Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 96: 42–55
- Rief W (2006) Psychische Aspekte bei körperlichen Krankheiten. *ZPPP* 54: 13–22
- Robbins E, Guze S (1972) Classification of affective disorders. In: Williams T, Katz M, Shields A (eds) *Recent advances in the psychobiology of the depressive illnesses*. Government Printing Office, Washington/DC, pp 283–293
- Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, Reynolds P (2006) Patients' dreams in ICU: Recall at two years post discharge and comparison to delirium status during ICU admission. A multicentre cohort study. *Intensive Crit Care Nurs* 22: 264–273
- Robinson RG (1998) *The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, behavioral and emotional disorders following vascular brain injury*. Cambridge University Press, Cambridge
- Robinson RG (2003) Post-stroke depression: Prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. *Biol Psychiatry* 54: 376–387
- Robinson RG, Kukoyi O (2006) Stroke. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds) *Psychosomatic medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 255–275
- Robinson RG, Starr LB, Kubos KL et al. (1983) A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Findings during the initial evaluation. *Stroke* 14: 736–741
- Robinson RG, Schultz SK, Castillo C et al. (2000) Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: A placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 157: 351–359
- Roden DM (2004) Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350: 1013–1022
- Röder C, Schaefer M, Leucht S (2004) Meta-Analyse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung der leichten und mittelschweren Depression mit Johanniskraut. *Fortschr Neurol Psychiat* 72: 330–343
- Rodin R, Craven J, Littlefield C (1991) *Depression in the medically ill. An integrated approach*. Brunner/Mazel, New York
- Rodin GM, Nolan RP, Katz MR (2005) Depression. In: Levenson JL (ed) *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London, pp 193–217
- Rodin G, Lloyd N, Katz M et al (2007) The treatment of depression in cancer patients: A systematic review. *Support Care Cancer* 15: 123–136
- Roose SP, Dalack GW, Glassman AH et al. (1991) Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 148: 512–516
- Roose SP, Miyazaki M (2005) Pharmacologic treatment of depression in patients with heart disease. *Psychosom Med* 67 (Suppl 1): S54–S57
- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS et al. (1998) Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 279: 287–291
- Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT et al. (2005) Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 89: 243–249
- Rose C, Wallace L, Dickson R et al. (2002) The most effective psychologically-based treatments to reduce anxiety and panic in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review. *Patient Educ Couns* 47: 311–318
- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2003) Depression bei körperlichen Erkrankungen – Diagnose und Therapie vor konsiliar-psychiatrischem Hintergrund. *Fortschr Neurol Psychiat* 71: 358–365
- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2005) *Psychopharmakotherapie bei somatischen Erkrankungen - Behandlungsprinzipien in der medizinischen Routineversorgung*. *Wien Med Wochenschr* 155: 303–314
- Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, von Degenfeld G et al. (2000 a) Treatment of depression with methylphenidate in patients difficult to wean from mechanical ventilation in the intensive care unit. *J Clin Psychiatry* 61: 750–755

- Rothenhäusler HB, Haberl C, Ehrentraut S et al. (2000 b) Suicide attempt by pure citalopram overdose causing long-lasting severe sinus bradycardia, hypotension and syncope: Successful therapy with a temporary pacemaker. *Pharmacopsychiatry* 33: 150–152
- Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ et al. (2002) Palliative use of methylphenidate in patients ill with cancer: A review. *J Clin Oncol* 20: 335–339
- Rudisch B, Nemeroff CB (2003) Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 54: 227–240
- Rudorfer MV, Potter WZ (1999) Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 19: 373–409
- Ruttley A, Reid S (2006) Depression in physical illness. *Psychiatry* 5: 89–92
- Sagawa M, Oka M, Chaboyer W (2003) The utility of cognitive behavioural therapy on chronic haemodialysis patients' fluid intake: A preliminary examination. *Int J Nurs Stud* 40: 367–373
- Sanders R (1988) Suicidal behaviour in critical care medicine: Conceptual issues and management strategies. In: Wise M (ed) *Problems in critical care medicine*. Lippincott, Philadelphia, pp 116–133
- Sareen J, Cox BJ, Clara I, Asmundson JG (2005) The relationship between anxiety disorders and physical disorders in the U.S. National comorbidity survey. *Depress Anxiety* 21: 193–202
- Satlin A (1998) The comorbidity of depression and medical illness in the elderly. In: Tohen M (ed) *Comorbidity in affective disorders*. Dekker, New York Basel, pp 157–178
- Sayal KS, Duncan-McConnell DA, McConnell HW, Taylor DM (2000) Psychotropic interactions with warfarin. *Acta Psychiatr Scand* 102: 250–255
- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C (2005) *Manual of clinical psychopharmacology*, 5th edn. American Psychiatric Publishing, Washington London
- Schelling G, Stoll GC, Haller M, Kapfhammer HP et al. (1999) The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on post-traumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med* 27:2678–2683
- Schelling G, Kilger E, Roozendaal B et al. (2004) Stress doses of hydrocortisone, traumatic stress, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: A randomized trial. *Biol Psychiatry* 55: 627–633
- Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S (1988) Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 145: 1020–1022
- Schmale AH (1979) Reactions to illness. *Psychiatr Clin North Am* 2: 321–330
- Schrag A (2006) Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248: 151–157
- Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WG (2000) Sertraline treatment of interferon-alfa-induced depressive disorder. *Med J Aust* 173: 359–361
- Schron EB, Exner DV, Yao Q et al. (2002) Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: Impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 105: 589–594
- Schulberg HC, Saul M, McClelland M (1985) Assessing depression in primary medical and psychiatric practices. *Arch Gen Psychiatry* 12: 1164–1170
- Schüßler G (1998) Krankheitsbewältigung und Psychotherapie bei körperlichen und chronischen Erkrankungen. *Psychotherapeut* 43: 382–390
- Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT et al. (2002) Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology* 58: 1501–1504
- Schwab JJ, McGinness NH, Marder L et al. (1966) Evaluation of anxiety in medical patients. *J Chron Dis* 19: 1049–1057
- Schwartz JA, Speed N, Clavier E (1988) Tricyclic antidepressants in treatment of the medically ill: The value of psychiatric consultation. *Int J Psychiatry Med* 18: 235–241
- Schwartz JA, Speed N, Beresford TP (1989) Antidepressants in the medically ill: Prediction of benefits. *Int J Psychiatry Med* 19: 363–369
- Schwarz MJ (2003) Cytokines, neurophysiology, neuropsychology and psychiatric symptoms. *Dialogues Clin Neurosci* 5: 139–153
- Sellers EM, Bendayan R (1987) Pharmacokinetics of psychotropic drugs in selected patient populations. In: Meltzer HY (ed) *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Raven, New York, pp 1397–1406
- Serrano-Duenas M (2002) Dosis bajas de amitriptilina frente a dosis bajas de fluoxetina en el tratamiento de la depresión de enfermos con Parkinson. *Rev Neurol* 35: 1010–1014
- Shakin EJ, Holland J (1988) Depression and pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage* 3:194–198
- Sharp J, Wild MR, Gumley AI, Deighan CJ (2005) A cognitive behavioural group approach to enhance adherence to hemodialysis fluid restrictions: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 45: 1046–1057
- Sharpe CR, Collet JP, Belzile E et al. (2002) The effects of tricyclic antidepressants on breast cancer risk. *Br J Cancer* 86: 92–97
- Sharpe M, Strong V, Allen K et al. (2004) Management of major depression in outpatients attending a cancer centre: A preliminary evaluation of a multicomponent cancer nurse-delivered intervention. *Br J Cancer* 90: 310–313
- Sheard T, Maguire P (1999) The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: Results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 80: 1770–1780
- Shemesh E, Stuber ML (2006) Posttraumatic stress disorder in medically ill patients: What is known, what needs to be determined, and why is it important? *CNS Spectr* 11: 106–117
- Sherbourne CD, Jackson CA, Meredith LS et al. (1996) Prevalence of comorbid anxiety disorders in primary care outpatients. *Arch Fam Med* 5: 27–34
- Silverstone PH (1996) Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis* 184: 43–51
- Simon AE, Palmer SC, Coyne JC (2006) Cancer and depression. In: Stepotie A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 211–237
- Simren M, Axelsson J, Gillberg R et al. (2002) Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: The impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 97: 389–396
- Sindrup SH, Gram LF, Brosen K et al. (1990) The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42: 135–144
- Sinoff G, Werner P (2003) Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 951–959
- Sjodin I, Svedlund J, Ottosson JO, Dotevall G (1986) Controlled study of psychotherapy in chronic peptic ulcer disease. *Psychosomatics* 27: 195–196
- Skala JA, Freedland KE, Carney RM (2006) Coronary heart disease and depression: A review of recent mechanistic research. *Can J Psychiatry* 51: 738–745
- Smolin B, Klein E, Levy Y, Ben-Shachar D (2007) Major depression as a disorder of serotonin resistance: Inference from diabetes mellitus type II. *Int J Neuropsychopharmacol* 25: 1–12
- Smoller JW, Pollack MH, Otto MW et al. (1996) Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 6–17
- Smoller JW, Pollack MH, Systrom D, Kradin RL (1998) Sertraline effects on dyspnea in patients with obstructive airways disease. *Psychosomatics* 39: 24–29
- SoRelle R (1998) Withdrawal of Posicor from market. *Circulation* 98: 831–832
- Spiegel D (1991) Psychosocial aspects of cancer. *Curr Opin Psychiatry* 4: 889–897

- Spiegel D, Lazar SG (1997) The need for psychotherapy in the medically ill. *Psa Inquiry (Suppl)* 17: 45–50
- Spiegel D, Giese-Davis J (2003) Depression and cancer: Mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 54: 269–282
- Srebranu VL, Suckow RF, Cooper TB (2005) Relationship between release of platelet/endothelial biomarkers and plasma levels of sertraline and N-desmethylsertraline in acute coronary syndrome patients receiving SSRI treatment for depression. *Am J Psychiatry* 162: 1165–1170
- Stansfeld S, Rasul F (2006) Psychosocial factors, depression and illness. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 19–49
- Starkman MN, Zelnik TC, Nesse TC et al. (1985) Anxiety in patients with pheochromocytomas. *Arch Intern Med* 145: 248–252
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG (1990) Depression in parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 178: 27–31
- Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L et al. (2006) Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248: 131–137
- Stensman R, Sundqvist-Stensman U (1988) Physical disease and disability among 416 suicide cases in Sweden. *Scand J Soc Med* 16: 149–153
- Steptoe A (2006 a) Integrating clinical with biobehavioural studies of depression and physical illness. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 397–408
- Steptoe A (2006 b) Depression and the development of coronary heart disease. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 53–86
- Steptoe A (2006 c) Depression and physical activity. In: Steptoe A (ed) *Depression and physical illness*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 348–368
- Sternbach H (2003) Are antidepressants carcinogenic? A review of pre-clinical and clinical studies. *Clin Psychiatry* 64: 1153–1162
- Stoudemire A, Hales RE (1991) Psychological and behavioral factors affecting medical conditions and DSM-IV. *Psychosomatics* 32: 5–13
- Stoudemire A, Fogel BS, Gulley LR (1991) Psychopharmacology in the medically ill: An update. In: Stoudemire A, Fogel BS (eds) *Medical psychiatric practice*. American Psychiatric Press, Washington/DC London, pp 29–97
- Strain JJ, Caliendo G, Alexis JD et al. (1999) Cardiac drug and psychotropic drug interactions: Significance and recommendations. *Gen Hosp Psychiatry* 21: 408–429
- Strang R (1965) Imipramine in treatment of parkinsonism: A double blind placebo study. *BMJ* 2: 33–34
- Strian F, Ploog D (1988) Anxiety related to nervous system dysfunction. In: Noyes R, Roth M, Burrows GD (eds) *Handbook of anxiety* 2. Elsevier, Amsterdam, pp 431–475
- Strik JJ, Honig A, Lousberg R et al. (2000) Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: Findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 62: 783–789
- Strik JJ, Honig A, Maes M (2001) Depression and myocardial infarction: Relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25: 879–892
- Sullivan M, LaCroix A, Russo J et al. (1999) Depression in coronary heart disease. What is the appropriate diagnostic threshold? *Psychosomatics* 40: 286–292
- Suominen K, Isometsa E, Heila H et al. (2002) General hospital suicides—a psychological autopsy study in Finland. *Gen Hosp Psychiatry* 24: 412–416
- Sussman N, Stahl S (1996) Update in the pharmacotherapy of depression. *Am J Med* 101: 265–365
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D et al. (1997) Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 54: 625–630
- Tarter RE, Switala J, Carra J et al. (1987) Inflammatory bowel disease: Psychiatric status of patients before and after disease onset. *Int J Psychiatry Med* 17: 173–181
- Tashkin D, Kanner R, Bailey W et al. (2001) Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 357: 1571–1575
- Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. (2005) Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 62: 792–798
- Tedstone JE, Tarrier N (2003) Posttraumatic stress disorder following medical illness and treatment. *Clin Psychol Rev* 23: 409–448
- Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclas E et al. (2002) An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 23: 7–8 und 442–447
- Thomas SA, Lincoln NB (2006) Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 45: 49–61
- Thompson WL, Thompson TL (1993) Pulmonary disease. In: Stoudemire A, Fogel B (eds) *Psychiatric care of the medical patient*. Oxford University Press, New York, pp 591–610
- Thompson WL, Sullivan SP (2006) Pulmonary disease. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds) *Psychosomatic Medicine*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 193–211
- Trzepacz PT, McCue M, Klein I et al. (1988) A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 10: 49–55
- Trzepacz PT, Brenner R, van Thiel DH (1989) A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates. *Psychosomatics* 30: 147–153
- Turner-Stokes L, Hassan N (2002) Depression after stroke: A review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. *Clin Rehabil* 16: 248–260
- Van den Brink RH, van Melle JP, Honig A et al. (2002) Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: Rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J* 144: 219–225
- Van Heeringen K, Zivkov M (1996) Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 169: 440–443
- Van Hout HP, Beekman AT, de Beurs E et al. (2004) Anxiety and the risk of death in older men and women. *Br J Psychiatry* 185: 399–404
- Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI (2001) Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: Retrospective cohort study. *BMJ* 323: 655–658
- Walker JG, Jackson HJ, Littlejohn GO (2004) Models of adjustment to chronic illness: Using the example of rheumatoid arthritis. *Clin Psychol Rev* 24: 461–488
- Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB (2002) Predictors of functional change: A longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 50: 1525–1534
- Watkins LL, Schneiderman N, Blumenthal JA et al. (2003) Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 146: 48–54
- Weinert C (2005) Epidemiology and treatment of psychiatric conditions that develop after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 11: 376–380
- Weinert C, Meller W (2006) Epidemiology of depression and antidepressant therapy after acute respiratory failure. *Psychosomatics* 47: 399–407
- Weinger K, Lee J (2006) Psychosocial and psychiatric challenges of diabetes mellitus. *Nurs Clin North Am* 41: 667–680

- Wells KG, Golding JM, Burnham MA (1988) Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 145: 976–981
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA (1989) Affective substance use, and anxiety disorders in persons with arthritis, diabetes, heart disease, high blood pressure, or chronic lung conditions. *Gen Hosp Psychiatry* 11: 320–327
- Wermuth L, Sorensen P, Timm S et al. (1998) Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with Citalopram: A placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry* 52: 163–169
- Wernicke J, Lledo A, Raskin J et al. (2007) An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: Findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 30: 437–455
- Wetherell JL, Unutzer J (2003) Adherence to treatment for geriatric depression and anxiety. *CNS Spectr* 8 (Suppl 3): 48–59
- White CA, Trief PM (2005) Psychotherapy for medical patients. In: Gabbard GO, Beck JS, Holmest (eds) *Oxford Textbook of psychotherapy*. Oxford University Press, Oxford, pp 393–409
- Whitehead D, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A (2006) Post-traumatic stress disorder in cardiac patients: Predicting vulnerability from emotional responses during admission for acute coronary syndromes. *Heart* 92: 1225–1229
- Whitlock FA (1982) *Symptomatic affective disorders*. Academic Press, Sydney
- Whyte EM, Mulsant BH (2002) Post Stroke depression: Epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 52: 253–264
- Wiart L, Petit H, Joseph PA et al. (2000) Fluoxetine in early poststroke depression: A double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 31: 1829–1832
- Winokur G (1990) The concept of secondary depression and its relationship to comorbidity. *Psychiatr Clin North Am* 13: 567–583
- Wise MG, Rundell JR (2005) *Clinical manual of psychosomatic medicine. A guide to consultation-liaison psychiatry*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC London
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. (2002) Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology* 59: 408–413
- Wolfersdorf M (1993) Suizidalität bei Tumor- und anderen körperlichen Erkrankungen. In: Staab HJ, Ludwig M (Hrsg) *Depression bei Tumorpatienten*. Thieme, Stuttgart New York, S 49–67
- Wu KK, Chan SK, Ma TM (2005) Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Trauma Stress* 18: 39–42
- Wyszynski AA, Wyszynski B (2005) The patient with cardiovascular disease. In: Wyszynski AA, Wyszynski B (eds) *Manual of psychiatric care for the medically ill*. American Psychiatric Publishing, Washington/DC, pp 49–67
- Yates WR (1999) Epidemiology of psychiatric disorders in the medically ill. In: Robinson RG, Yates WR (eds) *Psychiatric treatment of the medically ill*. Marcel Dekker, New York Basel, pp 41–64
- Yates WR, Bowers WA (2000) Cognitive therapy in the medical-psychiatric patient. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB (eds) *Psychiatric care of the medical patient*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp 51–60
- Yehuda R (2003) Hypothalamic-pituitary-adrenal alterations in PTSD: Are they relevant to understanding cortisol alterations in cancer? *Brain Behav Immunity* 17: S73–S83
- Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ (2000) Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry* 15: 1090–1096
- Zaubler T, Katon W (1998) Panic disorder in the general medical setting. *J Psychosom Res* 44: 25–42
- Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME (2004) Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J* 25: 3–9
- Zisook S, Paulus M, Shuchter SR, Judd LL (1997) The many faces of depression following spousal bereavement. *J Affect Disord* 45: 85–95
- Zitron E, Kiesecker C, Scholz E, Luck S et al. (2004) Inhibition of cardiac HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 370: 146–156