

Vom Stress zur Depression und zurück – ein Teufelskreis

Entstehung und therapeutische Konzepte

Martin E. Keck

In den vergangenen Jahren ist klar geworden, dass die Depression als chronische Stressfolgerkrankung ein Risikofaktor für das Auftreten anderer schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Osteoporose und Diabetes ist. Trotz ihrer enormen Bedeutung wird die Depression häufig nicht erkannt oder nur unzureichend behandelt.

Zu den bedeutendsten Krankheitsbildern des ZNS gehören die depressiven Erkrankungen. Sie betreffen in ihren unterschiedlichen Ausprägungsformen bis zu 20 Prozent der Bevölkerung. Wichtig ist die nachhaltige wissenschaftlich fundierte und spezialisierte psychotherapeutische und medikamentöse Therapie der Depression, die zur Komplettheilung führt – Patienten mit Restsymptomen erleiden zu 80 Prozent einen Rückfall. Je häufiger depressive Phasen in der Anamnese aufgetreten sind und je schwerer sie waren, desto zwingender ist eine Langzeittherapie, das heisst die therapeutische Begleitung des Patienten über die Zeit der Erhaltungstherapie hinaus.

Depression – eine potenziell chronische und systemische Erkrankung

Wegen ihrer Häufigkeit ist die Kenntnis der Behandlungsmöglichkeiten depressiver Erkrankungen für den Arzt jeder Fachrichtung von Relevanz: die Lebenszeitprävalenz liegt bei zirka 15 Prozent (Männer: 10%, Frauen: 20%) (1). In zirka 15 bis 20 Prozent entwickelt sich ein chronisch-kontinuierlicher Verlauf, und in 50 bis 75 Prozent der Fälle folgt eine zweite Episode. Fatal ist, dass mit steigender Episodenzahl das Risiko des Auftre-

tens einer weiteren Krankheitsepisode wächst (2). Nicht selten endet die Erkrankung tödlich: bei Menschen bis zu einem Lebensalter von 40 Jahren stellt der Tod durch depressionsbedingten Suizid nach dem Unfalltod die zweithäufigste Todesursache dar – 15 Prozent aller Patienten mit schweren depressiven Episoden begehen Suizid. Weltweit zählt die Depression zu einer der fünf häufigsten Krankheiten, welche sowohl mit einer erhöhten Sterblichkeit als auch mit einem hohen Grad an Behinderung und chronischer psychosozialer Beeinträchtigung (von der Weltgesundheitsorganisation WHO als sog. DALYS – disability-adjusted life-years – zusammengefasst) einhergehen. Die Depression wird daher bis zum Jahr 2020 nach ischämischen Herzerkrankungen diejenige Erkrankung sein, für welche die grössten Ressourcen verbraucht werden müssen (3).

Die rückfallprophylaktische Erhaltungstherapie beinhaltet die mindestens sechsmonatige Begleitung des Patienten nach Remission.

In den vergangenen Jahren hat sich in verschiedenen epidemiologischen und prospektiven Kohortenstudien zudem die Erkenntnis herausgebildet, dass eine Depression sehr wahrscheinlich ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Gefässerkrankungen (z.B. koronare Herzerkrankungen, Schlaganfall) ist (4–6). Ihr kommt somit vermutlich dieselbe Bedeutung zu wie den klassischen Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel, denen aktuell sowohl im öffentlichen Bewusstsein als auch im Rahmen von gesundheitspolitischen Präventionsstrategien weit mehr Relevanz beigemessen wird. Gleichzeitig begünstigt eine depressive Erkrankung das Auftreten von Osteoporose und Diabetes mellitus Typ II. Die Depression wird heute daher als systemische Erkrankung betrachtet, da sie neben dem Gehirn viele andere Organe in Mitleidenschaft ziehen kann. All dies unterstreicht die grosse Bedeutung einer frühzeitigen, interdisziplinären und nachhaltigen Therapie.

Depression als Stressfolgeerkrankung: Dramatische Veränderungen der Stresshormonregulation

Stress ist physiologisch: jede Konfrontation mit äusseren oder inneren Belastungen löst eine Stressreaktion aus. Im Rahmen dieser Stressreaktion wird eine Vielzahl von Mechanismen aktiviert, deren gemeinsames Ziel es ist, eine adäquate und stabilisierende Anpassung des Organismus an die sich stetig ändernden Umweltbedingungen und Anforderungen zu ermöglichen. Solange eine stressvolle Episode nur von kurzer Dauer ist, kann sie aufgrund ihrer generellen Aktivierung und Mobilisation endogener Ressourcen als durchaus gewinnbringend und stimulierend empfunden werden. Über eine negative Rückkopplung, die über Mineralo- und Glukokortikoidrezeptoren im Gehirn sowie in der Hypophyse vermittelt wird, wird die physiologische Stressreaktion normalerweise zügig beendet. Bei chronischem Stress hingegen und auf dem Boden einer entsprechenden individuellen Prädisposition, die sehr wahrscheinlich zu einer Minderfunktion der Mineralo- und Glukokortikoidrezeptoren führt (7), wird diese Regulation ausser Kraft gesetzt: Es kommt zu erhöhten CRH (Corticotropin-Freisetzungshormon)- und AVP (Vasopressin)-Konzentrationen im Gehirn, welche die Entwicklung einer Depression begünstigen (8). Diese Prädisposition kann sowohl genetisch festgelegt sein (7) als auch beispielsweise durch frühkindlichen Stress – wie Missbrauch oder Vernachlässigung – entstehen (9). Psychotherapeutisch wichtig ist, dass in aller Regel nicht der Stress per se, sondern dessen negative individuelle Bewertung und Verarbeitung krankheitsfördernd sind.

Chronischer Stress wird nicht selten von einem zunehmenden Gefühl des Kontrollverlustes über die Situation begleitet – im limbischen System kommt es hierbei zu einer Überaktivität der für die Emotionsregulation wichtigen Amygdala und in der Folge auf der hormonellen Ebene hierdurch zusätzlich zu einer pathologischen, dauerhaften Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System) (Abbildung 1) (10).

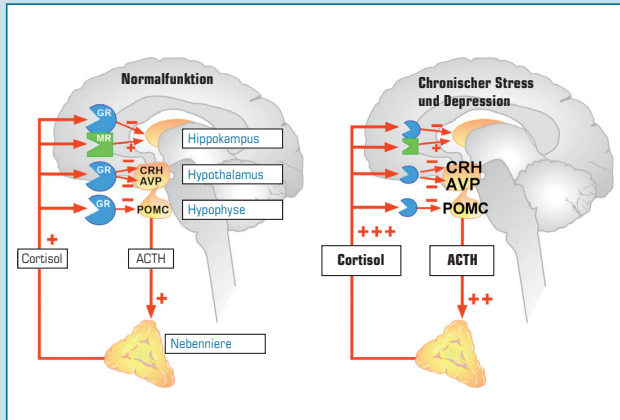


Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse

Bei der Depression sind von allen möglichen endokrinen Veränderungen diese Verschiebungen in der Regulation des Stresshormonsystems mittlerweile am besten dokumentiert. Die Mehrzahl der depressiven Patienten zeigt eine erhöhte Plasmakonzentration der Stresshormone ACTH und

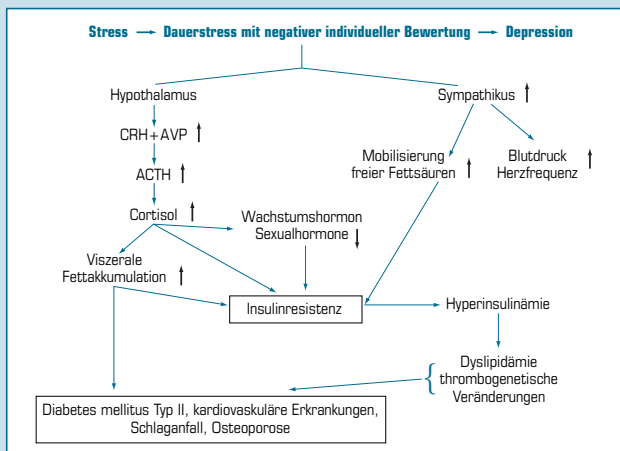


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Dauerstress, Hyperkortisolismus, erhöhtem Sympathikotonus und Folgeerkrankungen

Kortisol, und die Ergebnisse hormoneller Funktionstests (z.B. der Dexamethason-Suppressions/CRH-Stimulations-Test) beweisen die gestörte Regulation des HPA-Systems bei depressiven Patienten (7, 11). Diese andauernde Überaktivität des HPA-Systems ist vor allem durch die vermehrte zentralnervale Bildung und Freisetzung der Hypothalamus-Hormone CRH und AVP erklärbar. Dies stimmt mit Befunden einer erhöhten CRH-Konzentration im Liquor depressiver Patienten überein. Ebenfalls wurde in solchen Patientenkollektiven in verschiedenen Hirnregionen eine bis zu vierfach erhöhte Zahl CRH- und AVP-bildender Nervenzellen nachgewiesen. Antidepressive Therapieverfahren, wie zum Beispiel die Pharmakotherapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, aber auch psychotherapeutische Verfahren, führen zu einer Normalisierung der krankheitsbedingten Überaktivität des Stresshormonsystems und damit der klinischen Symptomatik (12, 13). Da dieser Effekt jedoch erst mit einer grossen Verzögerung eintritt, wurde vorgeschlagen, im Sinne kausaler pharmakologischer Therapiestrategien das fehlregulierte CRH-beziehungsweise AVP-System direkt pharmakologisch zu bekämpfen. Dies führte zur viel versprechenden Entwicklung von Blockern des CRH-Rezeptors beziehungsweise des AVP-Rezeptors, welche jedoch noch nicht im klinischen Einsatz sind (14–16).

Dieses Konzept beruht auf in Teilen alten Erfahrungen: In Zürich verfasste Manfred Bleuler 1954 in seiner Monographie «Psychiatrische Endokrinologie» eine erste umfassende Darstellung des damaligen Kenntnisstandes über die verschiedenen hormonellen Regulationssysteme, ihre Störungen sowie ihre mögliche Bedeutung für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen. Mitte der 60er-Jahre wurde erstmals beobachtet, dass während der Erkrankungsphase einer schweren Depression signifikant erhöhte Kortisol-Blutkonzentrationen auftreten – ein Befund, der sich in engem zeitlichem Zusammenhang mit der klinischen Besserung wieder normalisiert. Seitdem sind zahlreiche, differenzierte Untersuchungen zu Veränderungen der hormonellen Regulation bei Patienten mit Depression durchgeführt worden, die bestätigen konnten, dass Veränderungen in der Regulation des HPA-Systems zu den konsistentesten neurobiologischen Merkmalen affektiver Störungen zählen (13, 17).

Neben dem HPA-System ist ein weiteres Stresssystem betroffen (Abbildung 2): Depressive Patienten zeigen ausser erhöhten Kortisolwerten eine Erhöhung der Sympathikusaktivität, welche zu einer verstärkten Ausschüttung von Adrenalin führt (18). Die dauerhafte Überaktivierung der Stresshormonsysteme kann schliesslich zu weiteren Veränderungen der Stoffwechselregulation führen, die in den oben erwähnten Erkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall, Osteoporose, Insulinresistenz und Diabetes münden können. Die Depression wird daher heute als Zustand chronischen Stresses verstanden.

Unbefriedigende Behandlungssituation

Die Behandlungssituation der Depression muss mit einem Anteil von 30 bis 40 Prozent Nonrespondern, das heisst Patienten, die nicht auf die eingeleitete Therapie ansprechen, und nur 30 Prozent Vollremissionen, das heisst Komplettheilungen, als unbefriedigend bezeichnet werden. Die Therapieresistenz nach dem ersten medikamentösen Therapieversuch (8 Wochen) beträgt bis zu 70 Prozent, das heisst, nur 30 Prozent der behandelten Patienten respondieren. Zu den Ursachen des mässigen Behandlungserfolges zählen häufig eine inadäquate Dosis der antidepressiven Medikation, die fehlende Compliance des Patienten oder das nicht erfolgte Kombinieren evidenzbasierter psychotherapeutischer Verfahren mit der Medikation (19, 20). Auch das Vorliegen von Subtypen mit differenziellem Therapieansprechen (z.B. atypische oder psychotische Depressionen) ist eine mögliche Erklärung.

Als weitere wichtige Ursache muss die häufig unzureichende Dauer der Therapie herausgehoben werden. Diese liegt mit durchschnittlich maximal drei bis vier Monaten deutlich unter der in allen Leitlinien evidenzbasiert empfohlenen Dauer von mindestens 6 bis 9 Monaten. Die antidepressive Akuttherapie ist grundsätzlich zunächst bis zum völligen Abklingen der Symptome durchzuführen. Hierzu gehören auch die oft übersehenen kognitiven Einschränkungen – insbesondere Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis und Exekutivfunktionen, das heisst das Planen und Ausführen von Handlungen, können im Rahmen der Depression beeinträchtigt sein und werden oft nicht genügend beachtet. Danach sollte die Behandlung im Rahmen der Erhaltungstherapie über mindestens 6 weitere Monate unverändert beibehalten werden (21, 22).

Am Beispiel der häufig nicht erkannten oder nur unzureichend behandelten Altersdepression wird die Wichtigkeit der nachhaltigen Therapie besonders deutlich: Depressive Erkrankungsbilder gehen im fortgeschrittenen Lebensalter oftmals mit ausgeprägten Störungen

Hauptursachen für den mässigen Behandlungserfolg sind eine inadäquate Dosis der antidepressiven Medikation, eine unzureichende Dauer der Akuttherapie und Erhaltungstherapie sowie das nicht erfolgte Kombinieren evidenzbasierter Psychotherapie mit der Medikation.

neuropsychologischer Funktionen einher (früher als «Pseudodemenz» bezeichnet) – diese erhöhen das Risiko für sogenannte therapieresistente Verläufe (22–24). Zusätzlich gibt es zunehmend Hinweise, dass ein Fortbestehen kognitiver Auffälligkeiten nach (Teil-)Remission der Erkrankung mit einer ungünstigeren Langzeitprognose

einhergeht beziehungsweise bei geriatrischen Patienten einen Risikofaktor für den Übergang in eine demenzielle Erkrankung darstellt (25).

Therapeutische Konzepte – die Behandlung der Stress-Depression

Patienten aller Altersgruppen mit Restsymptomen erleiden zu 80 Prozent einen Rückfall (24) – die verbleibende depressive Symptomatik wird selber zum Stressor und löst neue depressive Episoden aus. Therapieziel ist daher die nachhaltige Therapie der Depression, welche zur Komplettheilung führt. Diese beinhaltet auch die mindestens sechsmontatige Begleitung des Patienten nach Remission – in dieser wichtigen Phase der Erhaltungstherapie dürfen die Antidepressiva keinesfalls abgesetzt oder reduziert werden, auch kann die Fortführung der Psychotherapie, gegebenenfalls im Sinne so genannter Booster-Sessions, sehr sinnvoll sein.

Erst wenn die Remission länger als 6 Monate durch die Dauerbehandlung anhält, wird von einer Heilung gesprochen.

Je häufiger depressive Phasen in der Anamnese aufgetreten sind und je schwerer sie waren, desto zwingender ist eine Langzeittherapie, das heisst die therapeutische Begleitung des Patienten über die Zeit der Erhaltungstherapie hinaus (22). Die Pharmakotherapie ist die bislang am besten untersuchte Behandlungsform in der langfristigen Therapie der rezidivierenden unipolaren Depression. Unter Erhaltungs- beziehungsweise Langzeittherapie kann eine mindestens 50-prozentige Reduktion des Rückfallrisikos erzielt werden: Im Rahmen einer Metaanalyse zur Rezidivprophylaxe im Anschluss an die Erhaltungstherapie wurde innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren ein Wiedererkrankungsrisiko von 25 Prozent unter Antidepressiva im Vergleich zu 60 Prozent unter Placebo beobachtet (26). Den höchsten Evidenzgrad weisen hierbei Antidepressiva und Lithium auf. Wie während der Erhaltungstherapie wird auch zur Rezidivprophylaxe die Fortführung der Medikation in gleich bleibender Dosis, die zur Remission geführt hat, empfohlen. Bei Reduktion der Dosis der Akutbehandlung wurden signifikant höhere Rezidivraten beobachtet (27).

Um ein Rezidiv (das heisst eine neue Episode) nach der Heilung zu verhindern, kann eine längere Rückfall-

prophylaxetherapie von 2 bis 3 Jahren sinnvoll sein. Indiziert ist diese langfristige antidepressive Therapie vor allem beim Vorliegen von insgesamt mindestens drei Episoden oder von zwei Episoden innerhalb der letzten fünf Jahre oder bei zwei Episoden mit einem Risikofaktor. Hierzu gehören unter anderem eine positive Familienanamnese, ein früher Beginn vor dem 40. oder ein später Beginn ab dem 60. Lebensjahr, ein kurzer Abstand zwischen den Episoden, einem raschen Beginn früherer Episoden oder Komorbiditäten. Bei multiplen Episoden oder mehreren Rezidiven nach Absetzversuchen wird sogar eine lebenslange Rückfallprophylaxe diskutiert.

An psychotherapeutischen Verfahren sind die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) nach Beck und Lewinsohn und die interpersonelle Psychotherapie (IPT) nach Klerman und Weissman aktuell am besten untersucht und reduzieren langfristig das Rückfallrisiko (28).

Die evidenzbasierte Behandlung von Patienten, die eine intensive Psychotherapie unter stationären Bedingungen benötigen, erfordert ein integriertes ganzheitliches Konzept, das sowohl multimodal als auch multimethodal und interdisziplinär ist. Multimethodal bedeutet in diesem Behandlungskonzept, unterschiedliche Psychotherapieansätze, wie kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamische Therapie und Gesprächstherapie, den Bedürfnissen des einzelnen Patienten entsprechend zu kombinieren. Multimodal beschreibt die Tatsache, dass neben Einzel- und Gruppentherapien je nach Indikation zusätzlich körperzentrierte beziehungsweise kreativtherapeutische Verfahren und Entspannungsverfahren (z.B. Biofeedback, progressive Muskelrelaxation, Yoga, Qi Gong, Tai Chi) in unterschiedlicher Zusammensetzung angewendet werden. Der hohe Stellenwert der antidepressiven Pharmakotherapie gerade in der stationären Behandlung schwergradiger Krankheitsverläufe bedeutet keinesfalls, dass die anderen wichtigen Therapiepfiler, Psychotherapie und sozialpsychiatrische Verfahren, nicht ebenfalls eine wesentliche Rolle spielen.

Während bei leichtergradigen Erkrankungsformen mit alleiniger Psychotherapie in der Regel sehr gute Behandlungserfolge erzielt werden können, erfolgt die Behandlung der mittelgradigen bis schweren Depression zusätzlich medikamentös mit Antidepressiva. Hierzu zählen zum Beispiel trizyklische Antidepressiva, reversible und irreversible Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

(SNRI), noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA), selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI) und andere. Diese Substanzen beruhen alle auf dem vor über 50 Jahren von Roland Kuhn anhand des Trizyklikums Imipramin entdeckten Wirkprinzip der Verstärkung der monoaminergen Neurotransmission (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin). Pharmakologisch neu ist die Verwendung von Agomelatin (in der Schweiz noch nicht zugelassen), einer mit Melatonin strukturell verwandten Substanz. Agomelatin wirkt als Melatoninrezeptor-Agonist (an MT1 und MT2) sowie als kompetitiver 5HT2C-Antagonist mit einer konsekutiven Verstärkung der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission.

Um Zeitverluste durch unnötige und vorschnelle Medikamentenwechsel möglichst zu vermeiden, muss beachtet werden, dass die antidepressive Wirkung in der Regel erst nach drei bis vier Wochen eintritt, sodass ein Wechsel des verordneten Präparates frühestens nach vier Wochen und nach ausreichender Dosierung erfolgen sollte. Fehlendes Ansprechen einer Depression auf die Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen Antidepressiva aus unterschiedlichen Substanzklassen, die in ausreichend hoher Dosierung über einen Zeitraum von jeweils 6 bis 8 Wochen verabreicht werden, deutet auf eine Therapieresistenz hin. Bei ausbleibendem Erfolg sollte zunächst der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum oder die Hochdosierung des bislang verabreichten Medikamentes erwogen werden (Abbildung 3). Evidenz für die Wirksamkeit der Hochdosis-Monotherapie liegt bislang jedoch nur für die Trizyklika, den SSNRI Venlafaxin

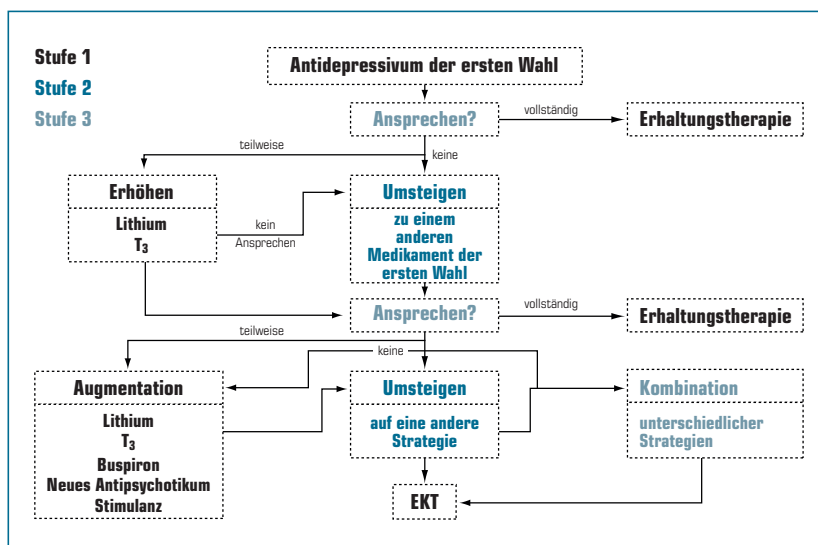


Abbildung 3: Medikamentöser Behandlungsalgorithmus Depression
Medikamente der ersten Wahl sind in der Regel die Antidepressiva der neueren Generation (SSRI, SSNRI, SNRI, NaSSA, SNDRI) wegen ihres meist günstigeren Nebenwirkungsprofils.

T3 = Augmentation mit Schilddrüsenhormon.

Beispiele: SSRI: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon; SSNRI: Duloxetin, Venlafaxin; SNRI: Reboxetin; NaSSA: Mirtazapin; SNDRI: Bupropion

sowie den in der Schweiz nicht zugelassenen irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin vor (29). Alternativ kann eine Augmentationsstrategie, das heisst die Hinzugabe einer alleine nicht antidepressiv wirksamen Substanz, erfolgen. Die beste Evidenz liegt hierbei aus mehreren doppelblinden, plazebokontrollierten Studien unverändert für Lithium vor – diese Substanz weist zudem eine nachgewiesene antisuizidale Wirkung auf (30). Weitere Augmentationsmöglichkeiten liegen im Einsatz von atypischen Antipsychotika (z.B. Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Olanzapin und Aripiprazol), wobei sich diese Substanzen bei der unipolaren Depression im Off-label-Verordnungsbereich befinden.

Antidepressivum individuell auswählen

Trotz zahlreicher Forschungsanstrengungen ist noch immer weitgehend unklar, welches Antidepressivum im Einzelfall den besten Erfolg bietet. Neben der Erfahrung, das heisst der internen Evidenz, des Behandlers sind

Mit der Schlafentzugsbehandlung (Wachtherapie) sowie der Lichttherapie liegen weitere bewährte Behandlungsmöglichkeiten in sinnvoller Ergänzung oder bei leichterem Verlaufsform alternativ zur pharmakologischen Therapie vor.

jedoch mögliche Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen, Unruhe u.a.), die Behandlungsvorgeschichte sowie der psychopathologische Querschnittsbefund der aktuellen Erkrankungsperiode für die Wahl des antidepressiven Medikamentes bedeutsam. Stehen beispielsweise Symptome wie Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe, Agitiertheit, Angst oder Suizidalität im Vordergrund, sind sedierende Antidepressiva, gegebenenfalls in passagerer Kombination mit einem Benzodiazepin, erste Wahl. Bezüglich des Kriteriums der Remission, das heisst Symptomfreiheit, liegen derzeit nur wenige adäquate Untersuchungen vor; diese weisen derzeit jedoch auf eine Überlegenheit der SSNRI, wie zum Beispiel Venlafaxin, gegenüber selektiven SSRI hin (31). Grundsätzlich ist festzuhalten, dass der Unterschied bezüglich des Erreichens einer Remission zwischen einem Antidepressivum und Plazebo typischerweise bei 10 bis 20 Prozent liegt (32, 33). Dies bedeutet, dass 5 bis 10 Patienten antidepressiv behandelt werden müssen (= number needed to treat; NNT), damit ein Patient remittiert. Im Vergleich zu anderen medizinischen Interventionen ist dies nicht schlecht, aber weit davon entfernt, satisfaktionsfähig zu sein. Gleichzeitig unterstreicht diese Erkenntnis, dass die adäquate Behandlung stets Psychotherapie beinhalten sollte. Diese führt idealerweise letztlich zu einem veränderten Umgang mit Stress und zur Korrektur der negativen individuellen

Bewertung und Verarbeitung der Stressoren. In der Zukunft könnte hierbei dem Neuropeptid Oxytocin eine wichtige unterstützende Rolle zukommen: Oxytocin, welches über einen Nasenspray problemlos appliziert werden kann, dämpft die stressinduzierte Aktivität der HPA-Achse, vermindert die bei der Depression erhöhte Amygdalaaktivität und fördert die soziale Interaktion, was wiederum positive Effekte auf die besonders bei ausgeprägter Depression erschwerte psychotherapeutische Interaktion haben könnte (34).

Derzeit gibt es keine Evidenz, dass Antidepressiva das Suizidrisiko erhöhen. Die Pharmakotherapie kann jedoch in Einzelfällen suizidale Gedanken und Handlungen in der Frühphase der Behandlung induzieren oder verschlimmern, da sie zu diesem Zeitpunkt vor Einsetzen der erst mit einer gewissen Latenz eintretenden antidepressiven Wirkung durch die monoaminerge Stimulation Agitiertheit und Aktivierung hervorrufen kann. Dies unterstreicht die bei der Depression ohnehin gegebene Notwendigkeit der engmaschigen Behandlung und Begleitung der Patienten auch im Sinne der Pharmakovigilanz sowie die sorgfältige Prüfung der Notwendigkeit einer passageren Verordnung von Benzodiazepinen. Die robuste Evidenz für die Wirksamkeit richtig verordneter und dosierter Antidepressiva bei mässiger bis schwerer unipolarer Depression sowie die Tatsache, dass die meisten Suizidversuche und Suizide auf eine fehlende oder insuffiziente Therapie zurückzuführen sind, unterstreichen die Notwendigkeit einer evidenzbasierten Therapie. ◆



*PD Dr. med. Dr. rer. nat. Martin E. Keck, M.Sc.
Stv. Ärztlicher Direktor
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie
Facharzt für Neurologie
Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ)
Clenia Privatklinik Schlössli
8618 Oetwil am See/Zürich
Internet: www.schloessli.ch*

Interessenkonflikte: keine

Das umfangreiche Literaturverzeichnis ist beim Verlag erhältlich, auch via E-Mail: info@rosenfluh.ch

Literatur

1. Wittchen, H.U. and F. Jacobi, Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 2005. 15(4): 357–376.
2. Angst, J., D.J. Kupfer, and J.F. Rosenbaum, Recovery from depression: risk or reality? *Acta Psychiatr Scand*, 1996. 93(6): 413–419.
3. Murray, J.L. and A.D. Lopez, Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet*, 1997. 349: 1498–1504.
4. Fraguas, R., Jr., et al., Major depressive disorder and comorbid cardiac disease: is there a depressive subtype with greater cardiovascular morbidity? Results from the STAR*D study. *Psychosomatics*, 2007. 48(5): 418–425.
5. Wulsin, L.R. and B.M. Singal, Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosomatic Medicine*, 2003. 65: 201–210.
6. Wassertheil-Smoller, S., et al., Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Archives of Internal Medicine*, 2004. 164: 289–298.
7. van Rossum, E.F.C., et al., Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological Psychiatry*, 2006. 59(8): 681–688.
8. de Kloet, E.R., M. Joels, and F. Holsboer, Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005. 6(6): 463–475.
9. Heim, C., P.M. Plotsky, and C.B. Nemeroff, Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004. 29(4): 641–648.
10. McEwen, B.S., Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 2005. 54 (5 Suppl 1): 20–23.
11. Ising, M., et al., The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2005. 29(6): 1085–1093.
12. Holsboer, F., The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(5): 477–501.
13. Appelhof, B.C., et al., Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biological Psychiatry*, 2006. 59: 696–701.
14. Keck, M.E. and F. Holsboer, Hyperactivity of corticotropin-releasing hormone neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides*, 2001. 22: 835–844.
15. Overstreet, D.H., D.J. Knapp, and G.R. Breese, Can CRF1 receptor antagonists become antidepressant and/or anxiolytic agents? *Drug Development Research*, 2005. 65(4): 191–204.
16. Berton, O. and E.J. Nestler, New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006. 7: 137–151.
17. Tichomirowa, M.A., et al., Endocrine disturbances in depression. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 2005. 28(1): 89–99.
18. Belmaker, R.H. and G. Agam, Major depressive disorder. *N Engl J Med*, 2008. 358(1): 55–68.
19. Rush, A.J., et al., Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 2004. 25: 119–142.
20. Adli, M., M. Bauer, and A.J. Rush, Algorithms and collaborative-care systems for depression: are they effective and why? A systematic review. *Biol Psychiatry*, 2006. 59 (11): 1029–1038.
21. Bauer, M., et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 2002. 3(1): 5–43.
22. Kempermann, U., et al., Rückfallprophylaxe bei Depression. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*, 2008. 2: 73–88.
23. Mitchell, A.J. and H. Subramaniam, Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *American Journal of Psychiatry*, 2005. 162: 1588–1601.
24. Paykel, E.S., et al., Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*, 1995. 25(6): 1171–1180.
25. Geerlings, M.I., et al., History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008. 70(15): 1258–1264.
26. Geddes, J.R., et al., Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 2003. 361: 653–661.
27. Franchini, L., et al., Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrence: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 1998. 59: 229–232.
28. Schramm, E., Interpersonelle Psychotherapie bei affektiven Störungen. *Psychiatr Psychother up2date*, 2007. 1: 117–127.
29. Adli, M., et al., Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience*, 2005. 255(6): 387–400.
30. Baldessarini, R.J., L. Tondo, and J. Hennen, Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry*, 2003. 64: 44–52.
31. Nemeroff, C.B., et al., Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*, 2008. 63: 424–434.
32. Khan, A., et al., Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *J Psychiatr Res*, 2005. 39(2): 145–150.
33. Moller, H.J., [Therapy resistance to antidepressants. Definition, prevalence, predictors, and interventional possibilities]. *Nervenarzt*, 2004. 75(5): 499–515; quiz 516–517.
34. Heinrichs, M. and J. Gaab, Neuroendocrine mechanisms of stress and social interaction: implications for mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2007. 20(2): 158–162.