

DGPPN

BÄK, KBV, AWMF

AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW

S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie

Unipolare Depression

Langfassung

2. Auflage, Version 1

November 2015

AWMF-Register-Nr.: nvl-005

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.depression.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.versorgungsleitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Herausgeber der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression



Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)



Bundesärztekammer



Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK)



Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)



Kassenärztliche Bundesvereinigung



Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPTK)



Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)



Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften



Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG)



Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Am Konsensprozess beteiligt und mitgetragen von



Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK)



Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP)



Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)



Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG)



Gesellschaft für Personzentrierte Psychotherapie und Beratung (GwG)



Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)



Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)



Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)



Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)



Stiftung Depressionshilfe



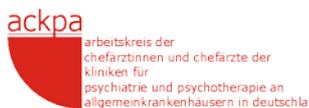
Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)



Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)



Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPTV)



Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)



Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)



Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT)



Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)

Impressum

HERAUSGEBER

Die vorliegende Leitlinie **Unipolare Depression** wurde von der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)** als S3-Leitlinie initiiert und koordiniert und wird gemeinsam von den beteiligten Organisationen inklusive Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der DGPPN als kombinierte S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie herausgegeben.

Verantwortliche Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	www.dgppn.de	Federführung für S3-Leitlinie
Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	www.baek.de	
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	www.kbv.de	
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.awmf-online.de	
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	www.akdae.de	
Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK)	www.bptk.de	
Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BAPK)	www.bapk.de	
Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG)	www.dag-selbsthilfegruppen.de	
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	www.degam.de	
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	www.dgpm.de	
Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	www.dgps.de	
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	www.dgrw-online.de	

Am Konsensprozess beteiligt und mitgetragen von

Arbeitskreis für Chefärztinnen und Chefärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland (ACKPA)	www.ackpa.de
Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK)	www.bdk-deutschland.de
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)	www.bdp-verband.org
Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)	www.bpm-ev.de
Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)	www.bv-nervenarzt.de
Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP)	www.bv-psychiater.de
Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)	www.bvvp.de
Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen (CPKA)	www.cпка.de
Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)	www.daevt.de
Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)	www.dft-online.de
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)	www.dggpp.de
Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)	www.dgpt.de

Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVt)	www.dgvt.de
Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG)	www.dpg-psa.de
Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)	www.dpv-psa.de
Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPtV)	www.dptv.de
Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)	www.verhaltenstherapie.de
Gesellschaft für Personenzentrierte Psychotherapie und Beratung (GwG)	www.gwg-ev.org
Stiftung Depressionshilfe	www.deutsche-depressionshilfe.de

VERANTWORTLICH FÜR DIE S3-LEITLINIE

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), vertreten durch Prof. Dr. Dr. Frank Schneider (Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen) und Prof. Dr. Dr. Martin Härter (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie).

KOORDINATION UND REDAKTION

Prof. Dr. Dr. Martin Härter, Dr. phil. Alessa von Wolff, Dr. phil. Levente Kriston – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Prof. Dr. Stefan Leucht – Klinikum rechts der Isar, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU-München

Prof. Dr. Mathias Berger – Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie

METHODISCHE UNTERSTÜTZUNG DES KOORDINATIONS- UND REDAKTIONSTEAMS UND MODERATION

Dr. med. Monika Nothacker – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. med. Carmen Khan (bis Januar 2015) – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. Susanne Schorr (ab Januar 2015) – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

VERANTWORTLICH FÜR DIE NATIONALE VERSORGUNGSLEITLINIE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF

KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin

Tel.: 030-4005-2508 – Fax: 030-4005-2555

E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de

Internet: www.versorgungsleitlinien.de

- Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse -

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Disseminierung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

BISHERIGE UPDATES DER LEITLINIE

- **Version 5, Juni 2015:** Grundsätzliche Änderung der vorgegebenen Gültigkeit aller NVL von vier auf fünf Jahre, Einführung neuer Versionsnummerierung, Ergänzung u. a. der DOI sowie redaktionelle Änderungen. Gültigkeit auf Antrag des Leitliniensekretariates nach Überprüfung verlängert bis zum 31.08.2015.
- **Version 1.3, Januar 2012:** Ergänzungen zu Citalopram und Escitalopram im Kapitel „H 3.6.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall“.
- **Version 1.2, August 2011:** Nach Neubewertung des Nutzens von Reboxetin durch FDA und IQWiG Streichung von der Liste empfohlener SNRI.
- **Version 1.1, Dezember 2009:** Korrektur der Zusammenfassung des systematischen Reviews von Rose et al. 2003, Langfassung S. 138.

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die S3-Leitlinie/NVL **Unipolare Depression** wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. Langfassung, die zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung erläuternde Hintergrundtexte zur Evidenz sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben enthält (**das vorliegende Dokument**);
- II. Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungseckpunkte und graduierten Empfehlungen;
- III. Leitlinien-Report;
- IV. PatientenLeitlinie;
- V. Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms [/www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de).

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage, Version 1, November 2015. Available from: www.depression.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000262

(*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDk, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Depressionshilfe).

EXPERTENKOMITEE (ALPHABETISCH)

Mitglieder der NVL-Steuergruppe

Dr. med. Ingrid Bräunlich (BAPK)
Prof. Dr. med. Tom Bschor (AkdÄ)
Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH (DEGAM)
Prof. Dr. phil. Martin Hautzinger (Vertretung: Prof. Dr. sc. hum. Christine Kühner) (DGPs)
Dipl.-Psych. Jürgen Matzat (DAG SHG)
Prof. Dr. phil. Rainer Richter (BPtK)
Prof. Dr. med. Henning Schauenburg (DGPM)
Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider (DGPPN)
Prof. Dr. phil. Holger Schulz (DGRW)

Mitglieder der Konsensgruppe

Dr. Frank Bergmann (BVDN)
Prof. Dr. Heinz Böker (DPV)
Prof. Dr. Matthias Frantz (DPG)
Prof. Dr. Hans Gutzmann (DGGPP)
Dr. Gerhard Hildenbrand (CPKA)
Dr. Christian Kieser (ACKPA)
Dipl.-Psych. Christa Leiendecker (DGPT)
Prof. Dr. Hans-Jürgen Luderer (GwG)
Dr. Herbert Menzel (BPM)
Dipl.-Psych. Rudi Merod (DGVT)
PD Dr. Thomas Messer (DÄVT)
Inge Neiser (BDP)
Dr. Cornelia Rabe-Menssen (DPtV)
Dr. Christa Roth-Sackenheim (BVDP)
Prof. Dr. Peter Schönknecht (Stiftung Depressionshilfe)
Prof. Dr. Ulrich Schweiger (DVT)
Dr. Regine Simon (BVVP)
Prof. Dr. Karin Tritt (DFT)
Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf (BDK)

Weitere Autoren

Neben den Mitgliedern der Steuergruppe haben außerdem folgende Experten an einzelnen Kapiteln mitgewirkt:

Prof. Dr. Harald Baumeister, Freiburg/Ulm (somatische Komorbidität)
PD Dr. Isaac Bermejo, Freiburg (transkulturelle Aspekte)
Prof. Dr. Martin Bohus, Mannheim (psychische Komorbidität)
Prof. Dr. Michael Grözinger, Aachen (EKT)
Prof. Dr. Ute Habel, Aachen (zyklusassozierte Störungen)
Dipl.-Psych. Timo Harfst, Berlin (systemische Therapie)
Dr. Karsten Henkel, Aachen (körperliches Training)
Prof. Dr. Michael Hüll, Freiburg/Emmendingen (Pharmakotherapie im Alter)
Ramona Meister, MSc, Hamburg (Nebenwirkungen in der Psychotherapie)
PD Dr. Frank Padberg, München (TMS)
Prof. Dr. Ingo Vernaleken, Aachen (somatische Komorbidität)

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Inhaltsverzeichnis	7
I. Einführung	10
II. Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten	11
Zielsetzung.....	11
Adressaten und Anwendungsbereich	11
Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich auch an:.....	12
III. Evidenz- und Empfehlungsgrade	12
IV. Formales Konsensusverfahren	14
V. Umgang mit Interessenkonflikten	14
1 Grundlagen	15
1.1 Begriff der Depression.....	15
1.2 Deskriptive Epidemiologie	15
1.2.1 Prävalenz und Inzidenz.....	15
1.2.2 Epidemiologische Zusammenhänge zu soziodemographischen Faktoren.....	15
1.2.3 Komorbide psychische Störungen	17
1.2.4 Komorbide somatische Erkrankungen	18
1.2.5 Folgewirkungen depressiver Störungen.....	19
1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren.....	22
1.4 Verlauf und Prognose.....	23
1.4.1 Allgemeiner Verlauf	23
1.4.2 Einfluss erkrankungs- und patientenbezogener sowie sozialer Faktoren.....	25
2 Diagnostik	26
2.1 Klassifikation.....	26
2.1.1 Syndromale Klassifikation	26
2.1.2 Klassifikation nach Schweregrad	26
2.1.3 Klassifikation nach Dauer und Verlauf	27
2.2 Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10	27
2.2.1 Diagnosestellung.....	27
2.2.2 Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen	30
2.3 Differenzialdiagnostik	36
2.3.1 Differenzialdiagnostik	36
2.3.2 Suizidalität	38
2.3.3 Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen	39
2.4 Fremdanamnese	40
2.5 Stufenplan der Diagnostik	40
2.6 Verlaufsdiagnostik	41
3 Therapie	43
3.1 Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen	43
3.1.1 Aufklärung, allgemeine Behandlungsziele und Wahl der Behandlungsalternative... ..	43
3.1.2 Behandlungsphasen und phasenspezifische Behandlungsziele	43

3.1.3	Einbezug von Patienten und Angehörigen.....	46
3.2	Versorgungskoordination und Interaktion der Behandelnden	50
3.2.1	Akteure in der Versorgung	50
3.2.2	Stationäre Versorgung	54
3.2.3	Schnittstellen in der Behandlung.....	55
3.2.4	Komplexe Behandlungskonzepte.....	60
3.3	Niederschwellige psychosoziale Interventionen.....	61
3.3.1	Angeleitete Selbsthilfe.....	61
3.3.2	Technologiegestützte psychosoziale Interventionen	62
3.5	Pharmakotherapie	65
3.5.1	Wirksamkeit und Wirkmechanismen	65
3.5.2	Substanzklassen	67
3.5.3	Vergleichende Wirksamkeit der Substanzklassen	71
3.5.4	Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung	72
3.5.5	Erhaltungstherapie	80
3.5.6	Rezidivprophylaxe	81
3.5.7	Maßnahmen bei Nichtansprechen	82
3.5.8	Pharmakotherapie chronischer Depressionen	89
3.5.9	Einsatz anderer Substanzen	89
3.5.10	Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen	90
3.6	Psychotherapie.....	93
3.6.1	Einleitung.....	93
3.6.2	Ziele und Vorgehen psychotherapeutischer Ansätze	95
3.6.3	Effektivität psychotherapeutischer Verfahren in der Akuttherapie	100
3.6.4	Effektivität psychotherapeutischer Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression.....	108
3.6.5	Effektivität von Psychotherapie bei älteren Patienten.....	111
3.6.6	Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie.....	112
3.6.7	Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie	113
3.6.8	Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression	116
3.6.9	Geschlechtsunterschiede in der Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren... ..	117
3.7	Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren	118
3.7.1	Elektrokonvulsive Therapie (EKT).....	118
3.7.2	Wachtherapie (Schlafentzugstherapie).....	121
3.7.3	Lichttherapie.....	122
3.7.4	Körperliches Training	123
3.7.5	Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten.....	125
3.7.6	Unterstützende Therapieverfahren und therapeutische Maßnahmen	127
3.8	Therapie bei Komorbidität	128
3.8.1	Depression und komorbide psychische Störungen.....	128
3.8.2	Depression und komorbide somatische Erkrankungen	135
3.9	Transkulturelle Aspekte depressiver Störungen.....	147
3.9.1	Ausgangslage.....	147
3.9.2	Depressive Symptome und Diagnose.....	147
3.9.3	Somatische und psychosoziale Diagnostik	148
3.9.4	Therapieziele und Therapieplanung.....	149
3.9.5	Therapeutische Angebote	149
3.10	Behandlung zyklusassoziierter depressiver Störungen	150

3.10.1	Depressionen in der Peripartalzeit	150
3.10.2	Prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS)	157
3.10.3	Depressionen in der Perimenopause	158
3.11	Management bei Suizidgefahr	160
3.11.1	Ausprägungen und Risikofaktoren von Suizidalität	160
3.11.2	Suizidprävention und Notfallinterventionen bei Suizidalität	162
3.11.3	Indikationen für eine stationäre Therapie	163
3.11.4	Pharmakotherapie	165
3.11.5	Krisenintervention und spezifische Psychotherapien	168
3.11.6	Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote	169
Anhang 1	Cut-off-Werte bei Fragebogenverfahren	171
Anhang 2	Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring	172
Anhang 3	Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring	174
Anhang 4	Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen	175
Anhang 5	Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme	179
Anhang 6	Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei älteren und alten Menschen	180
Anhang 7	Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression	181
Anhang 8	Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie	182
	Tabellenverzeichnis	184
	Abbildungsverzeichnis	185
	Literatur	186

I. Einführung

Als gemeinsames Produkt eines von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) initiierten Projektes zur Erarbeitung einer S3-Leitlinie und eines Auftrages im Rahmen des **Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)** von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen die S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression** erarbeitet und konsentiert. Es handelte sich um das erste Leitlinienprojekt, das zeitgleich als **S3-Leitlinie und NVL** entsprechend den unten näher beschriebenen Anforderungen und Angaben realisiert wurde. Die Revision der vorliegenden Leitlinie (Oktober 2013 - Oktober 2015) wurde im Rahmen eines von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) finanzierten Projektes erarbeitet und konsentiert.

Dieser Konsens kam durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs)**, der **Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)**, der **Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK)**, des **Berufsverbandes Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)**, des **Berufsverbandes der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM)**, des **Berufsverbandes Deutscher Nervenärzte (BVDN)**, des **Berufsverbandes Deutscher Psychiater (BVDP)**, des **Bundesverbandes der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)**, der **Chefarztkonferenz der psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhäuser und Abteilungen (ACKPA)**, der **Deutschen Ärztlichen Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)**, der **Deutschen Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)**, der **Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT)**, der **Deutschen Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT)**, der **Deutschen Psychoanalytischen Gesellschaft (DPG)**, der **Deutschen Psychoanalytischen Vereinigung (DPV)**, des **Deutschen Fachverbandes für Verhaltenstherapie (DVT)**, der **Gesellschaft für Personenzentrierte Psychotherapie und Beratung (GwG)**, der **Stiftung Depressionshilfe** sowie der **Deutschen Psychotherapeutenvereinigung** zustande. Die direkte Beteiligung von Patienten am Entstehungsprozess und bei der Konsentierung wurde durch die Mitwirkung von PatientenvertreterInnen der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG)** sowie des **Bundesverbandes der Angehörigen psychisch Kranker (BApK)** gewährleistet.

Die **Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)** und das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)** beteiligten sich beratend bei der Entwicklung der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression**.

Der Revisionsprozess wurde durch die **Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik an der Uniklinik RWTH Aachen**, das **Institut und die Poliklinik für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf** sowie durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)** von Oktober 2013 bis November 2015 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im Methodenreport des NVL-Programms [1] und im Regelwerk der AWMF (www.awmf.org) beschrieben. Zusätzlich wird zu dieser S3-Leitlinie / Nationalen VersorgungsLeitlinie ein eigener Leitlinien-Report erstellt (verfügbar unter www.versorgungsleitlinien.de und www.awmf.org). Hintergründe und Verfahren der Patientenbeteiligung am NVL-Programm werden im Handbuch zur Patientenbeteiligung dargestellt [2].

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die **finale Fassung (Stand: 10.11.2015) der 2. Auflage der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression**.

II. Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten

Zielsetzung

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Beratungsanlässen und Erkrankungen in der Versorgung [3]. Die Erforschung der Behandlungsmöglichkeiten hat in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte gemacht, dennoch bestehen in allen Bereichen der Versorgung von Patienten mit Depression Optimierungspotenziale, insbesondere hinsichtlich einer abgestuften und vernetzten Versorgung zwischen haus-, fachärztlicher und psychotherapeutischer Behandlung sowie der Indikationsstellung für ambulante und stationäre Behandlungsmaßnahmen und deren Abstimmung. Auf Seiten der behandelnden Akteure und der Patienten bestehen nicht selten Vorbehalte gegenüber evidenzbasierten Therapieverfahren, wie Pharmako- oder Psychotherapie, die eine adäquate und suffiziente Behandlung erschweren [4].

Konkret sollen mit der Revision der S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression folgende Ziele angestrebt werden:

- die Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Depressionen in Deutschland zu verbessern;
- Schlüsselempfehlungen zu prioritären Versorgungsproblemen zwischen allen an der Versorgung beteiligten Gruppen unter Einbeziehung von Patienten- und Angehörigenvertretern abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu formulieren und zu aktualisieren;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Professionen, Organisationen und Patienten sowie dem darauf beruhenden umfassenden Konsens eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- die Versorgungsabläufe für depressive Erkrankungen über die verschiedenen Bereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Prozessempfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen hinzuwirken.

Adressaten und Anwendungsbereich

Der Geltungsbereich dieser Leitlinie bezieht sich auf **unipolare depressive Störungen**, d. h. **depressive Episoden (F32)**, **rezidivierende depressive Störungen (F33)**, **anhaltende affektive Störungen** (hier nur: **Dysthymie, F34.1**), **sonstige affektive Störungen** (hier nur: **rezidivierende kurze depressive Störung, F38.1**) und **zyklusassoziierte depressive Störungen** (hier nur: **Depressionen in der Peripartalzeit, prämenstruelle dysphorische Störung** und **Depressionen in der Perimenopause**), jeweils ab einem Behandlungsalter von 18 Jahren.

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an:

- alle Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression befasst sind: Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. hausärztlich tätige Fachärzte für Innere Medizin, praktische Ärzte), Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde, Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Ärzte mit Zusatzbezeichnung Psychotherapie und Psychoanalyse, Psychologische Psychotherapeuten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten sowie Kinder- und Jugendpsychiater (sofern eine Behandlung vor dem 19. Lebensjahr begonnen wurde), behandlungsergänzende Fachberufe (z. B. Gesundheitsfachberufe wie Fachkrankenpfleger für Psychiatrie, Ergotherapeuten und Sozialarbeiter/Sozialpädagogen);
- Fachkrankenhäuser und Fachabteilungen für Psychiatrie, Psychotherapie, Akut- und Rehabilitationskliniken für psychosomatische Medizin sowie andere Rehabilitationseinrichtungen;
- an unipolaren depressiven Störungen erkrankte Erwachsene und deren Angehörige;

- Entscheidungsträger im Gesundheitswesen;
- die Öffentlichkeit zur Information über evidenzbasierte diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich auch an:

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“ sowie
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für NVL bilden.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [5, 6].

Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [5, 6].

III. Evidenz- und Empfehlungsgrade

S3-Leitlinien der AWMF und NVL haben das Ziel, die in ihnen enthaltenen Empfehlungen **auf Basis der bestverfügbaren Evidenz und im Konsens aller an der Erstellung Beteiligten** zu formulieren. Das evidenzbasierte Vorgehen beinhaltet, dass a priori für einzelne Fragestellungen die bestverfügbare Evidenz festgelegt wird, welche nach methodischen Kriterien klassifiziert wird. Für die Bewertung der Wirksamkeit (efficacy) einer Intervention liefern – in aller Regel – randomisierte klinische Studien (RCTs) die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit (Zufall, systematische Verzerrung) behaftet sind.

Im Rahmen einer Evidenzhierarchie stellten daher bei dieser Leitlinie **systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen qualitativ hochwertiger doppelblinder randomisiert-kontrollierter Studien (RCT) die höchste Evidenzstufe** dar. Lagen zu einer Fragestellung keine RCTs oder Metaanalysen bzw. systematische Reviews (auf der Basis der Quell-Leitlinien oder der Literaturrecherche) vor, wurde bei der Erstellung der ersten Auflage zunächst nach kontrollierten, nichtrandomisierten Studien gesucht, in der nächsten Ebene nach Korrelations- oder Vergleichsstudien bzw. nach Fallserien. Nicht randomisierte Beobachtungsstudien wurden bei der Revision nicht erneut systematisch recherchiert, konnten aber bei der Aufbereitung von Evidenz durch Experten für einige Themenfelder berücksichtigt werden. Die Evidenzebenen waren maßgeblich für die Ableitung der Grade einer Empfehlung: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

Andererseits wurden bei der Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch weitere ergänzende, klinische Faktoren berücksichtigt, insbesondere:

- ethische Verpflichtungen;
- klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien;
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe;
- Präferenzen der Patienten.

Tabelle 1: Evidenzebenen

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs).
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse von weniger als drei RCTs.
IIa	Evidenz aus zumindest einer methodisch gut kontrollierten Studie ohne Randomisierung.
IIb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie.
III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien.
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten.

Entsprechend dieser Konsensusaspekte konnte eine **Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad** erfolgen. Zusätzlich zu Empfehlungen wurden von der Konsensrunde auch so genannte **Statements** verabschiedet. Diese fanden Verwendung, wenn es für praktische Behandlungs- oder Vorgehenshinweise keine Evidenz gab, obwohl sie aus Expertensicht der Konsensrunde plausibel waren, oder wenn auf fehlende Evidenz und entsprechenden Forschungsbedarf hingewiesen werden sollte.

Im Rahmen der Aktualisierung wurden für die neuen bzw. modifizierten Empfehlungen die Evidenzebenen zugewiesen.

Tabelle 2: Grade der Empfehlung

A	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).
B	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.
0	„Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.
KKP*	„Klinischer Konsenspunkt“: Empfohlen als gute klinische Praxis („Good Clinical Practice Point“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

* Klinische Konsenspunkte (KKP) wurden abweichend vom üblichen NVL-Verfahren eingeführt, um den besonderen Bedingungen der gemeinsamen Erstellung von S3-Leitlinie und Nationaler VersorgungsLeitlinie Rechnung zu tragen.

In der vorliegenden Leitlinie liegt der Graduierung der Empfehlungen folgende Einteilung der Evidenz hinsichtlich ihrer methodischen Qualität zugrunde: Grundlage zur Evidenzdarlegung sind die **Evidenzkategorien des britischen NICE** [7] in der Modifikation, die in der Quell-Leitlinie verwendet wurde. Die Überleitung in Empfehlungsgrade der NVL ist in Tabelle 3 dargestellt und erfolgt unter Bezugnahme auf den aktuellen NVL-Methoden-Report [1].

Tabelle 3: Überleitung der Evidenzgrade der S3-Leitlinie in Empfehlungsgrade und Symbolik der NVL

Evidenzgrad (analog zu NICE)	Vereinfachte Definition der Quellen	Empfehlungsgrad S3/NVL	Symbol NVL	Beschreibung
I	Metaanalysen; hochwertige randomisierte kontrollierte Studien	A	↑↑	Starke Empfehlung
II oder III	Kontrollierte Studien ohne Randomisierung; Beobachtungs-Studien	B	↑	Empfehlung
IV	Expertenmeinung	0	↔	Empfehlung offen
-	Klinischer Konsenspunkt*	KKP*	-	Gute klinische Praxis*

* Klinische Konsenspunkte (KKP) wurden abweichend vom üblichen NVL-Verfahren eingeführt, um den besonderen Bedingungen der gemeinsamen Erstellung von S3-Leitlinie und Nationaler VersorgungsLeitlinie Rechnung zu tragen; Erläuterung siehe Tabelle 2.

IV. Formales Konsensusverfahren

Die Formulierung der Empfehlungen und die Darstellung des sich aus den Quell-Leitlinien und/oder der Primärliteratur ergebenden Empfehlungsgrads erfolgten in einem ersten Schritt durch das Koordinationsteam. Die anschließende Diskussion erfolgte in der Steuergruppe, schließlich in der Konsensrunde. Alle in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen wurden in der Konsensrunde im Rahmen eines Nominalen Gruppenprozesses (NGP) abgestimmt. Dementsprechend wurde ein Nominaler Gruppenprozess [8-10], moderiert von Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Dr. Carmen Khan (ÄZQ), durchgeführt. An diesem Prozess nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Falls die benannten Vertreter nicht am Konsensverfahren teilnehmen konnten, wurde von ihnen in Abstimmung mit der Fachgesellschaft oder Organisation ein Repräsentant ausgewählt. Dies war jedoch nicht in allen Fällen möglich. Jeder Fachgesellschaft und Organisation stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

V. Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren der NVL haben etwaige Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe Leitlinien-Report). Alle potentiellen Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitlinien-gruppe offen thematisiert. Ausschlüsse wurden als nicht erforderlich angesehen.

1 Grundlagen

1.1 Begriff der Depression

Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesslosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind. Damit verbunden treten häufig verschiedenste körperliche Beschwerden auf [11]. Depressive Menschen sind durch ihre Erkrankung meist in ihrer gesamten Lebensführung beeinträchtigt. Es gelingt ihnen nicht oder nur schwer, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, sie leiden unter starken Selbstzweifeln, Konzentrationsstörungen und Grübelneigung. Depressionen gehen wie kaum eine andere Erkrankung mit hohem Leidensdruck einher, da diese Erkrankung in zentraler Weise das Wohlbefinden und das Selbstwertgefühl von Patienten beeinträchtigt [12]. Im Weiteren beschränken sich die Ausführungen entsprechend dem Geltungsbereich dieser Leitlinie auf die **unipolare depressive Störung**, d. h. **depressive Episoden**, **rezidivierende depressive Störungen**, **anhaltende affektive Störungen** (hier nur: **Dysthymie**), **sonstige affektive Störungen** (hier nur: **rezidivierende kurze depressive Störung**) und **zyklusassoziierte depressive Störungen** (hier nur: **Depressionen in der Peripartalzeit**, **prämenstruelle dysphorische Störung** und **Depressionen in der Perimenopause**).

1.2 Deskriptive Epidemiologie

1.2.1 Prävalenz und Inzidenz

Depressionen zählen zu den häufigsten, aber hinsichtlich ihrer individuellen und gesellschaftlichen Bedeutung meistunterschätzten Erkrankungen [13]. Die Anzahl neuer Erkrankungsfälle innerhalb eines Jahres, die so genannte **Jahresinzidenz**, liegt bei ein bis zwei Erkrankungen auf 100 Personen.

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression (alle Formen) zu erkranken (**Lebenszeitprävalenz**), liegt national wie international bei 16-20 % [14, 15]. Das Lebenszeitrisiko für eine *diagnostizierte Depression* liegt laut Selbstauskunft in der ersten Erhebungswelle der aktuellen *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)* bei 11,6 % [16, 17]. Laut dieser Studie leiden nach Selbstauskunft aktuell ca. 8,1 % der Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren unter einer *depressiver Symptomatik* [16]. Die Häufigkeit einer *unipolaren Depression* in der Allgemeinbevölkerung wird in einem Zeitfenster von 12 Monaten auf 7,7 %, die **12-Monatsprävalenz** für eine Major Depression auf 6 % und für eine Dysthymie auf 2 % geschätzt (siehe Tabelle 4). Damit liegt die Anzahl der Betroffenen in Deutschland, die in einem Zeitraum von 12 Monaten an einer unipolaren Depression erkrankt sind, bei ca. 6,2 Mio. [17].

Tabelle 4: 12-Monats-Prävalenz affektiver Störungen (DEGS1), in % mit 95% Konfidenzintervall (nach [17])

	Frauen	Männer	gesamt
Unipolare Depression	10,6 (9,2–12,2)	4,8 (4,0–5,7)	7,7 (6,9–8,6)
Major Depression	8,4 (7,2–9,9)	3,4 (2,8–4,3)	6,0 (5,2–6,8)
Dysthymie	2,5 (1,9–3,2)	1,4 (1,0–2,0)	2,0 (1,6–2,4)
Bipolare Störungen	1,7 (1,2–2,5)	1,3 (0,8–2,0)	1,5 (1,1–2,0)

Bei ca. einem Fünftel der Patienten, die an depressiven Episoden erkranken, treten auch hypomanische, manische oder gemischte Episoden auf. Diese bipolaren Störungen werden als eigenständige Erkrankungen von der „unipolaren“ Depression abgegrenzt und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

1.2.2 Epidemiologische Zusammenhänge zu soziodemographischen Faktoren

Frauen sind zahlreichen Längs- und Querschnittsstudien zufolge **häufiger** von depressiven Störungen betroffen als Männer [18-23]. Ihr Erkrankungsrisiko liegt mit einer 12-Monatsprävalenz für eine unipolare Depression von 10,6 % **doppelt so hoch** wie bei Männern mit 4,8 % [17] (siehe Tabelle 4). Bezogen auf die Vier-Wochen-Prävalenz depressiver Störungen liegen in Deutschland Frauen aller Altersgruppen ebenfalls deutlich vor den gleichaltrigen Männern.

In der Literatur wird diskutiert, inwieweit die **Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit von Depressionen** lediglich auf unterschiedliches Inanspruchnahmeverhalten, unterschiedliche Erkennungsraten oder durch unterschiedliche Symptomatologie von Depressionen bei Männern und Frauen erklärbar sind. Vergleicht man Daten aus epidemiologischen Bevölkerungsstudien mit Studien im Behandlungskontext, so ist das Geschlechterverhält-

nis in beiden Erhebungssettings jedoch ähnlich (ca. 2:1), was gegen eine Verzerrung der Schätzungen von Erkrankungsraten durch eine unterschiedliche Inanspruchnahme spricht [24-26]. Auch die ärztlichen Erkennungsraten von Depressionen unterscheiden sich nach einer aktuellen Metaanalyse [27] und früheren Arbeiten (Zsf. [24, 25]) nicht in Abhängigkeit vom Geschlecht. Der Hypothese, dass sich Männer erst später und damit unter höherer Symptombelastung in Behandlung begeben, spricht entgegen, dass diese im Behandlungskontext im Durchschnitt keine ausgeprägtere Symptomatik aufweisen [28, 29] und die Krankheitsverläufe von Männern nicht ungünstiger sind (z. B. [30]), was zu erwarten wäre, wenn die Depression zu Behandlungsbeginn ausgeprägter oder bereits chronifizierter wäre. Gegen die Hypothese, dass Frauen eher bereit sind, depressive Symptome zuzugeben, sprechen Beobachtungen aus den epidemiologischen Studien, wonach Frauen nicht häufiger als Männer sog. „stigmatisierende“ Kernsymptome wie Traurigkeit oder Anhedonie schildern, sondern eher ausgeprägtere Symptome im Bereich körperlich-vegetativer Beschwerden [31, 32]. In einer niederländischen Studie an mehr als 1.000 Patienten wurden Traurigkeit und Freudlosigkeit sogar häufiger von männlichen als weiblichen Patienten genannt [33].

Im Zusammenhang damit steht eine weitere Hypothese zu einem möglichen Artefakt, die einen **kriteriumsbezogenen Geschlechterbias** in den gängigen Diagnosesystemen wie DSM-IV, DSM-V oder ICD-10 kritisiert, wonach hier „weibliche“ Symptome überrepräsentiert sind, während das depressive Erleben von Männern möglicherweise nicht adäquat erfasst wird. So wurde postuliert, dass Männer einen atypischen Ausdruck der Depression aufweisen, der durch Leitsymptome wie höhere Reizbarkeit, geringe Stresstoleranz und antisoziale Züge gekennzeichnet ist (sog. „Männerdepression“, [34, 35]). Jedoch fand die überwiegende Mehrzahl klinischer und populationsbasierter Studien keine höheren Reizbarkeitswerte bei Männern (vgl. [28, 29, 33, 36, 37] oder sogar eine höhere Reizbarkeit bei depressiven Patientinnen [38, 39]). Ähnlich identifizierten manche Autoren (2010) [40] höhere Männerdepressionsraten, definiert über o.g. Merkmale, bei weiblichen gegenüber männlichen Studenten. Erklärungsansätze, die versuchen, expansive und Substanzstörungen bei Männern als maskierte Depression einzuordnen, sind ebenfalls nicht unproblematisch (z. B. [41]). Zum einen sprechen genetische Untersuchungen gegen eine so starke Überlappung, zum anderen müssten mit demselben Argument auch andere Störungen als maskierte Depression bezeichnet werden, die wiederum bei Frauen häufiger auftreten, wie Angst- oder Essstörungen.

Die hier angesprochene Diskussion berührt jedoch die Frage der grundsätzlichen **Validität der derzeitigen Klassifikationssysteme**, die sich hauptsächlich auf die Deskription psychopathologischer Symptome konzentrieren. So sind z. B. bestimmte neurobiologische Krankheitskorrelate, wie der mögliche Mangel an serotonerger Transmission, nicht nur für die Depression, sondern auch für zahlreiche andere psychische Störungen relevant (u. a. Schizophrenie, Angststörungen, Essstörungen, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Antisoziale Persönlichkeitsstörung, Impulskontrollstörungen), die ebenfalls durch unterschiedliche Prävalenzraten bei Männern und Frauen charakterisiert sind. Inwieweit sich diese unterschiedlichen Störungen schließlich durch einen pathologischen „Generalfaktor“ oder anhand einer anderen Einteilung von Phänotypen besser beschreiben lassen, kann nach derzeitigem Forschungsstand noch nicht befriedigend beantwortet werden. Momentan überzeugt es jedoch weder unter Forschungsaspekten noch unter therapeutischer Perspektive, die unterschiedlichsten Ausdrucksformen psychischer Erkrankungen gleichermaßen unter dem Depressionsbegriff zu subsumieren [26]. Grundsätzlich sollten mögliche geschlechtsspezifische Artefakte in der Depressionsdiagnostik jedoch berücksichtigt werden, wobei ihr Erklärungspotenzial nicht ausreicht, um das deutliche Überwiegen der Depressionsraten bei Frauen zu erklären.

Neuere Studien lassen vermuten, dass das Erkrankungsrisiko für **Mädchen und junge Frauen** steiler ansteigt als für ihre männlichen Altersgenossen [21]. Mädchen weisen möglicherweise schon vor Beginn der Adoleszenz latent mehr Risikofaktoren auf (u. a. Erziehungsstilfolgen, Missbrauchserfahrungen), die dann angesichts der vielfältigen Veränderungen und Herausforderungen im Jugendalter das Entstehen einer Depression begünstigen [20, 42]. 15- bis 19-jährige Frauen weisen die höchste Suizidversuchsrate (im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen bei beiden Geschlechtern) auf, hingegen ist in den vergangenen Jahren in mehreren Ländern eine Zunahme der Suizidrate bei männlichen Jugendlichen zu beobachten [43, 44]. **Frauen** weisen zudem einen *signifikant früheren Beginn* einer unipolar depressiven Ersterkrankung [44], eine *längere Episodendauer* [44] und eine *höhere Rückfallgefahr* für weitere depressive Phasen auf (vgl. [20]). Aufgrund der immer noch schlechten Datenlage – die meisten Untersuchungen gingen nur bis 65 Jahre – ist es unklar, ob sich die Geschlechtsunterschiede im mittleren und höheren Lebensalter angleichen, zumal die epidemiologischen Studien unter anderem aufgrund der höheren somatischen Komorbidität im Alter weniger valide Daten erbringen [45-47]. *Bipolare affektive Störungen* sind hingegen bei beiden Geschlechtern gleich häufig [12, 48].

Depressionen treten in **jedem Lebensalter** auf. Allgemein sind sowohl der Zeitpunkt der Ersterkrankung als auch der Verlauf der Depression individuell sehr verschieden (siehe Kapitel 1.4 „Verlauf und Prognose“). Das durchschnittliche Alter bei depressiver Ersterkrankung wurde früher zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr angenom-

men [49]. Der aktuelle Bundesgesundheitsurvey liefert jedoch Hinweise, dass in Deutschland **50 % aller Patienten bereits vor ihrem 31. Lebensjahr** erstmalig an einer Depression erkranken [48]. Zudem besteht die Tendenz, dass die Erkrankungsraten in jüngeren Altersgruppen zunehmen (sog. „Kohorteneffekt“, vgl. [50, 51]). Darüber hinaus erkrankt ein beträchtlicher Anteil an Patienten bereits in der Kindheit oder der Adoleszenz an der ersten depressiven Episode [51]. In einer 10-Jahres-Längsschnittstudie konnte ein bedeutsamer Anstieg der an unipolarer Depression erkrankten Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 18 Jahren nachgewiesen werden [52]. Ergebnisse nationaler und internationaler Studien berichten von Prävalenzen zwischen 15-20 % bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres mit einem starken Anstieg der Prävalenz in der Pubertät [53, 54].

Schätzungen zur **12-Monatsprävalenz von depressiven Störungen bei älteren Menschen** in Heimen und anderen Institutionen erreichen Werte zwischen 15 % und 25 % [55]. Bei **Dysthymien** kann über die Lebensspanne hinweg zunächst eine stetige Zunahme, dann jedoch ab dem 30. Lebensjahr eine allmähliche und ab dem 65. Lebensjahr eine deutliche Abnahme festgestellt werden [56]. Dennoch sind **im höheren Lebensalter Depressionen die häufigste psychische Störung**, wobei eine **hohe Komorbidität mit körperlichen Erkrankungen** und Funktionseinschränkungen besteht [57-59]. Eine aktuelle Metaanalyse bevölkerungsbasierter Studien ergab eine Punktprävalenz von 7,2 % (95% CI 4,4-10,6 %) für eine Major Depression und eine Punktprävalenz von 17,1 % (95% CI 9,7-26,1%) für eine depressive Symptomatik bei älteren Menschen über 75 Jahren [60]. Höhere Prävalenzschätzungen liegen für spezifische Settings vor; so sind unter den Patienten der Primärversorgung bis zu 37 % [61] und unter Bewohnern von Pflegeheimen bis zu 50 % [62] von einer depressiven Symptomatik betroffen. Die **Suizidrate** (vollendete Suizide) steigt kontinuierlich mit dem Lebensalter an und ist bei Hochbetagten am höchsten. Generell, aber vor allem im höheren Lebensalter, ist die komplexe Interaktion zwischen genetischer Disposition, frühkindlichen Erfahrungen, somatischen Erkrankungen (vor allem vaskulärer Art) und psychosozialen Faktoren (Armut, Verwitwung, Vereinsamung, gesellschaftlicher Statusverlust) für das Entstehen sowie den Verlauf depressiver Störungen von besonderer Relevanz [63-66]. So kann z. B. die größere Häufigkeit von Depressionen in Alten- und Pflegeheimen durchaus eine Folge der durch eine vorbestehende depressive Störung gestörten bzw. beeinträchtigten sozialen Integration sein und nicht die Folge z. B. der Verhältnisse im Heim. Depressive Störungen im Alter sind folgenschwer. Sie gehen mit Funktionseinschränkungen [67], einer reduzierten Lebensqualität [68], kognitiven Beeinträchtigungen sowie einer erhöhten Suizidalität und nicht-suizidalen Mortalität einher [69-71]. Erkrankungsverläufe körperlicher Erkrankungen werden durch komorbide depressive Störungen deutlich negativ beeinflusst [72].

Der **Familienstand** und das Vorhandensein bzw. Fehlen einer **vertrauensvollen persönlichen Beziehung** sind als Protektiv- bzw. Risikofaktoren bei unipolaren Depressionen gesichert [56, 73][89]. *Getrennte, geschiedene* und *verwitwete* Personen und *solche ohne enge Bezugspersonen* erkranken eher. So fanden Jacobi et al. (2014) [74] eine deutlich erhöhte 12-Monatsprävalenz affektiver Störungen für diese Gruppe von 16,3 % im Vergleich zu Personen, die in einer festen Partnerschaft leben (7,1 %).

Unter den **sozioökonomischen Faktoren** korrelieren ein *höheres Bildungsniveau* und eine *sichere berufliche Anstellung* mit niedrigeren Depressionsraten [15, 73]. So liegt die 12-Monatsprävalenz affektiver Störungen von Personen aus der *unteren sozialen Schicht* mit 14,0 % mehr als doppelt so hoch wie bei denjenigen aus hohen sozialen Schichten (6,3 %) [74]. Darüber hinaus haben Menschen, die in *städtischer Umgebung* und in *Mietwohnungen* leben, eine substanziiell höhere Depressionsrate als diejenigen, die auf dem Land und in einem Eigenheim wohnen [73]. Die 12-Monatsprävalenz affektiver Störungen von Personen, die in Gemeinden mit unter 20 000 Einwohnern leben, liegt mit 7,8 % deutlich niedriger im Vergleich zu Personen, die in Städten mit mehr als 500 000 Einwohnern leben (13,9 %) [74].

1.2.3 Komorbide psychische Störungen

Komorbidität beschreibt das Vorhandensein von mehr als einer spezifischen Störung bei einer Person in einem definierten Zeitraum [75]. Unter „lebenszeitlicher Komorbidität“ wird das Auftreten von zwei oder mehr verschiedenen Störungen über die Lebenszeit eines Individuums verstanden. In nationalen Komorbiditätssurveys [22, 76, 77] zeigte sich, dass die meisten über die Lebensspanne zu ermittelnden psychischen Störungen ([76]: 79 %) komorbid auftreten. Für Personen mit multiplen Komorbiditäten werden dabei die stärksten funktionellen Beeinträchtigungen berichtet.

Wittchen (1996) [78] und Frances et al. (1990) [79] formulierten Hypothesen dazu, welcher Zusammenhang zwischen zwei komorbiden Störungen bestehen kann:

- **Kausale Beziehung:** Eine depressive Störung kann z. B. dazu prädisponieren, eine Substanzabhängigkeit zu entwickeln.

- *Wechselseitige Kausalität*: Depressive Störungen scheinen z. B. gehäuft mit generalisierten Angststörungen verbunden zu sein, umgekehrt gehen generalisierte Angststörungen gehäuft mit einer sekundären Depression einher.
- *Komorbidität bei gemeinsamem ätiologischem Faktor*: Eine Verlusterfahrung kann sowohl eine depressive Störung als auch eine Angststörung auslösen.
- *Komorbidität bei zugrunde liegenden komplexen Faktoren*: Mehrere Faktoren spielen wechselseitig bei der Entstehung einer depressiven und einer anderen psychischen Störung zusammen.
- *Komorbidität bei überlappenden diagnostischen Kriterien*: Zwei Störungen überlappen sich hinsichtlich der diagnostischen Kriterien, z. B. hinsichtlich Schlafstörungen und Unruhe bei Depression und Demenz.

Depressive Störungen weisen eine **hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen** auf [80, 81]. Bezogen auf die letzten 12 Monate vor der Untersuchung wurde in einem nationalen deutschen Survey bei 60,7 % aller Patienten mit unipolaren depressiven Störungen das Vorliegen einer Komorbidität erfasst, darunter bei 24,1 % drei und mehr zusätzliche Diagnosen [74]. Patienten mit komorbiden Erkrankungen haben ein *höheres Chronifizierungsrisiko*, eine *ungünstigere Prognose* und ein *erhöhtes Suizidrisiko* [82].

Besonders häufig zeigt sich eine Komorbidität mit **Angst- und Panikstörungen** [83]. Beinahe 50 % derjenigen, die bezogen auf die Lebenszeit die Kriterien für eine depressive Störung erfüllen, erfüllen auch die Kriterien für die Diagnose einer Angststörung [84-86]. Eine Komorbidität von Depression und Angst geht mit *höherer Symptomschwere*, *Chronizität*, *höherer funktioneller Beeinträchtigung*, *höherer Suizidrate* und einem *geringeren Ansprechen auf medikamentöse Therapie* einher [85, 87-89].

Eine weitere häufige und prognostisch ungünstige Komorbidität besteht mit **Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit**. Ein Drittel aller depressiven Patienten weist, bezogen auf die Lebenszeit, einen Substanzmittelabusus in der Anamnese auf. Bei Patienten mit einer **Suchterkrankung** liegt die Komorbidität mit depressiven Störungen zwischen 30 % und 60 % [23, 84, 90]. Der hohe Anteil an Depressionen bei Suchtkranken ist häufig eine sekundäre Folge der Suchterkrankung [91].

Auch **Essstörungen, somatoforme Störungen, Persönlichkeitsstörungen** sowie **Zwangsstörungen** weisen eine hohe Komorbidität mit depressiven Störungen auf. Beispielsweise weisen 43 % der Patientinnen mit einer **Essstörung** (*Anorexia nervosa* oder *Bulimia nervosa*) eine komorbide depressive Störung auf [92, 93]. In klinischen Studien wurden **Persönlichkeitsstörungen** bei 41-81 % der depressiven Patienten diagnostiziert; bei 35 % der Patienten mit Persönlichkeitsstörungen war zusätzlich eine Depression vorhanden [94, 95].

Bei **chronischen Depressionen** liegen als häufigste komorbide Persönlichkeitsstörungen die *ängstlich-vermeidende* (25,3 %) sowie die *zwanghafte* (18,1 %) und die *selbstschädigende* (16 %) vor [96]. Die Anteile gleichzeitiger Diagnosen von Persönlichkeitsstörungen und einer depressiven Episode liegen bei 20-29 % für die *Borderline-* und die *dependente Persönlichkeitsstörung* und bei 10-19 % für die *selbstunsichere* und die *zwanghafte Persönlichkeitsstörung* [97, 98].

1.2.4 Komorbide somatische Erkrankungen

Die Wechselwirkungen zwischen somatischen und psychischen Erkrankungen sind vielfältig und besonders für die Depression gut belegt. Zum einen sind schwere körperliche Erkrankungen häufig mit psychischen Belastungen verbunden, die das Ausmaß einer behandlungsbedürftigen psychischen Störung erreichen können. Dabei ist dies nicht nur als eine psychische Reaktion auf die belastende Situation einer schwerwiegenden körperlichen Erkrankung zu verstehen, sondern es handelt sich vielmehr um ein **komplexes, interagierendes Bedingungsgefüge von somatischer Erkrankung, angewandten Behandlungsmaßnahmen, individuellen Bewältigungsressourcen und psychischen Störungen** [99]. Zum anderen hat aber auch eine depressive Störung erhebliche Auswirkungen auf den körperlichen Allgemeinzustand des Betroffenen. Das Ausmaß dieser körperlichen Beeinträchtigung – z. B. durch Schlafstörungen, Erschöpfung oder allgemeine Schwäche – ist so hoch, dass Depressionen diesbezüglich vergleichbar sind mit anderen chronischen somatischen Erkrankungen wie Diabetes, Arthritis und Bluthochdruck [100, 101].

Darüber hinaus zeigen epidemiologische Studien, dass **depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für verschiedenste somatische Erkrankungen** haben [102-105]. Eine WHO-Studie zeigte, dass das Risiko, an einer körperlichen Beeinträchtigung zu erkranken, ein Jahr nach einer depressiven Erkrankung um das 1,8-fache erhöht ist, wobei diese Assoziation für sich genommen noch nichts über eine mögliche Kausalität aussagt [106]. Zu den gehäuft im Rahmen depressiver Episoden auftretenden somatischen Beeinträchtigungen zählen u. a. *arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen*, *Krebs*, *Migräne*, *Asthma bronchiale*, *Allergien*, *Ulcus pepticum*, *Diabe-*

tes mellitus und *Infektionserkrankungen* [102, 103, 107-109]. Eine Schwächung des Immunsystems wurde für Trauernde nachgewiesen und könnte einen Teil der Assoziation depressiver und körperlicher/psychosomatischer Erkrankungen erklären [110].

Die hohe **Prävalenz depressiver Störungen bei Patienten mit somatischen Erkrankungen** ist in vielen epidemiologischen Studien nachgewiesen [111-117] und ist mit schwerwiegenden Folgen wie erhöhter Mortalität [118, 119], erhöhter Morbidität [120], höheren direkten und indirekten Kosten [121-124], einer geringeren Behandlungsadhärenz [125, 126] und reduzierter Lebensqualität [127, 128] verbunden. Methodisch gute bevölkerungsrepräsentative epidemiologische Studien zeigen eine deutlich höhere **12-Monats-Prävalenz** einer depressiven Episode bei chronisch somatisch erkrankten Patienten (9 %) in allerdings deutlicher Abhängigkeit von der jeweiligen somatischen Erkrankung. Abgesehen von Erkrankungen wie der sog. Fibromyalgie, des chronischen Müdigkeitssyndrom und der Chemikalienhypersensitivität zeigen insbesondere chronische Darmerkrankungen (ca. 16 %), chronisch neurologische Erkrankungen (bis zu 16% bei MS), Atemwegserkrankungen (ca. 13 %, chronische Wirbelsäulenerkrankungen (13 %), Tumorerkrankungen (12 %) und rheumatologische Erkrankungen (ca. 10 %) deutliche Erhöhungen der Prävalenz; aber auch bei chronisch kardialen, vaskulären oder sonstigen somatischen Erkrankungen war die Prävalenz erhöht [129]. In einer aktuellen Studie wurde die **4-Wochen-Prävalenz** für eine affektive Störung auf bis zu 6,5 % für Krebspatienten geschätzt, wobei Brustkrebspatientinnen das höchste Risiko für die Entwicklung einer psychischen bzw. depressiven Störung (8,7 %) aufwiesen [117].

Studien belegen, dass das relative Risiko, eine **kardiovaskuläre Erkrankung** zu erleiden oder daran zu versterben, erhöht ist, wenn Patienten erhöhte Depressionswerte aufweisen. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beim Vorhandensein depressiver Störungen liegt je nach Studie zwischen 1,1 % und 4,2 % [118, 130-132]. Für Patienten, die nach einem *Myokardinfarkt* an einer Depression erkranken, liegt die **Mortalität** deutlich höher als für Infarktpatienten ohne Depression [133]. Die Frage, ob eine antidepressive Therapie erneute akute kardiovaskuläre Ereignisse oder die Mortalität beeinflusst, ist trotz mehrerer großer, insbesondere Kohorten-Studien noch nicht sicher beantwortet [134]. Eine Metaanalyse berichtet eine signifikante Abnahme der Rehospitalisierungsrate (zumeist aus kardiologischen Gründen) [135].

Von besonderer Bedeutung sind auch die **Zusammenhänge zwischen hirnorganischen Erkrankungen und Depressionen**, vor allem im höheren Lebensalter. Dies gilt analog zu den kardiovaskulären Erkrankungen für *zerebrovaskuläre Erkrankungen*, wie *Schlaganfälle* und *vaskuläre Demenzen* [136, 137]. Vor allem die Beeinträchtigung subkortikaler Hirnfunktionskreise führt zu Depressionen, besonders häufig zum Beispiel beim *Morbus Parkinson* [138]. Die in diesem Kontext auftretenden Depressionen bieten zum Teil ein eigenes Erscheinungsbild mit ausgeprägte(re)n exekutiven Funktionsstörungen, vor allem Aufmerksamkeitsdefizite, Verlangsamung und Affektlabilität. Dies hat zu neuen Operationalisierungen wie z. B. dem einzelnen Vorschlag einer „vaskulären Depression“ als eigener diagnostischer Kategorie geführt [136, 139].

Immer noch nicht vollständig geklärt ist der **Zusammenhang zwischen Depression und Alzheimer-Demenz**. Sicher ist, dass speziell Patienten, die im höheren Lebensalter erstmalig an einer Depression erkranken und über kognitive Störungen klagen, mit zunehmender Dauer der Verlaufsbeobachtung eine Demenz erleiden [140, 141]. Andererseits zeigte vor kurzem eine Metaanalyse, dass Depressionen generell ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz mit sich bringen [142].

1.2.5 Folgewirkungen depressiver Störungen

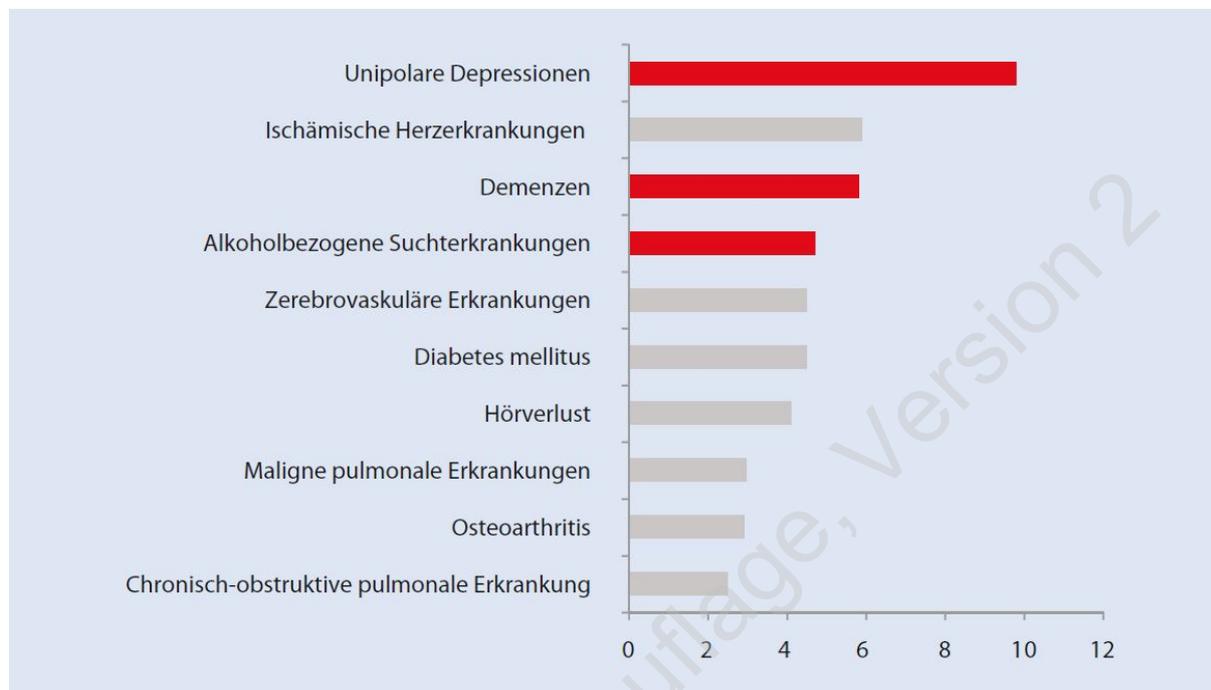
Depressive Störungen haben unter den psychischen Störungen eine besonders hohe Bedeutung für die Gesundheitsversorgung. Nach einer WHO-Studie zählen depressive Störungen zu den **wichtigsten Volkskrankheiten** und werden in den nächsten Jahren noch deutlich an Bedeutung zunehmen [143-145]. Eine Maßeinheit ist hierbei besonders relevant: Der Indikator „*Disability-adjusted Life Years*“ (*DALYs*) erfasst die Summe der Lebensjahre, die durch Behinderung oder vorzeitigen Tod aufgrund einer Erkrankung verloren gehen. Die Zahlen werden dabei aufgrund regionaler epidemiologischer Befunde auf die Weltbevölkerung extrapoliert. Hierbei nahmen *unipolare depressive Störungen* 2004 den dritten Rang ein, was ihre Bedeutung unter allen weltweiten Erkrankungen auf Lebensbeeinträchtigung und vorzeitigen Tod angeht (vgl. Abbildung 1; [146]). Die WHO geht darüber hinaus davon aus, dass *unipolare Depressionen* bis 2030 unter den das Leben beeinträchtigenden oder verkürzenden Volkskrankheiten insgesamt die größte Bedeutung vor allen anderen Erkrankungen haben werden.

Die Symptome einer Depression führen zu einer **starken Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Befindlichkeit** [57, 147-149]. Depressive Menschen beschreiben ihr körperliches und seelisches Befinden zu jeweils 77 % als schlecht bis sehr schlecht im Vergleich zu nicht depressiven mit 38 % bzw. 17 % [12]. Auch die Alltagsaktivitäten sind durch eine Depression deutlich beeinträchtigt. So erleben depressive Patienten bezogen auf

die letzten vier Wochen an zehn Tagen leichte und an sieben Tagen starke Beeinträchtigungen in ihrer Lebensführung, während dies bei nicht depressiven Personen nur an 1,5 bzw. 0,6 Tagen vorkommt [12].

Durch Krankheiten weltweit verlorene Lebensjahre in Millionen

Abbildung 1: Hochrechnung der World Health Organisation (WHO): Burden of Disease 2030 der Industrieländer für 12-Monatsprävalenzen [146, 150]



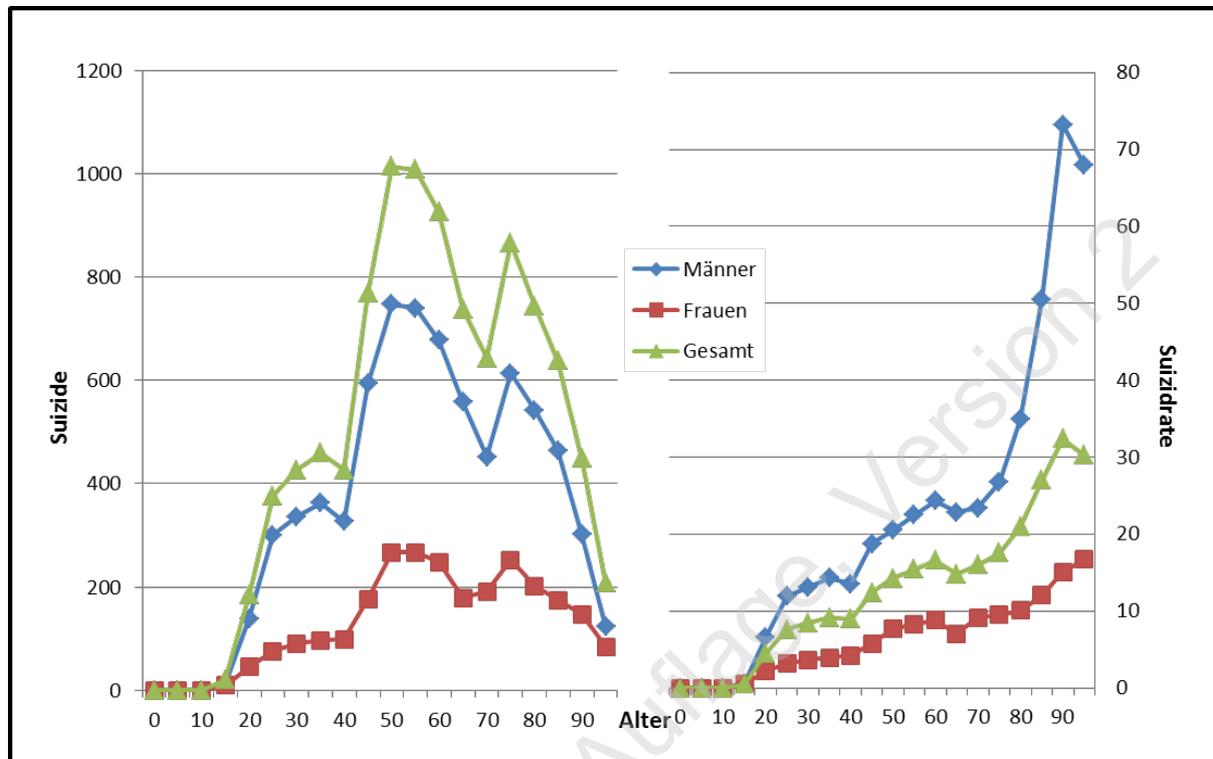
Darüber hinaus, gehen depressive Störungen mit einer **hohen Mortalität, v. a. durch Suizide**, einher. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes nehmen sich in Deutschland insgesamt **pro Jahr mehr als 10 000 Menschen** das Leben. Die Zahl der Suizide übersteigt damit deutlich die der jährlichen Verkehrstoten, die im Jahr 2013 bei 3 771 lag [151]. Fast alle Patienten mit *schweren Depressionen* haben zumindest Suizidgedanken. Die Suizidrate bei Depressiven ist dabei etwa 30-Mal höher als in der Durchschnittsbevölkerung [152]. 8,6 % der Patienten, die im Verlauf ihres Lebens wegen Suizidalität stationär behandelt wurden, versterben durch Suizid; unter den stationär behandelten Patienten mit einer affektiven Störung, die nicht speziell wegen Suizidalität hospitalisiert wurden, sind es 4,4 % [153]. Insgesamt ist die **Anzahl der Suizidversuche ca. sieben bis zwölf Mal höher als die der vollzogenen Suizide**. Eine Multicenter-Studie in psychiatrisch-psychotherapeutischen Kliniken in Baden-Württemberg ergab, dass 30 % der depressiven Patienten bereits einen Suizidversuch in ihrem Leben unternommen hatten. Bei 45 % lag bei Aufnahme akute Suizidalität vor [154]. Die Suizidrate steigt ab dem 70. Lebensjahr deutlich an. Dabei liegt die **Suizidrate älterer Männer** (Altersgruppe 80+Jahre) ca. 20-Mal höher als die von jungen Frauen, die demgegenüber das höchste Suizidversuchsrisiko haben [155-158]. **Männer versterben mehr als doppelt so oft durch Suizid** als Frauen (Statistisches Bundesamt, 2012; vgl. Abbildung 2). Fast jede zweite Frau (47,2 %), die sich im Jahre 2012 das Leben nahm, war älter als 60 Jahre. Dagegen sind 45,5 % der durch Suizid verstorbenen Männer zwischen 40 und 65 Jahre alt.

Depressive Störungen haben darüber hinaus gravierende Auswirkungen auf die **sozialen Beziehungen** und die **Arbeitsfähigkeit** der Betroffenen [106]. In diesem Zusammenhang wurde in den letzten Jahren in Deutschland vermehrt der Begriff und das Syndrom **Burnout** diskutiert (vgl. 1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren sowie [159]).

Nicht nur für den Betroffenen selbst ist eine depressive Störung mit zahlreichen Beeinträchtigungen verbunden, sie stellt auch **an Partner und Familienangehörige enorme Anforderungen** und erfordert ein hohes Maß an Verständnis und Geduld. Familiäre und Partnerbeziehungen sind häufig in Mitleidenschaft gezogen, wenn ein Familienmitglied an einer Depression erkrankt. Eine Depression eines Elternteils kann zu **erheblicher Verunsicherung der Kinder und zu einer möglichen Vernachlässigung der Kinder** führen [160]. Studien konnten bei

Kindern depressiver Mütter eine verlangsamte motorische und geistige Entwicklung, Schulprobleme, Verhaltensauffälligkeiten und verringertes Selbstwertgefühl nachweisen [161].

Abbildung 2: Suizide und Suizidrate nach Alter und Geschlecht pro 100 000 und Jahr in der Altersgruppe¹



Hohe **direkte und indirekte Kosten**, die durch Depression verursacht werden, weisen auf die hohe gesellschaftsökonomische Relevanz der Erkrankung hin [162]. Depressive Störungen reduzieren die **berufliche Leistungsfähigkeit**, da neben der allgemeinen Antriebsstörung die Konzentration und andere kognitive Funktionen betroffen sind [163]. Depressive Arbeitnehmer haben mit 6,1 Tagen **wesentlich mehr Arbeitsunfähigkeitstage** im Monat als nicht depressive Arbeitnehmer mit 1,7 Tagen [164]. Nach Angaben der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) waren depressive Episoden unter den psychischen Störungen im Jahr 2013 die **häufigste Einzeldiagnose im Zusammenhang mit Arbeitsausfalltagen** (AU-Tage) [165].

Die **direkten Kosten** der Depressionen, das heißt die Inanspruchnahme von medizinischen Heilbehandlungen, Präventions-, Rehabilitations- und Pflegemaßnahmen lagen im Jahr 2008 bei etwa 5,2 Mrd. Euro und machten somit fast ein Fünftel aller durch psychische Erkrankungen verursachten Kosten (28,7 Mrd. Euro) aus, davon mehr als die Hälfte (2,9 Mrd. Euro) für stationäre Maßnahmen [166]. Die direkten Krankheitskosten für depressive Allgemeinanzpatienten liegen ein Drittel über denen von nicht-depressiven Senioren [167-169]. Mit dem demographischen Wandel werden depressive Störungen im Alter zu einer zentralen und drängenden Versorgungsherausforderung [170].

Eine große epidemiologische Untersuchung von 3 555 volljährigen Personen erbrachte für die 131 als depressiv diagnostizierten Patienten durchschnittliche Pro-Kopf-Kosten von 686 Euro pro Jahr [171]. Auch Untersuchungen auf der Basis von Krankenkassendaten weisen auf die hohe ökonomische Relevanz depressiver Erkrankungen hin [172-174]. So zeigen Sekundäranalysen einer ostdeutschen Krankenkasse (AOK plus) [174], dass 44 % der Versorgungskosten für die über die Krankenkasse abgerechneten Gesundheitsleistungen auf den stationären Versorgungssektor entfallen. Krankenhausbehandlungen wegen einer depressiven Erkrankung wurden jedoch lediglich von 6 % der Versicherten mit einer Depressionsdiagnose in Anspruch genommen.

Zur Messung der **indirekten Kosten** wird die Kennzahl der durch eine Erkrankung verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre berechnet. Hier gehen die Ausfälle durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität oder vorzeitigen Tod der erwerbstätigen Bevölkerung ein. Im Jahr 2008 lagen die **verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre** für alle Erkrankungen bei 4,25

¹ Der „Knick“ in der Kurve der Anzahl der Suizide bei den 60- bis 70-Jährigen spiegelt die Geburtenlücke nach dem zweiten Weltkrieg wider. (Quelle: Statistisches Bundesamt, 2012).

Mio. Jahren [175]. Davon verursachen die psychischen Störungen 763 000 verlorene Erwerbstätigkeitsjahre. Dabei ist fast ein Drittel auf die Gruppe der Depressionen zurückzuführen.

Obwohl der Verlauf der Gesamtkosten durch alle Erkrankungen über die Jahre 2002 bis 2008 relativ stabil bleibt, ist für die durch depressive Störungen bedingten Kosten, etwas stärker bei den Frauen, ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Auch der Anteil der durch Depression bedingten indirekten Kosten im Vergleich zu allen psychischen Erkrankungen hat sich über die Jahre erhöht. **Frühberentungen** aufgrund von eingeschränkter Erwerbsfähigkeit werden am häufigsten durch psychische Erkrankungen bedingt. Auch hier stehen depressive Erkrankungen an erster Stelle der Ursachen. Während die Gesamtzahl der Frühberentungen in den Jahren 2010 bis 2012 tendenziell sank, ist beim Anteil der Frühberentungen durch Depressionen ein Anstieg zu verzeichnen [176].

Trotz eines wachsenden öffentlichen Bewusstseins sind psychische Probleme immer noch mit einem **Stigma** assoziiert [177]. In der Öffentlichkeit ist der Begriff Depression häufig mit der Vorstellung verknüpft, dass erkrankte Personen „unausgeglichen“ oder „neurotisch“ sind [178]. Auch Arbeitgeber können gegenüber Menschen mit psychischen Problemen Vorurteile haben und stellen sie offensichtlich seltener ein als Arbeitnehmer mit anderen chronischen Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus [179].

1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Depressionen umfassen **kein homogenes Krankheitsbild**. Erklärungshypothesen lassen sich vereinfacht biologischen und psychologischen Modellvorstellungen zuordnen [20, 180, 181], wobei keiner dieser Ansätze bisher eine überzeugende monokausale Erklärung liefern konnte. Die Heterogenität der Symptome depressiver Störungen macht es auch unwahrscheinlich, dass ein Faktor allein für die Entstehung einer Depression verantwortlich ist. Daher werden von der Mehrzahl der Experten **multifaktorielle Erklärungskonzepte** angenommen, die von einer **Wechselwirkung aus biologischen und psychosozialen Faktoren** ausgehen. Die Bedeutung der verschiedenen Faktoren kann von Patient zu Patient erheblich variieren. Insofern umfasst der Depressionsbegriff ein **breites Spektrum psychischer Störungen**, das von weitgehend eigengesetzlich verlaufenden (oder: biologisch determinierten) Erkrankungen über eine Kombination verschiedener Faktoren bis zu weitgehend psychosozial determinierten Erkrankungen reicht.

Mehrere Studien an großen Populationen belegen die erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten affektiver Störungen bei **genetisch vulnerablen Individuen** [182-187]. Das Auftreten einer affektiven Störung soll nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell erst im Zusammenspiel mit Auslösefaktoren wie hormoneller Umstellung im Wochenbett oder körperlichen Erkrankungen sowie psychosozialen Faktoren (z. B. Verluste, Trennungen, berufliche Enttäuschungen, Überforderungen, interpersonelle Konflikte, Beziehungskrisen, mangelnde soziale Unterstützung usw.) bedingt werden [83].

Nach genetisch epidemiologischen Studien treten depressive Störungen **familiär gehäuft** auf. Angehörige ersten Grades haben ein etwa **50 % höheres Risiko** als die Allgemeinbevölkerung, selbst an einer unipolaren depressiven Störung zu erkranken. In einer dänischen Zwillingsstudie wurde gezeigt, dass die *Konkordanzraten für bipolare Verläufe* bei eineiigen Zwillingen bei 80 %, bei zweieiigen Zwillingen bei 15-20 % liegen [182]. Die *Konkordanzraten für unipolare Verläufe* betragen bei eineiigen Zwillingen um 50 %, bei zweieiigen Zwillingen 15-20 %. Das Vorliegen einer depressiven Störung bei der Mutter gilt per se als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer depressiven Störung bei dem Kind, wobei unklar bleibt, welchen Anteil die genetische und nichtgenetische Transmission bzw. die nicht genetischen Faktoren hieran haben [188]. Bislang ist es jedoch noch nicht gelungen, genetische Marker auf DNA-Ebene zu lokalisieren. Es wird davon ausgegangen, dass affektive Störungen durch **Alterationen auf verschiedenen Genen (mit-) verursacht** werden und dass sich diese in verschiedenen Familien und bei den jeweils erkrankten Individuen unterschiedlich kombinieren (zusammenfassend [83]).

Tierexperimentelle Forschungsarbeiten zur Depression legen nahe, dass die **Stressreaktion** bzw. **Stressbewältigung** entscheidenden Einfluss auf die an affektiven Störungen beteiligten Neurotransmittersysteme hat. Dabei spielt eine zentrale Rolle, ob die Stressquelle kontrolliert werden kann oder nicht. Sind die Stressoren etwa nach dem **Paradigma erlernter Hilflosigkeit** unkontrollierbar, überfordert dies bei anhaltender oder wiederholter Stressexposition die zentralnervösen Stressadaptationsmöglichkeiten schneller, als wenn eine Kontrolle wahrgenommen wird; die Folge ist depressionsäquivalentes Verhalten [189, 190].

Im Zusammenhang mit Stresserleben wurde in den letzten Jahren in Deutschland häufig die **Verbindung von Depression und Burn-out** diskutiert. Das **Burnout-Syndrom** ist wissenschaftlich allerdings nicht als Krankheit kodiert. Es handelt sich hingegen um eine körperliche, emotionale und geistige Erschöpfung aufgrund beruflicher oder anderweitiger Überlastung bei der Lebensbewältigung. Diese wird meist durch Stress ausgelöst, der wegen der verminderten Belastbarkeit nicht bewältigt werden kann. Burnout wird in der ICD-10 als „Ausgebranntsein“

und „Zustand der totalen Erschöpfung“ mit dem Diagnoseschlüssel Z73.0 erfasst. Er gehört zum übergeordneten Abschnitt Z73 und umfasst „Probleme mit Bezug auf Schwierigkeiten bei der Lebensbewältigung“. Nach dieser Einstufung ist Burnout eine Rahmen- oder Zusatzdiagnose und keine Behandlungsdiagnose, die zum Beispiel eine Therapie erforderlich macht. Längerfristige Arbeitsüberforderungen können aber das Risiko für die Entwicklung einer psychischen Erkrankung, wie zum Beispiel einer Depression, erhöhen, und Burnout bzw. Burnout-ähnliche Symptome können ein Hinweis auf eine zugrundeliegende Depression sein, weswegen Anzeichen von Burnout ernst genommen werden sollten [191]. Zu den ersten Warnsignalen gehören meist körperliche Beschwerden, wie zum Beispiel Schlafstörungen. Betroffene können nicht einschlafen oder wachen morgens zu früh auf und "spüren" ihre (Arbeits-)Probleme sofort "auf der Bettdecke". Welche anderen Beschwerden auftreten, hängen von individuellen Charakteristika der betroffenen Person ab. Manche Menschen regieren mit Magenbeschwerden, andere mit Rückenproblemen oder Kopfschmerzen. Hinzu kommt ein umfassendes Gefühl von Erschöpfung und Energieverlust, das jedoch häufig erst nach Befragung durch den Arzt deutlich wird [192].

Besonders schwerer **chronischer Stress** wurde durch Separationsexperimente induziert, in denen bei jungen Primaten eine frühe Trennung von der Mutter erfolgt [193-195]. Diese Befunde haben für die Depressionsforschung beim Menschen hohe Relevanz: Depressive Patienten haben in ihrer Kindheit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen **zwei- bis dreimal so häufig Verluste** erlebt, was den Schluss zulässt, dass Trennungserlebnisse eine gesteigerte Vulnerabilität bedingen, im späteren Leben depressiv zu erkranken [196-199]. Prospektive Studien zeigen, dass chronischer Stress am Arbeitsplatz – z. B. durch hohe Anforderungen bei gleichzeitig subjektiv geringer autonomer Kontrolle über Arbeitsabläufe und -umfang und einem Missverhältnis von notwendiger Anstrengung und (ideeller und materieller) Belohnung – prädiktiv für Depressivität ist (OR = 1.8 [200]).

Ein **psychodynamisches Modell** der Beziehungsgeschichten depressiver Menschen beschreibt, wie stark deren Trennungsempfindlichkeit erhöht ist, so dass eine ständige Abhängigkeit von wichtigen Bezugspersonen oder ein Gefühl von Beziehungslosigkeit und Einsamkeit bleibt [201]. Die frühen Beziehungserfahrungen können von fehl-laufenden affektiven Abstimmungsprozessen zwischen den primären Bezugspersonen und dem später depressiv werdenden Kind geprägt sein [202]. Die elterlichen Affekte werden in einem intergenerationalen Transfer von Stimmungszuständen vermittelt [203], so dass die vorbestehende Ängstlichkeit oder Depressivität der Bezugsperson sich mitteilt und verinnerlicht wird [204].

Ein **verstärkungstheoretisches interpersonelles Erklärungsmodell** [205, 206] geht davon aus, dass im Vorfeld einer Depression potenziell verstärkende Ereignisse quantitativ und qualitativ abnehmen bzw. in der sozialen Umgebung nicht mehr im bisherigen Umfang erreichbar sind, z. B. durch Trennung, soziale Isolation oder Armut. Der Wegfall an Belohnungen, die für das Wohlbefinden einer Person bedeutsam waren, hat eine zunehmende depressive Verstimmung und Resignation zur Folge, die ihrerseits einen Rückgang von Verhaltensweisen bewirkt, die für die Erreichung alternativer Verstärkerquellen nötig wären [181]. Moderiert wird dieser Zusammenhang durch individuelle soziale Fertigkeiten und Kompetenzen [189]. Gerade der Verlust sozialer Verstärkung durch wichtige Kontaktpersonen, sei es durch Tod, Trennung, Zurückweisung oder anhaltende Konflikte, haben, entsprechend dem Extinktionsprinzip, nach diesem Erklärungsansatz entscheidende Bedeutung für die Depressionsentstehung [181, 189, 207].

Kognitionspsychologische Hypothesen gehen davon aus, dass Depressionen kognitive Störungen zugrunde liegen [181]. Depressive Störungen sollen entstehen, wenn bei einem Individuum situative Auslöser mit realitätsfremden, verzerrten, negativen Kognitionen verarbeitet werden, die mit gelernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten sowie einem Mangel an positiv verstärkenden Aktivitäten gepaart sind. Die situativen Auslöser beziehen sich hierbei entweder auf aktuelle oder auf chronische Belastungen. Depressive Störungen basieren dieser Annahme zufolge auf dysfunktionalen Einstellungen, negativen automatischen Gedanken über sich selbst, die Welt und die Zukunft; entsprechend verzerrt sollen die Informationsverarbeitung sowie die Interaktionsprozesse sein [208].

1.4 Verlauf und Prognose

1.4.1 Allgemeiner Verlauf

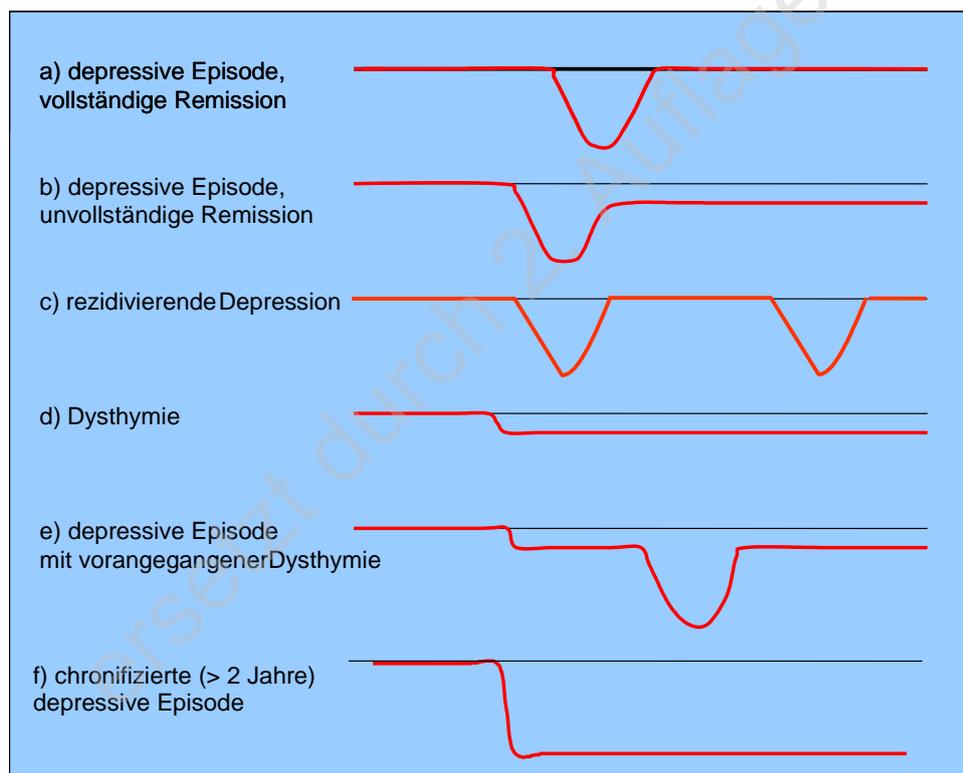
Depressionen zeichnen sich typischerweise durch einen **episodischen Verlauf** aus, d. h. die Krankheitsphasen sind **zeitlich begrenzt** und **klingen häufig auch ohne therapeutische Maßnahmen ab** [145]. Untersuchungen aus der Ära vor Einführung der Psychopharmaka belegen durchschnittliche **Episodendauern einer unipolaren Depression von sechs bis acht Monaten** [83]. Die Entwicklung effektiver Therapien führte zu einer deutlichen Verkürzung und weniger starken Ausprägung der depressiven Phasenlänge. Die **mittlere Episodendauer be-**

handelter unipolarer depressiver Störungen wird auf 16 Wochen geschätzt, wobei bei ungefähr 90 % der Patienten die depressive Episode als mittel- bis schwergradig eingeschätzt wird [209].

Die Verläufe depressiver Störungen weisen eine **große interindividuelle Variabilität** auf (siehe Abbildung 3). Eine *depressive Episode* kann vollständig remittieren, so dass der Patient in der Folgezeit völlig symptomfrei ist (Beispiel a). Bei unvollständiger Remission bleibt eine Residualsymptomatik bestehen (Beispiel b), die u. a. das Risiko für eine erneute depressive Episode erhöht (Beispiel c). Eine *Dysthymie* ist von einer mindestens seit zwei Jahren bestehenden subsyndromalen depressiven Symptomatik gekennzeichnet (Beispiel d), aus der sich eine zusätzliche depressive Episode entwickeln kann (Beispiel e). Im letzteren Fall spricht man von der so genannten *doppelten Depression* (Englisch: *double depression*). Hält eine depressive Episode länger als zwei Jahre ohne Besserung bzw. Remission im Intervall an, spricht man von einer chronischen depressiven Episode („persistent depressive disorder“ [210], siehe Abschnitt 2.2.2.1 Symptomatik und Diagnosestellung nach DSM-5).

Eine Langzeitstudie von Keller et al. [211-213] zeigte für über 400 behandelte Patienten mit unipolarer depressiver Störung eine Remissionsrate von 50 % innerhalb von sechs Monaten; nach zwei Jahren wiesen noch 21 % der Patienten, obwohl sie nach wie vor behandelt wurden, eine die Diagnose einer depressiven Episode rechtfertigende Symptomatik auf. Nach fünf Jahren bei teilweiser Weiterbehandlung waren es noch 12 % und nach zehn Jahren noch immer 7 %. Nach einer epidemiologischen Studie waren 50 % der in der Mehrzahl (67 %) behandelten depressiven Patienten (n = 273) nach drei Monaten wieder gesund [214]. Bei einem Drittel der Betroffenen trat eine lediglich partielle Besserung ein; besonders bei langjährigem Krankheitsverlauf blieb eine Restsymptomatik bestehen. 63 % der depressiven Patienten erreichten nach sechs Monaten ihre gewohnte Leistungsfähigkeit wieder, nach zwölf Monaten waren dies 76 % [189]. Mehrere Studien fanden für etwa 15-20 % der depressiven Patienten eine Chronifizierung mit einer Dauer der Beschwerden von über zwei Jahren [212, 214-218].

Abbildung 3: Verläufe unipolarer depressiver Störungen



Über den Lebensverlauf betrachtet kommt es bei **mindestens 50 % der Fälle nach der Ersterkrankung zu wenigstens einer weiteren depressiven Episode** [12, 144, 219, 220]. Angst (1986) nimmt an, dass 20-30 % der affektiven Störungen singulär, jedoch 70-80 % rezidivierend verlaufen. Bei unipolaren Störungen werden im Mittel vier bis sechs Episoden beobachtet [221]. In einer deutschen Studie waren fünf Jahre nach der Erkrankung 42 % der unipolar depressiven und nur 30 % der bipolaren Patienten rückfallfrei [222]. **Die Wahrscheinlichkeit einer Wiedererkrankung erhöht sich nach zweimaliger Erkrankung auf 70 % und liegt nach der dritten Episode bei 90 %** [194].

Betrachtet man das Rückfallrisiko in Jahresintervallen, so liegt dieses, abhängig von der Art der Behandlung, nach dem ersten Jahr bei 30-40 % [213, 223]. Nach einem Zwei-Jahres-Intervall muss mit einer Rückfallwahrscheinlichkeit von 40-50 % gerechnet werden [56, 213, 224, 225].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das kumulative Risiko für eine erneute depressive Episode steigt, je länger der Beobachtungszeitraum ist. Das Rezidivrisiko wird geringer, je länger ein Patient rezidivfrei bleibt. Hinsichtlich des rezidivierenden Verlaufs bestehen jedoch interindividuelle Unterschiede. Bei manchen Patienten sind die depressiven Episoden durch jahrelange gesunde Phasen getrennt, andere Patienten erleben eine Häufung depressiver Episoden. Mit zunehmendem Alter steigt das Episodenrisiko [226]. Folgen die wiederkehrenden Episoden einem saisonalen Muster, wird die depressive Störung auch als *saisonal bedingte Depression* bezeichnet.

1.4.2 Einfluss erkrankungs- und patientenbezogener sowie sozialer Faktoren

Unter den erkrankungsbezogenen Faktoren wird allgemein die **Anzahl früherer Episoden** als wichtigster Prädiktor des Rückfalls- bzw. Wiedererkrankungsrisikos angesehen. Außerdem wirkt sich die **Episodendauer** prognostisch ungünstig aus: Das Rückfallrisiko steigt und die Chance auf vollständige Remission verringert sich, je länger die depressive Episode andauert. So zeigte sich in einer Längsschnittstudie, dass sich in mehr als der Hälfte der Fälle innerhalb von sechs Monaten eine Remission einstellte, mit zunehmender Dauer sanken die Remissionsraten jedoch drastisch [212]. Dementsprechend günstig wirkt sich die **Dauer der gesunden Phase** auf die Prognose aus; sind Patienten fünf Jahre lang symptomfrei, so können keine klinischen Charakteristika mehr als Risikofaktoren bestimmt werden [227].

Von **vollständiger Remission** sollte nur gesprochen werden, wenn der Patient tatsächlich **symptomfrei** ist [228]. Weiterhin vorhandene depressive Symptome sprechen dagegen für eine **unvollständige Remission** und stellen einen weiteren Risikofaktor für eine Wiedererkrankung dar [229]. Neben dem Verlauf hat auch die Ausprägung der depressiven Störung einen Einfluss auf die Prognose. Vor allem Patienten mit einer so genannten „**Double Depression**“ (Vorhandensein einer depressiven Episode mit gleichzeitiger Dysthymie) weisen im Vergleich zu Patienten, die nur an einer depressiven Störung leiden, ein erhöhtes Risiko für weitere depressive Episoden auf [230].

Ein zusätzlicher wichtiger Faktor, der sich ungünstig auf die Gesundung des Patienten auswirkt, ist das **Vorliegen einer psychischen oder somatischen Komorbidität**, z. B. mit *Substanzmissbrauch, Persönlichkeits-, Angst- oder Essstörungen* sowie anderen *chronischen Krankheiten* [226, 227, 231, 232]. Betrachtet man patientenbezogene und soziale Faktoren, so bedingen vor allem **junges Alter bei Ersterkrankung** [233], **weibliches Geschlecht** und ein **lediger Familienstatus** [234] sowie mangelhafte **soziale Unterstützung** der Betroffenen eine signifikant erhöhte Anfälligkeit für einen Rückfall. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass durch diese Faktoren, ergänzt um (persistierende) **somatische Komorbidität** und **späteren Behandlungsbeginn**, die immer wieder beschriebene „schlechtere Prognose“ im höheren Lebensalter nahezu vollständig erklärt werden kann. Danach scheint das Lebensalter allein die Prognose kaum zu beeinträchtigen [235].

2 Diagnostik

2.1 Klassifikation

Im internationalen Klassifizierungssystem der ICD-10 (dort Kapitel V „Psychische und Verhaltensstörungen, Affektive Störungen – F30-F39“) werden **depressive Störungen** als psychopathologische Syndrome von bestimmter Dauer innerhalb der diagnostischen Kategorie der „**Affektiven Störungen**“ definiert (siehe Tabelle 5). Bei den in dieser diagnostischen Kategorie zusammengefassten Störungsbildern beziehen sich die Hauptsymptome auf eine **Veränderung der Stimmung (Affektivität)** bzw. des allgemeinen Aktivitätsniveaus. Hierbei bilden die „schwere Depression“ und die „Manie“ die beiden Pole des Gesamtspektrums, das von *depressiver Niedergestimmtheit*, verbunden mit *gravierendem Interessenverlust* und *Freudlosigkeit* sowie *erhöhter Ermüdbarkeit* bei der depressiven Episode bis zur *gehobenen, expansiven oder gereizten Stimmung*, verbunden mit *erhöhter Aktivität* bei der Manie reicht. Zur exakten Klassifikation werden weitere häufige Symptome herangezogen, deren Anzahl und Ausprägung den Schweregrad bestimmt.

Tabelle 5: Hauptkategorien affektiver Störungen nach ICD-10

F30	Manische Episode
F31	Bipolare affektive Störung
F32	Depressive Episode
F33	Rezidivierende depressive Störungen
F34	Anhaltende affektive Störungen
F38	Sonstige affektive Störungen
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störungen

Im Weiteren beschränken sich die Ausführungen entsprechend dem Geltungsbereich dieser Leitlinie auf die **unipolare depressive Störung**, d. h. **depressive Episoden** (F32), **rezidivierende depressive Störungen** (F33), **anhaltende affektive Störungen** (hier nur: **Dysthymie**, F34.1), **sonstige affektive Störungen** (hier nur: **rezidivierende kurze depressive Störung**, F38.1) und **zyklusassoziierte depressive Störungen** (hier nur: **Depressionen in der Peripartalzeit**, **prämenstruelle dysphorische Störung** (N94 als „Schmerzzustand im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus“) und **Depressionen in der Perimenopause**).

2.1.1 Syndromale Klassifikation

Unipolare depressive Störungen sind nach der Definition in der ICD-10 auf syndromaler Ebene von den **bipolaren Störungen** bzw. den manischen, gemischten oder hypomanen Episoden und der **Zyklothymie** abzugrenzen. Kennzeichnend für unipolare depressive Störungen in diesem Sinne ist, dass bei ihnen keine Phasen gehobener, euphorischer oder gereizter Stimmungslage vorkommen, wie sie für bipolare Störungen – d. h. der Manie, der Hypomanie, der Zyklothymie bzw. in gemischt manisch depressiven Phasen – typisch sind. Monophasische Depressionen zeichnen sich vielmehr durch die Hauptmerkmale *depressive, gedrückte Stimmung*, *Interessenverlust* und *Freudlosigkeit* bzw. *Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung* aus (vgl. Kapitel 2.1.2 „Klassifikation nach Schweregrad“). Ferner können depressive Episoden in Übereinstimmung mit der ICD-10 danach klassifiziert werden, ob im Rahmen der Depression *psychotische Symptome* (nur bei schweren depressiven Episoden) vorkommen oder nicht und inwieweit zusätzlich *somatische Symptome* bei leichter- bis mittelgradiger Schwere vorliegen oder nicht (vgl. Kapitel 2.1.2 „Klassifikation nach Schweregrad“).

2.1.2 Klassifikation nach Schweregrad

Die ICD-10 trifft für depressive Episoden eine Schweregradunterscheidung von *leichten* (F32.0), *mittelgradigen* (F32.1) und *schweren* (F32.2) *depressiven Episoden*. Der Schweregrad der depressiven Störung richtet sich nach der Anzahl der erfüllten **Haupt- und Zusatzsymptome** (vgl. Kapitel 2.1.2 „Klassifikation nach Schweregrad“). Für *Dysthymien* (F34.1), d. h. über mindestens zwei Jahre andauernde depressive Verstimmungen, sind keine Unterscheidungen nach der Schwere vorgesehen, weil sie sich gerade dadurch auszeichnen, dass sie die Kriterien bzw. die Symptomanzahl selbst für eine leichte depressive Episode nicht erfüllen.

2.1.3 Klassifikation nach Dauer und Verlauf

Ferner lassen sich depressive Störungen nach Verlauf und Dauer klassifizieren. Bezüglich der **Zeitdauer** gilt nach ICD-10, dass (*leichte, mittelgradige oder schwere*) **depressive Episoden** **zumindest 14 Tage** andauert haben müssen, um die entsprechende Diagnose bei Vorliegen der Kriterien stellen zu können. Bei *schweren depressiven Episoden* kann die Diagnose nach weniger als zwei Wochen Dauer gerechtfertigt sein, wenn die Symptome besonders schwer sind und sehr rasch auftreten.

Hinsichtlich des **Verlaufs** ist relevant, inwieweit depressive Störungen voll oder nur partiell remittieren (zwischen depressiven Episoden) oder chronisch verlaufen. Allerdings sieht die ICD-10 – anders als das DSM-5 – keine Codierung für die Remissionsstärke oder die Chronizität der Störung vor.

Schließlich lassen sich depressive Störungen mit der ICD-10 nach der Frequenz wiederkehrender Erkrankungsphasen klassifizieren. **Rezidivierende depressive Störungen** sind solche, die sich durch **wiederholte depressive** (*leichte, mittelgradige oder schwere*) **Episoden** charakterisieren lassen. Zentrales Kriterium ist, dass in der Vorgeschichte zumindest eine Episode einer depressiven Störung bestand, bei gleichzeitigem Ausschluss von unabhängigen Episoden mit gehobener Stimmung und Überaktivität, die die Kriterien für eine Manie erfüllen könnten. Die Besserung zwischen den Episoden ist im Allgemeinen vollständig, wobei eine Minderheit von Patienten eine anhaltende Depression entwickelt, hauptsächlich im höheren Lebensalter.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
2-1 Zur Abgrenzung der verschiedenen affektiven Störungen und ihres Schweregrades ist sowohl die aktuelle Symptomatik als auch der bisherige Verlauf ausschlaggebend.	Statement

2.2 Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10

2.2.1 Diagnosestellung

Entsprechend dem Geltungsbereich dieser Leitlinie werden **depressive Episoden** (siehe Kapitel 2.2.1.1), **rezidivierende depressive Episoden** (siehe Kapitel 2.2.1.2), **anhaltende affektive Störungen (Dysthymie)**; (siehe Kapitel 2.2.1.3) sowie **depressive Episoden im Rahmen eines bipolaren Verlaufs** (siehe Kapitel 2.2.1.4) hinsichtlich ihrer Diagnosestellung beschrieben. Die Schweregradbestimmung wird in Kapitel 2.2.2 „Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen“ erläutert.

2.2.1.1 Symptomatik depressiver Episoden

Hauptsymptome depressiver Episoden sind nach der ICD-10 (siehe dort Kapitel F32):

- depressive, gedrückte Stimmung;
- Interessenverlust und Freudlosigkeit;
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung.

Eine **depressive, gedrückte Stimmung** wird von Patienten häufig ganz unterschiedlich charakterisiert: Manche sprechen von *Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung*, andere betonen stärker das *Gefühl der Gefühllosigkeit*. Patienten können sich *weder über positive Ereignisse freuen noch Trauer empfinden*. Dieser Zustand wird als unvergleichbar mit anderen Zuständen seelischen oder körperlichen Leidens erlebt und stellt eine besondere Belastung dar. 70-80 % der Patienten berichten zusätzlich über *Angstgefühle*, meist ohne konkreten Angstgegenstand, sondern als *Ausdruck einer starken Unsicherheit und Zukunftsangst*, hiermit steht häufig die *rasche Irritierbarkeit* in Verbindung und das *Gefühl*, durch jegliche Anforderung, z. B. in sozialen Kontakten, *überfordert zu sein*. Die gedrückte Stimmung selbst ändert sich von Tag zu Tag wenig, trotz möglicher charakteristischer Tagesschwankungen, und sie ist meist unabhängig von den jeweiligen Lebensumständen. Typisch kann ein *ausgeprägtes „Morgentief“* sein, das sich im weiteren Tagesverlauf zurückbildet; in den Abendstunden kann dann eine deutlich gebesserte Stimmung vorliegen. Allerdings ist in selteneren Fällen auch eine umgekehrte Reihenfolge möglich.

Interessenverlust und Freudlosigkeit, in diesem Symptomkontext häufig auch als *Anhedonie* bezeichnet, wird typischerweise von depressiv Erkrankten geschildert. Der hiermit verbundene *Rückgang des Aktivitätsniveaus*, der nur bei leichteren Erkrankungsphasen und unter erheblichen Anstrengungen überwunden werden kann, bezieht sich zumeist auf Alltagsbereiche (Haushalt, Körperpflege, Berufstätigkeit), aber auch auf bisher als erfreulich und anregend empfundene Hobbies und Freizeitaktivitäten.

Energielosigkeit und Ermüdbarkeit stehen im Zusammenhang mit der Antriebslosigkeit und sind Ausdruck für das Selbsterleben der Patienten, *kaum mehr belastbar* und bereits durch Alltagsaktivitäten wie Anziehen und Waschen oder durch soziale Kontakte erschöpft zu sein. Häufig ist damit ein *Rückzug der Patienten*, z. B. ins Bett, verbunden.

Zusatzsymptome sind nach ICD-10 (siehe dort Kapitel F32):

1. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
4. negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
6. Schlafstörungen
7. verminderter Appetit

Die **verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit** sowie die damit *einhergehende Einschränkung im Denkvermögen* und *Entscheidungsschwierigkeiten bzw. Entscheidungslosigkeit* zeichnet sich dadurch aus, dass depressive Patienten sich häufig nicht in der Lage sehen, sonst selbstverständliche Alltagsaufgaben und -aktivitäten zu bewältigen, weil sie sich nicht auf die jeweiligen äußeren Ansprüche konzentrieren können. Gleichzeitig mit dieser *Denkhemmung* ist das Denken Depressiver häufig durch *wiederkehrende Grübeleien, Selbstzweifeln und Ängste* charakterisiert.

Schuldgefühle und **Gefühle von Wertlosigkeit** sowie ein massiver *Selbstwertmangel* und ein herabgesetztes *Selbstvertrauen* betreffen auch Patienten, die außerhalb depressiver Episoden ein an sich stabiles Selbstwertgefühl haben. Der Verlust bezieht sich dabei auf die selbstverständliche Gewissheit bezüglich bisheriger Kompetenzen, z. B. im Beruf, in sozialen Kontakten, in Freizeitaktivitäten oder in der Haushaltsführung.

Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven beziehen sich darauf, dass die *Zukunftserwartungen* depressiver Patienten *unrealistisch negativ und pessimistisch* verzerrt sind. Dies schließt in der Regel auch Erwartungen bezüglich der Gesundheitsprognose ein, da viele Patienten glauben, ihre depressive Störung werde sich nicht mehr bessern. Entsprechend der negativen Selbst- und Weltsicht wird jeder neue Tag als Belastung und die *Zukunft als aussichtslos* erlebt.

Suizidalität zumindest in Form von *Suizidgedanken* ist bei depressiven Patienten sehr häufig. Bei vielen Patienten besteht der Wunsch, möglichst rasch an einer unheilbaren Krankheit oder einem Unfall zu sterben oder es bestehen mehr oder weniger konkrete Überlegungen über eine aktive Beendigung des eigenen Lebens. Teilweise sind *Suizidgedanken* von Wahnsymptomen und Halluzinationen begleitet in der Form, dass ein Patient überzeugt ist, nur durch seinen Tod seine Familie vor dem Untergang retten oder eine große Schuld ausgleichen zu können.

Schlafstörungen äußern sich bei depressiven Patienten am häufigsten in Form von *Schlaflosigkeit*. Typischerweise treten *Durchschlafstörungen* und *Früherwachen* auf; es sind aber auch *Einschlafstörungen* möglich, während vermehrter Schlaf tagsüber oder in Form verlängerten Nachtschlafs (Hypersomnie) selten ist.

Verminderter Appetit drückt sich bei einer depressiven Episode so aus, dass sich die Betroffenen zum Essen regelrecht zwingen müssen. Sind diese Veränderungen des Appetits stark ausgeprägt, kann es zu *erheblichem Gewichtsverlust* kommen.

Subtypisierung: Somatisches Syndrom und psychotische Symptome

In der ICD-10 kann bei leichten-bzw. mittelgradigen depressiven Episoden auch klassifiziert werden, ob zusätzlich zu den Haupt- und Zusatzsymptomen ein **somatisches Syndrom** vorliegt. Typische Merkmale des somatischen Syndroms sind:

1. Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
2. mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren
3. frühmorgendliches Erwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit

4. Morgentief
5. der objektive Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit
6. deutlicher Appetitverlust
7. Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 % des Körpergewichts im vergangenen Monat
8. deutlicher Libidoverlust

Die **Depression mit somatischem Syndrom** entspricht der Form nach der depressiven Störung, die früher als „endogen“ oder „autonom“ bezeichnet wurde. In der ICD-10 wird das als „somatisch“ bezeichnete Syndrom synonym auch als „melancholisch“, „vital“, „biologisch“ oder „endogenomorph“ benannt, wobei die wissenschaftliche Absicherung dieses Syndroms unsicher bleibt. Die Subklassifizierung „mit somatischem Syndrom“ liefert allerdings wichtige Anhaltspunkte für die klinische Diagnose und differenzielle Therapie, weil die depressiven Patienten mit somatischem Syndrom vergleichsweise stärker zur Entwicklung psychotischer Symptome neigen und vermehrt suizidgefährdet sind [83].

Zudem haben Depressionen mit somatischem Syndrom die Eigenschaft, sich eher von psychosozialen Faktoren abzukoppeln und zu verselbständigen bzw. sich an chronobiologische Rhythmen anzukoppeln (häufigeres Auftreten im Frühjahr und Herbst). Außerdem kann sich die Depression mit somatischem Syndrom in extremer Ausprägung in einem sehr raschen Wechsel von depressiver Stimmung mit normaler Gestimmtheit (z. B. in einem 48-Stunden-Rhythmus) zeigen, wobei dieses Phänomen so stark chronobiologisch determiniert sein kann, dass es auch unter Isolation von äußeren Zeitgebern fortbestehen kann [83, 236-238].

Der *Interessenverlust* bzw. der *Verlust von Freude* an normalerweise angenehmen Aktivitäten sowie die *fehlende emotionale Reagibilität* auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse sind das Hauptmerkmal einer depressiven Episode mit somatischem Syndrom. Darüber hinaus müssen mindestens zwei (bei Erfüllung beider Hauptmerkmale) bzw. drei (bei Erfüllung eines Hauptmerkmals) der weiteren Symptome *frühmorgendliches Erwachen*, *Morgentief*, *objektive psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit*, *Appetitverlust*, *Gewichtsverlust* sowie *deutlicher Libidoverlust* erfüllt sein.

Bei **depressiven Erkrankungen im Alter** finden sich häufiger als bei Jüngeren *Hypochondrie*, *somatische Syndrome* generell (insbesondere gastrointestinal), *Agitation*, seltener dagegen *Schuldgefühle* und *sexuelle Beeinträchtigungen* als psychopathologische Besonderheiten [239].

Ferner kann bei Vorliegen der Kriterien für eine **schwere depressive Episode** zusätzlich kodiert werden, inwieweit **psychotische Symptome** in der gegenwärtigen Episode additiv gegeben sind (F 32.2 *ohne psychotische Symptome* bzw. F32.3 *mit psychotischen Symptomen*). Hierunter fallen *Wahnideen*, *Halluzinationen* oder ein *depressiver Stupor*. Wahn und Halluzinationen stimmen zumeist mit depressiven Themen überein und sind daher **stimmungskongruent** (*synthyme psychotische Phänomene*); seltener sind sie **stimmungsinkongruent** (z. B. in Form von Verfolgungswahn) und zu den depressiven Inhalten unpassend (sog. *parathyme psychotische Phänomene*).

Wahnideen schließen gewöhnlich Ideen der Versündigung, Verarmung oder einer bevorstehenden Katastrophe, für die sich der Patient verantwortlich fühlen könnte, ein. Sie können aber auch in Form von *hypochondrischem Wahn* (Überzeugung, unheilbar krank zu sein), *nihilistischem Wahn* (Überzeugung, innerlich bereits tot und/oder in einem Totenreich zu sein) oder *Verkleinerungswahn* (Gewissheit, körperlich ständig weiter zu schrumpfen) auftreten. Dabei sind die Übergänge von depressiven Verzerrungen zu überwertigen Ideen, die im Gespräch zumindest noch einer vorübergehenden Korrektur zugänglich sind, bis zu einer vollkommenen Wahngewissheit fließend. **Halluzinationen**, meist akustischer Art, treten bei einem ausgesprochen kleinen Teil von Patienten mit psychotisch ausgestalteter Depression auf. Diese bestehen gewöhnlich aus *diffamierenden oder anklagenden Stimmen*. *Geruchshalluzinationen* (olfaktorische Halluzinationen), die gleichfalls vorkommen können, beziehen sich auf Fäulnis oder verwesendes Fleisch. Eine schwere psychomotorische Hemmung kann sich bis zu einem **Stupor** steigern, in dem eine Kontaktaufnahme mit Patienten kaum mehr möglich ist, diese keine Nahrung mehr zu sich nehmen und wie erstarrt wirken.

2.2.1.2 Symptomatik rezidivierender depressiver Störungen

Rezidivierende depressive Störungen – d. h. wiederholte depressive Störungen – sind dem Schweregrad nach wie die monophasischen Depressionen auch in (gegenwärtig) *leichte* (F33.0), *mittelgradige* (F33.1) bzw. *schwere Episoden* (F33.2 – ohne psychotische Symptome bzw. F33.3 – mit psychotischen Symptomen) unterteilt. Haupt- und Zusatzkriterien entsprechen jenen der monophasischen Depressionen, wobei wiederum bei leichter bzw. mittelgradiger Episode nach dem Vorliegen eines somatischen Syndroms bzw. bei der schweren Episode nach dem

Vorliegen psychotischer Symptome unterschieden werden kann. Zentrale Kriterien sind, wie unter Kapitel 2.1.3 „Klassifikation nach Dauer und Verlauf“ erwähnt, dass **in der Vorgeschichte** der gegenwärtigen depressive Episode **zumindest eine weitere depressive Episode** eruierbar ist, dass die gegenwärtige Episode den Kriterien für eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode entspricht und wenigstens zwei Episoden (also z. B. die gegenwärtige und eine frühere) mindestens zwei Wochen gedauert haben und von mehreren Monaten ohne eindeutige affektive Symptomatik getrennt sein sollen.

2.2.1.3 Symptomatik anhaltender depressiver Störungen (Dysthymie)

Bei einer **Dysthymie** handelt es sich um eine **lang anhaltende (chronifizierte) und gewöhnlich fluktuierende depressive Stimmungsstörung**, bei der einzelne depressive Episoden selten – wenn überhaupt – ausreichend schwer sind, um als auch nur leichte oder als mittelgradige (rezidivierende) depressive Störung beschrieben zu werden. Sie beginnt *gewöhnlich früh im Erwachsenenleben*. Bei Beginn im höheren Lebensalter tritt die Störung häufig nach einer abgrenzbaren depressiven Episode, nach einem Trauerfall oder einer anderen Belastung auf.

Da sie jahrelang andauert und manchmal den größeren Teil des Erwachsenenlebens besteht, zieht sie **beträchtliches subjektives Leiden und Beeinträchtigungen** nach sich. Gelegentlich kann jedoch eine depressive Episode die anhaltende affektive Störung überlagern (so genannte „**double depression**“). In der Anamnese, insbesondere zu Beginn der Störung, können Kriterien der leichten depressiven Episode erfüllt gewesen sein. Die betroffenen Patienten haben gewöhnlich zusammenhängende Perioden von Tagen oder Wochen, in denen sie ein *gutes Befinden* beschreiben. Aber meistens, oft monatelang, fühlen sie sich *müde und depressiv; alles ist für sie eine Anstrengung und nichts wird genossen*. Sie *grübeln und beklagen sich, schlafen schlecht und fühlen sich unzulänglich*, sind aber in der Regel *fähig, mit den wesentlichen Anforderungen des täglichen Lebens zurechtzukommen*.

2.2.1.4 Depressive Episode im Rahmen eines bipolaren Verlaufs

Auch im Rahmen eines **bipolaren Verlaufs** können depressive Symptome auftreten, die gegenwärtig entweder die Kriterien für eine *leichte bzw. mittelgradige depressive Episode* (F31.3) oder für eine *schwere depressive Episode* (F31.4) erfüllen können. Diagnoseleitend ist hierbei, dass **auch manische Symptome** vorliegen, d. h. in der Anamnese muss sich wenigstens eine hypomanische, manische oder gemischte affektive Episode finden. Die bipolare affektive Störung ist durch wiederholte Episoden von gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und vermehrter Aktivität (Manie oder Hypomanie), dann wieder von Stimmungssenkung, vermindertem Antrieb und verminderter Aktivität (Depression) gekennzeichnet. **Bipolare Störungen sind jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinie [240]**.

2.2.2 Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen

Zur Diagnosestellung einer depressiven Störung und ihrer Schweregradbestimmung nach ICD-10 sind die folgenden diagnostischen Kriterien maßgeblich:

Mindestens zwei (schwere Episode: drei) Hauptsymptome müssen **mindestens zwei Wochen** anhalten. Kürzere Zeiträume können berücksichtigt werden, wenn die Symptome ungewöhnlich schwer oder schnell aufgetreten sind.

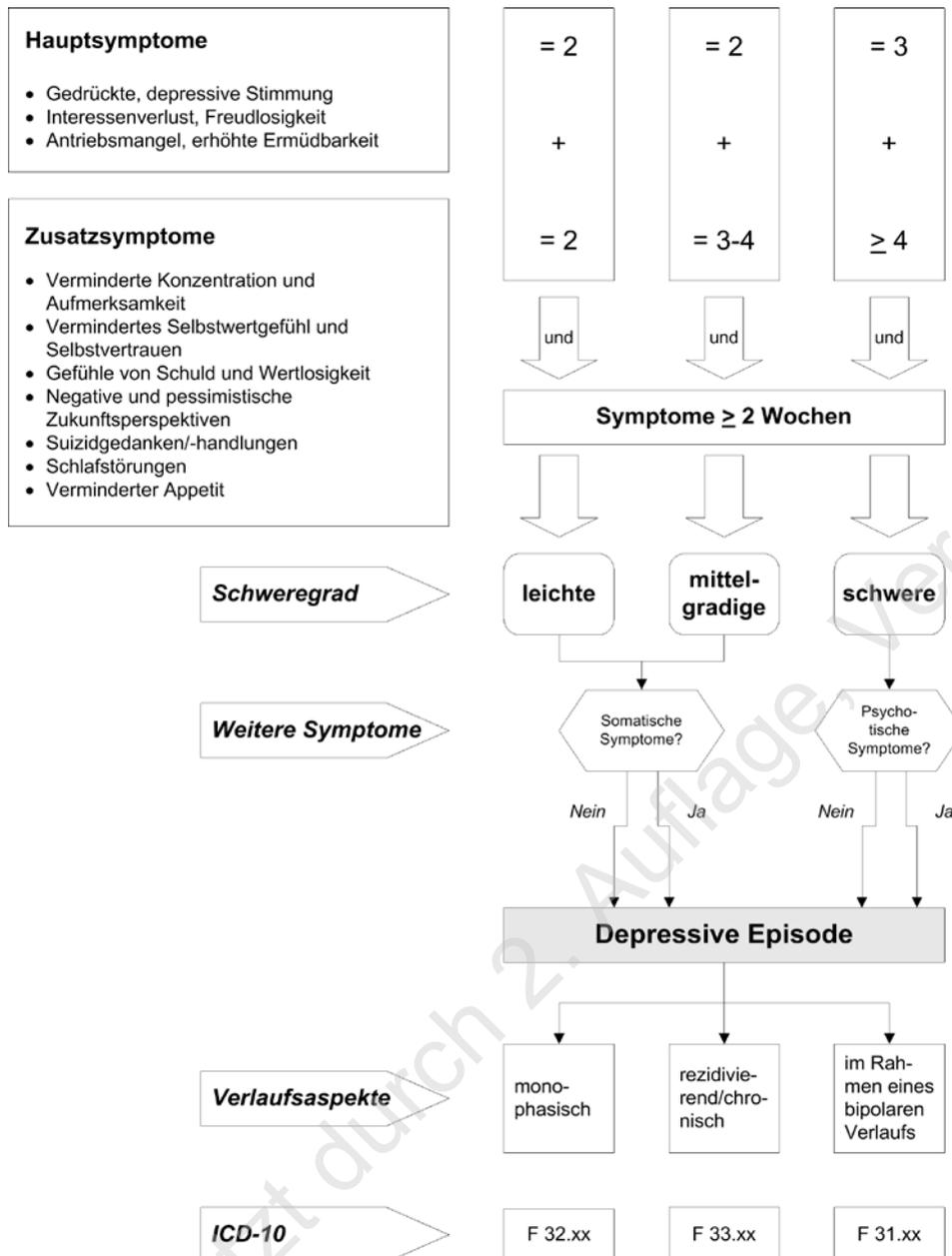
Schweregradbestimmung: Die Patienten leiden zusätzlich zu den Hauptsymptomen unter mindestens zwei (leichte Episode, F32.0), drei bis vier (mittelgradige Episode, F32.1) bzw. mindestens vier (schwere Episode, F32.2) Zusatzsymptomen.

Das **somatische Syndrom** ist bei **leichter** (F32.01) bzw. **mittelgradiger depressiver Episode** (F32.11) nur dann zu klassifizieren, wenn **wenigstens vier** dieser Symptome eindeutig feststellbar sind. Für die schwere depressive Episode ist diese Zusatzcodierung nicht vorgesehen, weil davon auszugehen ist, dass diese aufgrund ihrer Schwere die somatischen Symptome mit einschließt.

Eine **schwere depressive Episode** kann zusätzlich „**mit psychotischen Symptomen**“ (F32.3) klassifiziert werden, wenn Wahnideen (gewöhnlich Ideen der Versündigung, der Verarmung oder einer bevorstehenden Katastrophe), Halluzinationen oder ein depressiver Stupor auftreten.

Eine **rezidivierende depressive Episode** unterschiedlichen Schweregrades (F33.X) liegt vor, wenn es neben der gegenwärtigen depressiven Episode in der Vorgeschichte wenigstens eine weitere gab.

Abbildung 4: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien (mod. n. [239])



Legende: die Zahlen („=2“ oder = „3-4“) beziehen sich auf das Vorhandensein von mind. zwei Hauptsymptomen und mind. drei bis vier Zusatzsymptomen.

2.2.2.1 Symptomatik und Diagnosestellung nach DSM-5

Zwischen **ICD-10** und dem US-amerikanischen **DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)** [241] bestehen eine Reihe von Unterschieden. Den depressiven Störungen ist nun im DSM-5 – auch im Gegensatz zum DSM-IV – ein separates Kapitel gewidmet, welches vom Kapitel über bipolare und verwandte Störungen getrennt wurde.

Die **Major Depressive Disorder** wird analog zur ICD-10 ebenfalls nach einzelner oder rezidivierender Episode, nach dem *aktuellen Schweregrad* und nach dem *Vorliegen psychotischer Symptome* eingeteilt. Zudem bietet das DSM-5 folgende Kategorien zur Spezifizierung: „mit Angst“, „mit Gemischten Merkmalen“ (wenn manische Symptome vorliegen, die das Kriterium einer manischen Episode aber nicht erfüllen), „mit Melancholischen Merkmalen“ (analog zum somatischen Syndrom des ICD-10), „mit Atypischen Merkmalen“, „mit Psychotischen Merkmalen“, „mit Katatonie“, „mit Peripartalem Beginn“ und „mit Saisonalem Muster“.

Das DSM-5 bietet eine differenziertere Möglichkeit der **Einteilung von Remission in Teil- oder Vollremission** und fordert für das Vorliegen einer depressiven Episode **mindestens fünf Symptome**, während **im ICD-10** für die leichte depressive Episode nur **vier Symptome** erforderlich sind. Die Kategorien „subthreshold depression“ und „minor depression“, welche im DSM-IV vorhanden waren, werden im DSM-5 nicht mehr aufgegriffen.

Im DSM-5 wird die Unterscheidung zwischen den Diagnosen *Dysthymie* und *Chronische Major Depression* zugunsten einer gemeinsamen neuen Kategorie der **Persistierenden Depressiven Störung** aufgehoben, die ebenfalls ein Zeitkriterium von zwei Jahren anlegt. Innerhalb der *Persistierenden Depressiven Störung* kann spezifiziert werden, ob ein reines *dysthymes Syndrom* vorliegt (d. h. die Diagnosekriterien für eine Major Depression waren in den letzten zwei Jahren nicht erfüllt, analog zur Dysthymie nach ICD-10 F34.1), ob durchgängig eine *anhaltende Major Depressive Episode* vorliegt oder ob zeitweise die Kriterien für eine Major Depressive Episode erfüllt waren. Im letzten Fall wird zusätzlich spezifiziert, ob diese Kriterien aktuell erfüllt sind oder nicht. Im Gegensatz zum ICD-10 hat die Diagnose der *Persistierenden Depressiven Störung* **Vorrang vor der Diagnose** der *Episode einer Major Depression*, d. h. diese wird im DSM-5 nicht zusätzlich kodiert, sondern es wird – wie vorher erläutert – spezifiziert, ob diese Kriterien zusätzlich erfüllt sind oder waren. Im ICD-10 hat umgekehrt der Schweregrad Vorrang, d. h. sind die Kriterien einer depressiven Episode über einen langen Zeitraum voll erfüllt, so wird eine depressive Episode diagnostiziert, wobei die Diagnose einer *Persistierenden Major Depression* in der ICD-10 nicht explizit existiert.

Im DSM-5 werden folgende drei Störungsbilder dem Kapitel der depressiven Störungen zugeordnet, die in der ICD-10 ebenfalls klassifiziert werden können, jedoch anderen Kapiteln zugeordnet sind. Die **Prämenstruelle Dysphorische Störung** wird im DSM-5 detailliert beschreiben und ist in der ICD-10 unter *Prämenstruelle Beschwerden* (N94.3) den Krankheiten des Urogenitalsystems zugeordnet. **Substanz- oder medikamenteninduzierte depressive Störungen** gehören in der ICD-10 zu den *Psychischen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen* (F1) und **depressive Störungen, die auf andere medizinische Ursachen zurückzuführen** sind, werden in der ICD-10 den *Organischen, einschließlich symptomatischen psychischen Störungen* (F0) zugeordnet.

Im Vergleich zum DSM-IV wurde im DSM-5 **Trauer als Ausschlusskriterium** für die Diagnose einer depressiven Episode entfernt. Es wird an mehreren Stellen darauf hingewiesen, dass sich die Symptome von Depression und Trauer überschneiden können, jedoch bei einer normalen Trauerreaktion keine depressive Episode diagnostiziert werden sollte. Es werden Kriterien genannt, um eine depressive Episode und eine Trauerreaktion zu unterscheiden, so stehen zum Beispiel bei der depressiven Episode andauernde depressive Stimmung und Freudlosigkeit im Mittelpunkt, während bei einer **Trauerreaktion** *Gefühle von Leere und Verlust im Mittelpunkt* stehen, diese wellenförmig verläuft und zudem auch von positiven Emotionen und Humor begleitet sein kann. Sollte aber zusätzlich zur normalen Trauerreaktion eine depressive Episode vorliegen, so kann diese nun diagnostiziert werden. Beim gemeinsamen Auftreten von Trauer und einer depressiven Episode ist die Funktionseinschränkung größer und die Prognose schlechter als bei Trauer ohne zusätzliche depressive Episode. Depressionen in Verbindung mit Trauer treten häufiger bei Personen auf, welche auch andere Vulnerabilitäten für depressive Störungen aufweisen.

Im Kapitel „Klinische Erscheinungsbilder mit weiterem Forschungsbedarf“ sind Störungsbilder beschrieben, welche Anregungen für weitere Forschung darstellen und noch nicht für den klinischen Gebrauch bestimmt sind. Hier wird auch die **Anhaltende Komplexe Trauerreaktion** benannt, welche eine Trauerreaktion beschreibt, die länger als 12 Monate andauert (bei Kindern länger als 6 Monate), mit starker klinischer bzw. funktionaler Einschränkung verbunden ist und in der Art und Schwere außerhalb der kulturellen, religiösen oder altersentsprechenden Normen liegt. Es werden diverse Kriterien benannt, wie z. B. anhaltendes Sehnen und Beschäftigung mit der verstorbenen Person, Schwierigkeiten, den Tod zu akzeptieren, Selbstbeschuldigung, exzessives Vermeiden von Erinnerungen, der Wunsch selbst zu sterben, um bei der verstorbenen Person zu sein, oder Schwierigkeiten, Aktivitäten und anderen Beziehungen wahrzunehmen und die Zukunft zu planen. Eine normale Trauerreaktion kann im Kapitel **Andere klinische relevante Probleme** unter V62.82 **Unkomplizierte Trauer** (ICD-10 Z63.4) klassifiziert werden. Das Störungsbild **Angst und Depression gemischt (ICD-10 F41.2)** findet weder im DSM IV noch im DSM-5 eine Entsprechung.

Ganz neu aufgenommen im DSM-5 wurde ebenfalls die **Disruptive Affektregulationsstörung**, welche eine Störung mit wiederkehrenden Gefühlsausbrüchen beschreibt, die sich verbal oder im Verhalten zeigen können und der Situation und dem Entwicklungsstand unangemessen sind. Die Stimmung zwischen den Gefühlsausbrüchen ist meist gereizt. Die Störung sollte nur bei Kindern bzw. Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren diagnostiziert werden und kann in der ICD-10 als sonstige *anhaltende affektive Störung* (F34.8) klassifiziert werden. Sie wurde zum DSM-5 neu hinzugefügt, um das Überdiagnostizieren von bipolaren Störungen bei Kindern zu vermeiden.

2.2.2.2 Kritik am DSM-5

Das DSM-5 wird von Forschern und Praktikern kritisch diskutiert [241, 242], auch von Presse und Medien wurde die Diskussion aufgegriffen. Ein Kritikpunkt ist, dass Konsensprozesse von Experten im Vordergrund standen, während der Fokus weniger auf der empirischen Datenbasis und der Begleitforschung lag und dass zudem dem ursprünglichen Vorhaben, das Klassifikationssystem auf der Grundlage von neurobiologischen Forschungsergebnissen radikal zu erneuern, nicht entsprochen werden konnte [243], weswegen der Sinn der Neuauflage infrage gestellt wird.

Auch wird befürchtet, dass es durch das DSM-5 zur künstlichen Erhöhung der Prävalenz psychischer Störungen und damit auch zu unnötiger Verordnung von Psychopharmaka kommen könnte [244], da für einige Störungen die Schwellen für die Erfüllung der Diagnose herabgesetzt wurden sowie neue Diagnosen „im Grenzbereich zwischen gesund und krank“ [243; S. 207] eingeführt wurden. Als Nachteil wird zudem die mangelnde Vergleichbarkeit mit Forschungsergebnissen angesprochen, welche auf dem DSM-IV beruhen; auch Messinstrumente müssten dementsprechend neu angepasst werden. Dem wird allerdings entgegengesetzt, dass das unsachgemäße Verschreiben von Psychopharmaka durch überforderte Ärzte kein DSM-5-immanentes Problem darstellt [244].

Der Gefahr des Überdiagnostizierens wird einerseits entgegengesetzt, dass zwar neue Diagnosen hinzugefügt wurden, andere jedoch zusammengelegt wurden, wodurch sich die Anzahl der Diagnosen gegenüber dem DSM-IV von insgesamt 172 auf jetzt 152 reduzierte und außerdem durch Verschieben von diagnostischen Kategorien (z. B. Zwangsstörungen als eigenständige und von den Angststörungen unabhängige Kategorie) die Prävalenz psychischer Störungen nicht erhöht wird [244]. Es wird auf genaue Erläuterungen (z. B. zur Abgrenzung von Depression und normaler Trauerreaktion) verwiesen. Andererseits wird aber auch betont, dass kritisch zu beobachten ist, ob durch die neuen Kriterien die gemessene Prävalenz psychischer Störungen ansteigt und ob alle Kategorien zielführend sind. Dies wird beispielsweise anhand der „leichten kognitiven Störung“ diskutiert, welche meist im Rahmen einer Altersvergesslichkeit zu betrachten ist und für die keine evidenzbasierten Therapien zur Verfügung stehen [244]. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Bedenken des Überdiagnostizierens nicht nur für DSM-5 gelten (welches zudem ausführliche Erläuterungen zum sachgemäßen Gebrauch beinhaltet), sondern dass einige Diagnosen in der ICD-10 sogar „weichere“ Kriterien haben (z. B. vier statt fünf Mindestsymptome bei der Depression und weniger präzise Kategorien wie die Störung „Angst und Depression gemischt“ [244]).

2.2.2.3 Erkennen depressiver Störungen

Das Erkennen einer Depression wird häufig dadurch erschwert, dass Patienten **selten spontan über typische Symptome einer Depression berichten**.

Patienten können oft depressive Symptome nicht zuordnen und vermuten bei ihren Beschwerden eher organische Ursachen. Nicht selten haben sie Schwierigkeiten, über psychische Beschwerden zu sprechen und beklagen verschiedene somatische Beschwerden oder allgemeines Unwohlsein. Daher ist es wichtig, dass depressive Störungen in ihren verschiedenen Symptomrepräsentationen frühzeitig erkannt und erwogen werden, wenn Beschwerden wie *Schlafstörungen*, *Appetitstörungen*, *Kraftlosigkeit*, *Schmerzen* oder andere unspezifische Krankheitsmerkmale geschildert werden. Tabelle 6 zeigt Beschwerden auf, die auf eine depressive Störung hinweisen können:

Tabelle 6: Beschwerden, die auf eine depressive Störung hinweisen (mod. n. [245])

- Allgemeine körperliche Abgeschlagenheit, Mattigkeit;
- Schlafstörungen (Ein- und Durchschlafstörungen);
- Appetitstörungen, Magendruck, Gewichtsverlust, Obstipation, Diarrhöe;
- Diffuser Kopfschmerz;
- Druckgefühl in Hals und Brust, Globusgefühl;
- Funktionelle Störungen von Herz und Kreislauf (z. B. Tachykardie, Arrhythmie, Synkopen), Atmung (z. B. Dyspnoe), Magen und Darm;
- Schwindelgefühle, Flimmern vor den Augen, Sehstörungen;
- Muskelverspannungen, diffuse Nervenschmerzen (neuralgiforme Schmerzen);
- Libidoverlust, Sistieren der Menstruation, Impotenz, sexuelle Funktionsstörungen;
- Gedächtnisstörungen.

In diesen diagnostisch nicht eindeutigen Situationen können *Merkmale des äußeren Erscheinungsbildes*, fokussiert erhobene *Einschätzungen des psychischen Befindens* sowie das *interaktionelle Verhalten* bereits in der Pri-

märversorgung die Verdachtsdiagnose „Depression“ begründen bzw. untermauern. Bestimmte Äußerungen, Symptom- und Beschwerdeschilderungen machen die Erhebung des vollständigen psychischen Befundes erforderlich. Besonders zu achten ist bei der Befunderhebung auch auf Körperpflege, Kleidung, Gestik, Mimik und Physiognomie wie auch auf den körperlichen Allgemeinzustand. Das Sprechverhalten mit Klang, Tempo, Modulation, vor allem der sprachliche Ausdruck und auch das Sprachverständnis können bei depressiven Störungen spezifisch beeinträchtigt sein. Bei schwereren Depressionen imponiert häufig auch eine *psychomotorische Verlangsamung*. Nicht zuletzt geht es auch um die Einschätzung der Fähigkeiten und Strategien des Patienten, mit psychischen Belastungen umzugehen.

Die Berücksichtigung fremdanamnestischer Angaben kann nicht nur bei hirnorganisch kognitiv beeinträchtigten Patienten diagnostisch wegweisend sein.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>2-2 Da depressive Patienten selten spontan über typische depressive Kernsymptome berichten und eher unspezifische Beschwerden wie Schlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen, Appetitminderung, allgemeine Kraftlosigkeit, anhaltende Schmerzen und/oder körperliche Beschwerden angeben, soll das Vorliegen einer depressiven Störung bzw. das Vorhandensein weiterer Symptome einer depressiven Störung aktiv exploriert werden.</p>	<p>A</p>

Das Vorliegen einer depressiven Störung ist insbesondere bei Patienten, die einen oder mehrere der in Tabelle 7 aufgeführten Risikofaktoren aufweisen, wahrscheinlich.

Tabelle 7: Risikofaktoren für eine depressive Störung (mod. n. [245])

- Frühere depressive Episoden;
- Bipolare oder depressive Störungen in der Familiengeschichte;
- Suizidversuche in der eigenen Vor- oder der Familiengeschichte;
- Komorbide somatische Erkrankungen;
- Komorbider Substanzmissbrauch bzw. komorbide Substanzabhängigkeit;
- Aktuell belastende Lebensereignisse;
- Mangel an sozialer Unterstützung.

Für Patienten mit diesen Risikofaktoren ist die Identifizierung möglicherweise depressiv Erkrankter durch **gezieltes Fragen mithilfe spezifischer Testverfahren** angebracht ([246]; vgl. Kapitel 2.2.2.4 „Nutzen von Screening zur Früherkennung“). Bei Hinweisen auf depressive Symptome oder auffälligen Testwerten sollte eine weitere ausführliche Diagnosestellung veranlasst werden.

Eine Möglichkeit der schnellen Erfassung einer unipolaren depressiven Störung bietet z. B. der „**Zwei-Fragen-Test**“, der mit einer *Sensitivität*² von 96 % und einer *Spezifität*³ von 57 % [247] ein sehr zeitökonomisches Vorgehen darstellt:

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Werden beide Fragen mit „Ja“ beantwortet, ist die klinische Erfassung der formalen Diagnosekriterien erforderlich, da **nur durch die explizite Erhebung aller relevanten Haupt- und Nebensymptome eine adäquate Diagnosestellung nach ICD-10 möglich** ist. Dies geschieht in aller Regel über eine fundierte Exploration des Patienten im Gespräch, wobei die Beispielfragen in Tabelle 8 hierbei leitend sein können.

² *Sensitivität* = Ausmaß, in dem die „richtig Positiven“, d. h. depressiven Patienten, und die „falsch Negativen“, d. h. die fälschlicherweise nicht identifizierten depressiven Patienten, durch einen Test auch als solche erkannt werden.

³ *Spezifität* = Ausmaß, in dem die „richtig Negativen“, d. h. nicht depressiven Patienten, und die „falsch Positiven“, d. h. die fälschlicherweise als depressiv identifizierten Patienten, durch einen Test auch als solche erkannt werden.

Tabelle 8: Beispielfragen zur Symptomerfassung (n. [248])

Hauptsymptome	
Depressive Stimmung	„Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen niedergeschlagen oder traurig gefühlt?“ „Gab es Zeiten, an denen Ihre Stimmung besser oder schlechter war?“
Interessenverlust und Freudlosigkeit	„Haben Sie in der letzten Zeit das Interesse oder die Freude an wichtigen Aktivitäten (Beruf, Hobby, Familie) verloren?“ „Hatten Sie in den letzten zwei Wochen fast ständig das Gefühl, zu nichts mehr Lust zu haben?“
Erhöhte Ermüdbarkeit und Antriebsmangel	„Haben Sie Ihre Energie verloren?“ „Fühlen Sie sich ständig müde und abgeschlagen?“ „Fällt es Ihnen schwer, die Aufgaben des Alltags wie gewohnt zu bewerkstelligen?“
Zusatzsymptome	
Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit	„Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?“ „Haben Sie Mühe, die Zeitung zu lesen, fernzusehen oder einem Gespräch zu folgen?“
Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen	„Leiden Sie an fehlendem Selbstvertrauen und/oder Selbstwertgefühl?“ „Fühlen Sie sich so selbstsicher wie sonst?“
Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit	„Machen Sie sich häufig Selbstvorwürfe?“ „Fühlen Sie sich häufig schuldig für alles, was geschieht?“
Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven	„Sehen Sie die Zukunft schwärzer als sonst?“ „Haben Sie Pläne für die Zukunft?“
Suizidgedanken/Suizidhandlungen	„Geht es Ihnen so schlecht, dass Sie über den Tod nachdenken oder daran, dass es besser wäre, tot zu sein?“ „Hatten oder haben Sie konkrete Pläne, sich etwas anzutun?“ „Haben Sie versucht, sich etwas anzutun?“ „Gibt es etwas, was Sie am Leben hält?“
Schlafstörungen	„Hat sich an Ihrem Schlaf etwas geändert?“ „Schlafen Sie mehr/weniger als sonst?“
Verminderter Appetit	„Hatten Sie mehr/weniger Appetit in der letzten Zeit?“ „Haben Sie ungewollt abgenommen?“

Bei *leichten bis mittelgradigen depressiven Episoden* sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht zusätzlich das Vorhandensein **somatischer Zusatzsymptome** erfasst werden. Bei *schweren depressiven Episoden* sollte das Vorhandensein **psychotischer Zusatzsymptome** geprüft werden. Mögliche Fragen zur Erfassung einer psychotischen Symptomatik sind:

- „Sind Sie davon überzeugt, dass Sie etwas sehr Schlimmes getan haben, dass Sie verarmen oder dass Sie für etwas Schlimmes, das passiert ist, verantwortlich sind?“
- „Hören Sie Stimmen, die andere nicht hören?“

2.2.2.4 Nutzen von Screening zur Früherkennung

In der Praxis kann der Einsatz einfacher und kurzer Fragebögen als diagnostische Hilfsmittel zur Früherkennung sowie zur Verlaufskontrolle einer depressiven Störung hilfreich sein. Diese Instrumente können unter Berücksichtigung der häufig knappen zeitlichen Ressourcen ein adäquates Mittel sein, um schnell und effektiv das Vorliegen depressiver Beschwerden und deren Schweregrad zu Beginn und im Verlauf einer Behandlung zu erfassen. Ein frühzeitiges Erkennen depressiver Beschwerden ist erforderlich, da das Übersehen einer depressiven Störung für den Patienten schwerwiegende Folgen haben kann. Insbesondere bei Risikogruppen, z. B. *Patienten mit persistierenden somatischen Beschwerden*, bei *früheren oder familiär gehäuften depressiven Episoden* oder wenn *aufgrund des klinischen Eindrucks* der Verdacht auf eine depressive Störung besteht, kann der Einsatz von Fragebögen sinnvoll sein.

Screeninginstrumente liefern **valide Hinweise** auf eine mögliche depressive Störung. Dennoch ist nur durch die klinische Erfassung aller relevanten Haupt- und Zusatzsymptome nach ICD-10 und der zusätzlichen Erfassung der Dauer und des Verlaufs der Symptome eine **adäquate klinische Diagnose** möglich (Kapitel 2.2.2 „Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen“). Für den Einsatz in der Praxis stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung, die das Erkennen einer depressiven Störung erleichtern: Einfach, schnell einsetz- und rasch auswertbar sind der von der WHO herausgegebene „*WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden*“ [249], der „*Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform PHQ-D)*“ [250, 251] sowie die *Allgemeine Depressionskala (ADS)* [252]. Eine weitere Möglichkeit der schnellen Erfassung einer möglichen depressiven Störung ist der so genannte „*Zwei-Fragen-Test*“ ([247]; vgl. Kapitel 2.2.2 „Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen“).

Der **routinemäßige Einsatz bei allen Patienten** im Sinne eines „*Massenscreenings*“ („systematisches Screening“) ist hingegen nicht zu empfehlen, da der zeitliche Aufwand in einer ungünstigen Relation zum Nutzen steht [246, 253, 254]. Hierdurch werden in unverhältnismäßiger Anzahl auch Patienten mit leichten und passageren depressiven Störungen auffällig, die einer weitergehenden und umfangreichen Diagnostik zugeführt werden müssten, ohne dass ein unmittelbares therapeutisches Eingreifen erforderlich ist.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
2-3 In der Versorgung von Patienten, die einer Hochrisikogruppe angehören – z. B. aufgrund früherer depressiver Störungen oder komorbider somatischer Erkrankungen – sollten Maßnahmen zur Früherkennung bezüglich Depression bei Kontakten in der Hausarztversorgung und in Allgemeinkrankenhäusern eingesetzt werden.	B
2-4 Die Diagnose einer behandlungsrelevanten depressiven Störung sollte, wenn in einem Screening erhöhte Depressionswerte festgestellt werden, durch die anschließende direkte und vollständige Erfassung der Haupt- und Zusatzsymptome (Schweregrad) sowie Fragen zu Verlauf und Dauer gestellt werden.	B

2.3 Differenzialdiagnostik

2.3.1 Differenzialdiagnostik

Das Vorliegen von Niedergeschlagenheit, Erschöpfung, Traurigkeit, Selbstzweifeln und Resignation sowie das Auftreten einzelner depressiver Symptome sind nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer depressiven Störung. **Bei vielen psychischen Störungen gehören depressive Symptome zum typischen Krankheitsbild.** Bei einer **Schizophrenie** ist es z. B. häufig schwierig, die Symptome einer depressiven Störung von den *Negativsymptomen der schizophrenen Grunderkrankung* – wie sozialer Rückzug, verflachter Affekt und Apathie – zu unterscheiden (vgl. die S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie [255]). Daher ist bei entsprechendem Verdacht eine differenzialdiagnostische Abgrenzung ratsam, um möglichen Komplikationen bei der Behandlung vorzubeugen. Episoden einer depressiven Störung mit ausgeprägter gereizter Stimmung können auch schwer von **gemischten Episoden** (Differenzialdiagnose) mit *gereizter Stimmung* abgrenzbar sein. Die Differenzialdiagnose erfordert eine sehr sorgfältige klinische Evaluation bezüglich des Vorliegens manischer Symptome.

Bei Patienten mit **multiplen psychischen und körperlichen Erkrankungen** oder **älteren Patienten** kann die Diagnose einer depressiven Störung erschwert sein, da bei ihnen Symptome wie allgemeine Schwäche oder Schlafstörungen auch unabhängig von einer Depression auftreten können. Andererseits kann ein Nichterkennen des Depressionskontextes zu einer Fehlbehandlung führen [73]. Gerade im Alter wird zudem häufig über *Schwindel, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen* geklagt. Sofern sich Hinweise auf eine Antriebsminderung sowie Affektlabilität finden oder wenn sich keine Hinweise auf eine Depression in der Vorgeschichte finden, sollte immer an eine beginnende **Demenz** gedacht werden und eine entsprechende (Früh-)diagnostik eingeleitet werden [141, 245]. Als Hinweise für eine behandlungsbedürftige Depression können Symptome wie *Schuldgefühle, starrer Affekt, Tagesschwankungen mit Morgentief, depressiver Wahn, Suizidalität* oder ein *phasenhafter Verlauf der Störung* mit früheren depressiven Episoden angesehen werden (vgl. Kapitel 2.3.2 „Suizidalität“).

Auch das Vorliegen einer **depressiven Anpassungsstörung** (z. B. als eine Trauerreaktion nach Verlust des Partners oder nach Diagnose einer körperlichen Erkrankung), die besonders bei älteren Patienten mit depressiven Symptomen häufiger vorkommt [256], sollte überprüft werden. Die Grenze zwischen unbewältigter Trauer und einer depressiven Verstimmung ist nicht immer eindeutig, jedoch kann als Anhaltspunkt gelten, dass **Trauerreaktionen** zumeist innerhalb zweier Monate nach einem schweren Verlust nachlassen. Weitere Unterschiede sind [257]:

- Bei Trauerreaktionen besteht für gewöhnlich eine grundsätzliche Ansprechbarkeit für positive Ereignisse (Schwingungsfähigkeit). Negative Gefühle kommen üblicherweise in Wellen, oft unterbrochen durch positive Erinnerungen an den Verstorbenen, bei Depressionen sind Stimmung und Gedanken häufiger durchgehend negativ.
- Trauerreaktionen sind gewöhnlich nicht mit vegetativen Symptomen verbunden, wie z. B. Gewichtsabnahme oder frühmorgendliches Erwachen.
- Es gibt gewöhnlich keine Anzeichen für andauernde, schwere Selbstzweifel oder starke Schuldgefühle. Suizidabsichten sind eher selten.
- Sie führen für gewöhnlich nicht zu Phasen anhaltender Unfähigkeit zu sozialer oder beruflicher Rollenerfüllung (> 3 Monate).

Eine depressive Episode muss ferner von einer **organischen depressiven Störung** unterschieden werden. Diese Diagnose ist zu stellen, wenn die Störung des Affekts sehr wahrscheinlich als direkte körperliche Folge eines spezifischen medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. *Multiple Sklerose, Schlaganfall, Hypothyreose*) angesehen wird.

Depressive Symptome kommen außerdem häufig vor im Rahmen von **Angst- und Panikstörungen, somatoformen Störungen, Substanzmissbrauch** sowie **Ess- und Persönlichkeitsstörungen** (vgl. 2.3.3 „Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen“).

Folgende **Screeningfragen**, die sich auf den **Zeitraum der vergangenen vier Wochen** beziehen, können zur Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Vorliegen einer anderen als einer depressiven Störung bzw. auf Vorliegen einer zusätzlichen, komorbiden psychischen Störung gestellt werden [245]. Entsprechend sollte den Fragen eine Einleitung etwa in dieser Art vorangestellt werden: „Bitte beantworten Sie alle Fragen bezogen auf die letzten vier Wochen.“ Werden die jeweiligen Fragen bejaht, ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Tabelle 9: Beispiele zu Screeningfragen zur Differenzialdiagnose (aus Composite International Diagnostic Interview nach ICD-10 und DSM-IV [258, 259])

Panikstörung	„Hatten Sie schon einmal einen Angstanfall, bei dem Sie ganz plötzlich von starker Angst, Beklommenheit oder Unruhe überfallen wurden?“
Generalisierte Angststörung	„Haben Sie sich schon einmal über mindestens einen Monat oder länger ängstlich, angespannt und voll ängstlicher Besorgnis gefühlt?“
Soziale Phobie	„Hatten Sie jemals unbegründete Ängste, mit anderen zu reden, etwas in Gegenwart anderer zu tun oder im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit zu stehen?“
Agoraphobie	„Litten Sie jemals unter unbegründeten Ängsten, öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen, in Geschäfte zu gehen oder sich auf öffentlichen Plätzen aufzuhalten?“
Posttraumatische Belastungsreaktion	„Haben Sie jemals ein ungewöhnlich schreckliches oder bedrohliches Ereignis erlebt, unter dessen Nachwirkungen Sie monatelang litten?“
Spezifische Phobie	„Gab es jemals eine Zeitspanne, in der Sie unter einer unbegründeten Angst vor besonderen Situationen, Gegenständen oder Tieren litten?“
Zwangsstörung	„Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?“

Manische oder hypomane Episoden	„Waren Sie jemals über mehrere Tage ungewöhnlich glücklich, überdreht oder reizbar, so dass sich Freunde oder Angehörige Sorgen machten?“
Essstörung	„Haben Sie sich jemals über mehrere Monate hinweg große Sorgen darüber gemacht, wie viel Sie essen, zu dick zu sein oder zuzunehmen?“
Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit	„Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie fünf oder mehr Gläser Alkohol pro Tag getrunken haben?“
Medikamentenmissbrauch oder -abhängigkeit	„Haben Sie schon mehrmals Anregungs-, Beruhigungs-, Schlaf- oder Schmerzmittel ohne ärztliche Verschreibung oder in höherer Dosierung eingenommen?“
Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit	„Haben Sie in Ihrem Leben schon mehrmals irgendwelche Drogen wie z. B. Haschisch, Ecstasy, Kokain oder Heroin eingenommen?“

Ergänzend zu den in der Tabelle 9 behandelten Störungen ist auch die Frage nach Trauer oder nach früher behandelten psychischen Störungen wie Schizophrenie obligat.

Die differenzialdiagnostische Aufmerksamkeit sollte den gesamten Behandlungsprozess begleiten, da sich häufig erst im Verlauf weitere klinisch relevante Faktoren (wie z. B. Substanzabhängigkeit, andere psychische Störungen und Belastungsfaktoren oder neu auftretende körperliche Erkrankungen) ergeben können.

2.3.2 Suizidalität

Das **Suizidrisiko** ist bei depressiv Erkrankten etwa **30-Mal höher** als in der Allgemeinbevölkerung [152]. 8,6 % aller wegen Suizidalität und 4,0 % aller wegen einer depressiven Störung (ohne spezielle Suizidalität) einmal hospitalisierten Patienten versterben irgendwann durch Suizid. 60-70 % der Patienten haben während einer aktuellen depressiven Episode auch Suizidgedanken [152, 153, 260-262]. Insgesamt gehen – ohne Dunkelziffer berechnet - bis zu 70 % der jährlich etwa 10 000 Suizide in Deutschland auf eine depressive Erkrankung zurück [263, 264]. Daher ist es besonders wichtig, **Patienten aktiv und empathisch im Rahmen der Erstdiagnostik zur Suizidalität zu explorieren**. Auch im weiteren Behandlungsverlauf, in dem Suizidalität neu auftreten kann, ist eine **regelmäßige Erfassung** notwendig. Abgeschätzt werden soll dabei der **aktuelle Handlungsdruck** (Lebensüberdruß, Todesgedanken, Suizidabsichten, Suizidpläne bzw. Suizidversuche). **Das Befragen der Patienten über ihre suizidalen Gedanken, Impulse und Pläne führt entgegen einer weit verbreiteten Fehleinschätzung nicht dazu, dass diese erst dadurch auf die Idee gebracht werden. Die meisten Patienten sind sehr erleichtert, wenn das Thema entlastend angesprochen wird** [245]. Die Abschätzung des Suizidrisikos sollte durch Erfragen von Risikomeerkmalen vorgenommen werden:

- „Haben Sie in letzter Zeit daran denken müssen, nicht mehr leben zu wollen?“
- „Häufiger?“
- „Haben Sie auch daran denken müssen, ohne es zu wollen? Haben sich Suizidgedanken aufgedrängt?“
- „Konnten Sie diese Gedanken beiseiteschieben?“
- „Haben Sie konkrete Ideen, wie Sie es tun würden?“
- „Haben Sie Vorbereitungen getroffen?“
- „Umgekehrt: Gibt es etwas, was Sie davon abhält?“
- „Haben Sie schon mit jemandem über Ihre Suizidgedanken gesprochen?“
- „Haben Sie jemals einen Suizidversuch unternommen?“
- „Hat sich in Ihrer Familie oder Ihrem Freundes- und Bekanntenkreis schon jemand das Leben genommen?“

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
2-5 Bei jedem Patienten mit einer depressiven Störung sollte Suizidalität regelmäßig, bei jedem Patientenkontakt klinisch eingeschätzt und gegebenenfalls exploriert werden.	KKP
2-6 Bei akuter Suizidgefährdung und fehlender Absprachefähigkeit bis zum nächsten vereinbarten Termin sollen die Patienten unter Berücksichtigung der individuell erforderlichen Sicherheitskautelel notfallmäßig in psychiatrische Behandlung überwiesen werden.	A

2.3.3 Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen

2.3.3.1 Psychische Komorbidität

Eine differenzialdiagnostische Abklärung bezüglich einer **psychischen Komorbidität** hat eine große Relevanz, da diese sowohl die Behandlung und Prognose der depressiven Störung erschwert als auch das Ausmaß von Einschränkungen und Behinderungen beeinflussen kann. Besonders häufig zeigt sich eine Komorbidität von depressiven Störungen mit **Angst- und Panikstörungen, somatoformen Störungen, Substanzmissbrauch** sowie **Ess- und Persönlichkeitsstörungen**.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
2-7 Depressive Störungen treten oft gleichzeitig mit anderen psychischen Störungen auf.	Statement

Psychologische Zusatzdiagnostik ist nicht per se indiziert. Die Indikation einer auf andere Störungen gerichteten Diagnostik hängt davon ab, ob konkrete Verdachtsmomente gegeben sind. Bestätigen Screeningfragen den Verdacht (z. B. Tabelle 6), müssen Symptome weiter aktiv exploriert werden. Je nach klinischer Erfahrung des Untersuchers kann es bei Verdacht auf erhebliche Komorbidität auch hilfreich sein, spezifische Instrumente (wie z. B. die *diagnostischen Checklisten nach ICD-10* [265] oder *strukturierte klinische Interviews*) einzusetzen. Ergänzend ist eine *funktionale Diagnostik, Problem- und Zielanalyse*, u. U. einschließlich einer *Verhaltensbeobachtung* für die Behandlungsplanung wesentlich [56, 181, 266, 267].

2.3.3.2 Somatische Komorbidität

Viele **somatische Erkrankungen** (wie z. B. Tumorerkrankungen, muskuloskelettale, endokrinologische, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, metabolische Störungen, Allergien, Infektionserkrankungen, Hirnerkrankungen) können mit depressiven Symptomen verbunden sein. Beim Vorhandensein einer körperlichen Erkrankung müssen wenigstens zwei Fälle unterschieden werden (vgl. [231]); weitere mögliche Assoziationen werden in Kapitel 3.7 „Therapie bei Komorbidität“ aufgezeigt:

- **Fall 1:** Die körperliche Erkrankung oder ihre medikamentöse Behandlung ist die direkte Ursache der unipolaren depressiven Symptomatik (z. B. Hypo- oder Hyperthyreodismus und andere endokrine Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie Vaskulitis; Behandlung mit z. B. Tuberkulostatika, Antihypertensiva, Steroidhormone, vgl. Tabelle 7). In diesem Fall ist wahrscheinlicher die Diagnose einer organischen depressiven Störung (ICD-10: F06.32) zu stellen. Hier steht die Behandlung der körperlichen Erkrankung bzw. die Modifikation der Medikation im Vordergrund des Vorgehens. Die psychische Symptomatik wird ggf. zusätzlich behandelt [231].
- **Fall 2:** Die körperliche Erkrankung ist nicht ursächlich für die affektive Störung, aber als relevanter Faktor auslösend oder aufrechterhaltend für die depressive Symptomatik. In diesem Falle sollte bei der Behandlung der depressiven Symptomatik insbesondere auch der Aufbau adäquater Bewältigungsmechanismen im Vordergrund stehen.

Wegen der Verbindung von somatischen Erkrankungen und depressiven Symptomen können **somatische Zusatzuntersuchungen** notwendig werden, um organische Grunderkrankungen zu erkennen oder auszuschließen sowie eventuelle Kontraindikationen für eine Pharmakotherapie der depressiven Störung zu identifizieren. Deshalb ist vor Beginn einer Therapie eine **sorgfältige internistische, neurologische und neuroradiologische Untersuchung** indiziert. Auch Medikamentenwirkstoffe, die aktuell angewendet werden oder abgesetzt wurden, können eine depressive Symptomatik verursachen oder verstärken [268]. Daher ist vor einer Behandlung auch eine **routinemäßige Erfassung der verschriebenen und zusätzlich eingenommenen Medikamente** notwendig.

Vor Aufnahme einer ambulanten Psychotherapie durch Psychologische Psychotherapeuten ist ein **ärztlicher Konsiliarbericht** vorgeschrieben. Dieser soll gegebenenfalls Angaben zu den aktuellen Beschwerden, zum psychischen und somatischen Befund, relevante anamnestische Daten im Zusammenhang mit den aktuellen Beschwerden, medizinische Diagnosen, Differenzial- und Verdachtsdiagnosen, relevante Vor- und Parallelbehandlungen im ambulanten oder stationären Setting (z. B. laufende Medikation) und Befunde, die eine ärztliche oder ärztlich veranlasste Begleitbehandlung erforderlich machen, enthalten.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
2-8 mod 2015 Bei depressiven Störungen sollten das Vorliegen von komorbiden körperlichen Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten und Noxen, die mit depressiven Symptomen einhergehen können, sorgfältig geprüft werden. Bei Patienten, die fortan ausschließlich in psychotherapeutischer Behandlung sind, soll der körperliche Status in jedem Fall zuverlässig abgeklärt werden. LoE: IV: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [268]	B
2-9 Nach der Erhebung der gegenwärtigen depressiven Symptomatik sollte eine ausführliche Anamnese und Befunderhebung weiterer psychischer und/oder somatischer Erkrankungen erfolgen.	B
2-10 Bei entsprechenden Hinweisen auf eine die Erkrankung komplizierende somatische Komorbidität sollte eine Überweisung des Patienten zum Facharzt und bei komplizierender psychischer Komorbidität zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Psychotherapeuten erfolgen.	0

2.4 Fremdanamnese

Die Fremdanamnese durch **Angehörige** oder sonstige **enge Bezugspersonen** liefert häufig wichtige Zusatzinformationen zu den Umständen des Beginns von depressiven Episoden, zu eventuellen früheren depressiven Episoden, zu eventuellen psychotischen Zuständen und anderen Zusatzsymptomen oder auch zu Erkrankungen weiterer Familienangehöriger. Die Einbeziehung von Angehörigen zu diagnostischen Zwecken kann den Prozess der Anamneseerhebung unter Umständen sinnvoll ergänzen und beschleunigen.

2.5 Stufenplan der Diagnostik

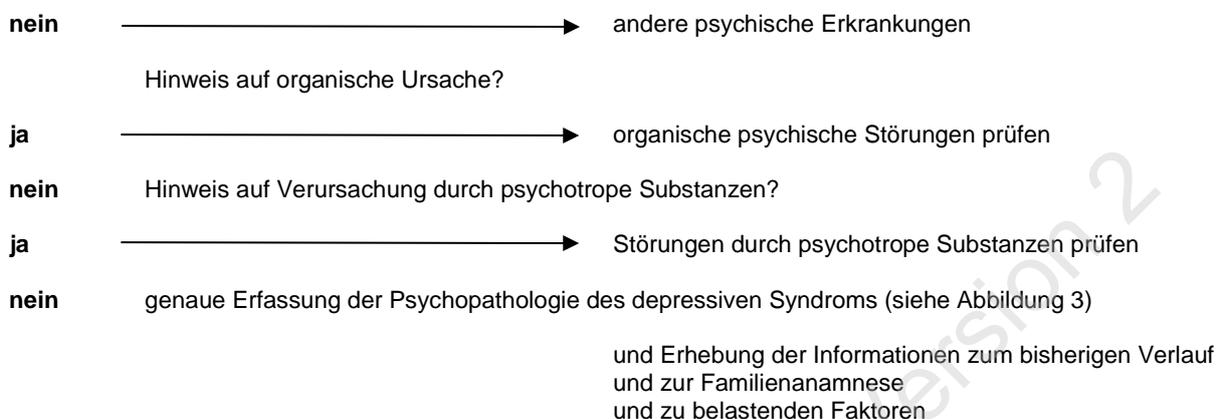
Aus den bisherigen Erläuterungen ergibt sich folgender **Stufenplan der Diagnostik einer unipolaren depressiven Störung** (vgl. Abbildung 5):

1. Bei Vorliegen eines Verdachts auf eine depressive Störung sollte geklärt werden, ob eine Veränderung von Stimmung und/oder Antrieb vorliegt (*Hauptsymptome*).
2. Es sollte geklärt werden, ob diese Veränderung in Stimmung und Antrieb eher einer depressiven Symptomatik oder einer anderen psychischen Störung zuzuordnen ist (*Differenzialdiagnostik*).
3. Ferner sollte eine somatische, insbesondere hirnorganische Ursache bzw. eine Verursachung durch Gebrauch oder Missbrauch psychotroper Substanzen ausgeschlossen werden.

4. Sind diese Ursachen ausgeschlossen, ist die Diagnose der depressiven Störung durch genaue Erhebung des psychopathologischen Befundes (Zusatzsymptome) und bisherigen Verlaufs zu stellen.

Abbildung 5: Prozedurales Vorgehen bei der Diagnostik der unipolaren depressiven Störung (mod. n. [248, 269])

Hauptsymptome (Störung von Stimmung, Antrieb und/oder Aktivität) vorhanden?



2.6 Verlaufsdiagnostik

Je nach Ausgangslage (akuter, teilremittierter oder remittierter Zustand) besteht das Ziel der Depressionsbehandlung entweder in der (weiteren) **Symptomreduktion** oder in der **Verhinderung von Rückfällen**. Weitere Ziele stellen die Wiedererlangung, die Erhaltung oder die Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus (Leistungsfähigkeit, soziale Interaktionen und Kontakte, Erwerbstätigkeit) sowie der Teilhabe dar, bezogen auf die Situation vor der Erkrankung (vgl. Kapitel 3.1 „Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen“). An dieser allgemeinen Zielvorgabe sind der Therapiefortschritt und Behandlungserfolg zu messen, d. h. es bedarf einer **behandlungsbegleitenden Verlaufsdiagnostik und Prozessevaluation** [56]. Besonders während der Akutbehandlung ist ein **regelmäßiges Monitoring der Behandlung notwendig**, z. B. um in Erfahrung zu bringen, ob der Patient auf die Behandlung anspricht, die Therapie einhalten kann und der gewünschte therapeutische Fortschritt erreicht wird und der Patient weiter dem Therapieplan folgen möchte. Sich abzeichnende Komplikationen und Nebenwirkungen werden durch das Monitoring frühzeitig erkannt und können eine veränderte Dosierung bzw. einen Wechsel der begonnenen Medikation oder die Aufnahme einer Psychotherapie bzw. eine erneute methodenselektive Indikationsstellung im Rahmen einer begonnenen Psychotherapie erforderlich machen [245].

Das Ansprechen auf medikamentöse, psychotherapeutische und ergänzende psychosoziale Maßnahmen (z. B. Ergotherapie, Soziotherapie) ist regelmäßig, nach den Empfehlungen der WHO einmal wöchentlich zu prüfen, zumindest initial in den ersten vier Wochen. Spätestens nach drei bis vier Wochen sollte eine genaue *Wirkungsprüfung* erfolgen, aufgrund derer eine Entscheidung getroffen wird, ob die Behandlung fortgesetzt oder verändert werden sollte. Zur Beurteilung des Behandlungsfortschritts in der Akutbehandlung stehen die *Symptombesserung* und die *Erhöhung des psychosozialen Funktionsniveaus* im Vordergrund. Ein Ausbleiben einer Symptomreduktion in den ersten ein bis drei Behandlungswochen ist ein negativer Prädiktor für den Erfolg einer Psycho- oder Psychopharmakotherapie.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
2-11 Stellt sich in der Akutbehandlung 3-4 Wochen nach Behandlungsbeginn keine positive Entwicklung im Sinne der Zielvorgaben ein, sollte ein bislang nicht wirksames Vorgehen nicht unverändert fortgesetzt werden.	0

Es gibt viele bewährte Skalen, um das Ansprechen auf die Therapie und die Besserung der depressiven Symptomatik zu ermitteln [270]. Dazu gehören:

zur **Selbstbeurteilung** (z. B.):

- der Gesundheitsfragebogen für Patienten, *Patient Health Questionnaire-Depression (PHQ-D*, siehe 2.6 „Verlaufsdagnostik“);
- das *Beck-Depressionsinventar (BDI-II*⁴: [271]; deutsch: [272]);
- die *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS* [273]);
- *Geriatrische Depressionsskala (GDS* [274]; deutsch: [275]);
- *Fragebogen zur Depressionsdiagnostik (FDD* [276]).

zur **Fremdbeurteilung** (z. B.):

- *Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS* [277]);
- *Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS* [278]; deutsch: [279]);
- *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS* [280, 281]; deutsch: [280, 281]).

Der Einsatz eines systematischen Monitoring inklusive der Verwendung einer Checkliste durch Haus- und Fachärzte bzw. Psychologische Psychotherapeuten im Kontext eines gestuften Versorgungsmodells für die Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression wird gegenwärtig im Rahmen des Hamburger Netzes für psychische Gesundheit erprobt und evaluiert [282, 283]. Ein randomisiert-kontrollierte Studie in deutschen Hausarztpraxen zeigte, dass das Depressions-Monitoring eine signifikante Symptomreduktion bei den Patienten erreicht und kosteneffektiv in der breiteren Anwendung ist [284].

⁴ Der BDI-II ist eine überarbeitete deutsche Fassung des BDI in der Originalfassung von Beck und orientiert sich an den Diagnosekriterien zur Depression nach DSM-IV.

3 Therapie

3.1 Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen

3.1.1 Aufklärung, allgemeine Behandlungsziele und Wahl der Behandlungsalternative

Am Beginn der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen steht ein **Aufklärungsgespräch**. Dessen Ziel ist es, realistische Hoffnung zu vermitteln und Patienten zu entlasten. Verständliche Informationen dienen dazu zu erklären, dass es für die Behandlung der bestehenden Erkrankungsepisode bewährte und wirksame therapeutische Möglichkeiten gibt. Eine Aufklärung kann schwierig sein, da depressiv negativistisches Denken und eine depressive Denkhemmung einem solchen Bemühen zuwiderlaufen. Wichtig ist dann, dem Patienten zu vermitteln, dass es sich bei einer Depression um eine Krankheit handelt und ein zentrales Kennzeichen dieser Erkrankung das Gefühl darstellt, sich in einem unveränderlichen Zustand zu befinden (Verlust der Zeitperspektive).

Als **allgemeine Behandlungsziele** gelten für Patienten mit depressiven Störungen [228, 285-294]:

- die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und letztlich eine vollständige Remission zu erreichen;
- die Mortalität, insbesondere durch Suizid zu verringern;
- die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederherzustellen;
- das seelische Gleichgewicht wieder zu erreichen sowie
- die Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu reduzieren.

Während in Therapiestudien zumeist *Verbesserungen auf Depressivitätsskalen* das entscheidende Remissionskriterium sind, sind für Patienten auch andere Aspekte von großer Bedeutung [294]. Über die Abwesenheit depressiver Symptome hinaus sind insbesondere eine allgemeine *bejahende Lebenseinstellung* (z. B. Optimismus, Vitalität, Selbstbewusstsein, Lebenswillen), die *Rückkehr zum herkömmlichen psychosozialen Funktionsniveau*, *verbesserte Bewältigung von Alltagsstress und -verpflichtungen* oder auch eine *verbesserte Beziehungsqualität* zu engen Bezugspersonen als weitere spezifische Therapieziele bedeutsam. Üblicherweise werden dabei die individuellen Ziele des Patienten erfragt und partizipativ vereinbart.

Die Behandlung einer depressiven Störung ist auf die Linderung der depressiven Symptome ausgerichtet, ggf. einschließlich der Bearbeitung vorhandener, die Störung unterhaltender psychischer Mechanismen und Verarbeitungen. Die **Wahl der geeigneten Behandlungsalternative** richtet sich nach *klinischen Faktoren*, wie der *Symptomtschwere* und dem *Erkrankungsverlauf* sowie der *Patientenpräferenz*. Grundsätzlich gibt es vier primäre Behandlungsstrategien:

- aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“ oder „niederschwellige psychosoziale Interventionen“ vgl. Kapitel 3.3 „Niederschwellige Psychosoziale Interventionen“ bzw. 3.4 „Pharmakotherapie“)
- *medikamentöse Behandlung* (vgl. Kapitel 3.4 „Pharmakotherapie“)
- *psychotherapeutische Behandlung* (vgl. Kapitel 3.5 „Psychotherapie“)
- *Kombinationstherapie* (vgl. Kapitel 3.4 „Pharmakotherapie“ und 3.5 „Psychotherapie“)

Weitere Therapieverfahren, z. B. *Elektrokrampftherapie*, *Lichttherapie* oder *Wachtherapie*, *Sport- und Bewegungstherapie* ergänzen die Behandlungsmöglichkeiten. Weitere Verfahren (z. B. Ergotherapie, Künstlerische Therapien) werden in der Behandlung ebenfalls eingesetzt.

3.1.2 Behandlungsphasen und phasenspezifische Behandlungsziele

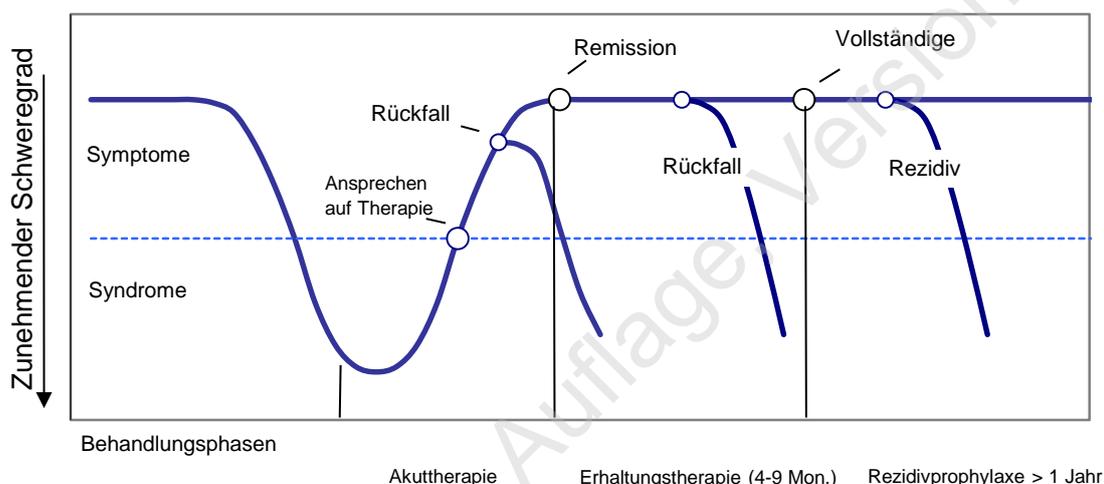
Bei einer *leichten depressiven Episode* kann mit dem Beginn der Behandlung abgewartet werden, wenn die Patienten eine Behandlung ablehnen oder man davon ausgehen kann, dass die depressive Symptomatik sich ohne Therapie zurückbildet („**watchful waiting**“ – „**aktiv-abwartende Begleitung**“). Jedoch sollte üblicherweise **innerhalb der nächsten beiden Wochen** eine erneute Überprüfung der Symptomatik erfolgen [246]. Dieses Vorgehen bietet sich nicht an für Patienten, die eine komplexere primäre Behandlungsstrategie wünschen und bei denen eine entsprechende Indikation besteht [246]. Das „watchful waiting“ kann mit allgemeinen psychoedukativen Ansätzen – beispielsweise Aufklärung bezüglich des Schlaf-Wach-Rhythmus oder der Tagesstrukturierung – verbunden werden.

Gespräche im Sinne **einer psychiatrisch-psychotherapeutischen bzw. psychosomatischen Grundversorgung** sind im Rahmen des aktiv-abwartenden Begleitens indiziert. Darüber hinaus können niederschwellige psy-

chosoziale Interventionen (siehe Kapitel 3.3), wie beispielsweise **Bibliotherapie** (Unterstützung durch Selbsthilfe- bzw. Selbstmanagement-Bücher) und andere **Maßnahmen des Selbstmanagements** (z. B. spezifische e-Health-Anwendungen, die empirisch gut belegt sind) zum Einsatz kommen⁵.

Die Behandlung einer Depression, insbesondere wenn es sich um eine rezidivierende Depression handelt, lässt sich in drei Phasen aufgliedern: die **Akuttherapie**, die **Erhaltungstherapie** und die **Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe** ([194]; siehe Abbildung 6). Tritt während der akuten Episode eine Besserung des Zustandes des Patienten mit einer mindestens 50-%igen Abnahme depressiver Symptomatik ein (erfasst mittels Selbst- oder Fremdbeurteilungsverfahren), wird dies, wie es sich in den letzten Jahren als Konsens etabliert hat, als ein **Ansprechen auf die Behandlung** angesehen („Response“; [219, 291]; vgl. Tabelle 10). Zur Abschätzung der Symptomverbesserung bietet sich der **Einsatz von klinischen Skalen** an (z. B. BDI, PHQ-D, HADS zur Selbst- bzw. HDRS, BRMS und MADRS zur Fremdeinschätzung; vgl. Kapitel 2.5 „Stufenplan der Diagnostik“ und zu den jeweiligen Cut-Off-Werten Cut-off-Werte bei Fragebogenverfahren“).

Abbildung 6: Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte (n. [219])



Die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes oder eines weitgehend symptomfreien Zustands durch die Akuttherapie bezeichnet man als **Remission**. Tritt während der Erhaltungstherapie die depressive Symptomatik erneut auf, spricht man von einem **Rückfall („Relapse“)**. Bleibt der Patient in der Erhaltungstherapie (vier- bis neun Monate; siehe Abbildung 6) symptomfrei, spricht man von **vollständiger Genesung**. Ein Wiederauftreten einer erneuten depressiven Episode nach der Genesung wird als **Rezidiv** bzw. **Wiedererkrankung** bezeichnet [219].

Tabelle 10: Definition von Symptomveränderungen

Ansprechen („Response“)	Reduzierung der depressiven Symptomatik in einschlägigen Skalen (z. B. BDI, PHQ-D, HDRS) um 50 % des Ausgangswertes zu Behandlungsbeginn.
Remission	Vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes oder ein weitgehend symptomfreier Zustand nach der Akuttherapie.
Rückfall („Relapse“)	Wiederauftreten einer depressiven Episode während der Erhaltungstherapie.
Vollständige Genesung	Symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach Remission.
Rezidiv	Wiederauftreten einer depressiven Episode nach vollständiger Genesung.

Übliches Hauptkriterium der Wirksamkeit der Behandlung und für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen ist in den meisten Studien und Leitlinien der **Grad der Symptomreduktion** des Patienten bzw. die **Remission** [227, 246, 295]. Vier Stufen des Therapieerfolgs werden unterschieden ([296]; vgl. Tabelle 11).

⁵ Derzeit ist bei den Selbstmanagementstrategien, z. B. mittels e-Health, in Deutschland noch nicht ausreichend geklärt, ob und wie diese im GKV-System eingesetzt und finanziert werden.

Tabelle 11: Einstufung des Therapieerfolgs

Symptomreduktion	< 20 %	=	kein Effekt bzw. Wirkung
Symptomreduktion	20-50 %	=	minimaler Effekt bzw. geringe Wirkung
Symptomreduktion	> 50 %	=	Teilremission
Symptomreduktion	= 100 %	=	Vollständige Remission*

* Eine Symptomreduktion um 100 % ist bezogen auf das Unterschreiten des Cut-off-Werts für eine Depression des jeweiligen Testverfahrens zu verstehen.

3.1.2.1 Akuttherapie

Das **Ziel der Akuttherapie** ist den Leidensdruck des Patienten zu lindern, die Symptome der gegenwärtigen depressiven Episode zu behandeln und die möglichst weitgehende Remission der depressiven Episode zu erreichen sowie die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederherzustellen. Diese Behandlungsphase erstreckt sich in der Regel über *sechs bis zwölf Wochen* vom Beginn der Behandlung bis zu dem Zeitpunkt, zu dem die Depressionssymptome nicht mehr vorhanden oder zumindest stark zurückgegangen sind und die psychosoziale Funktionsfähigkeit wiederhergestellt ist. Zudem ist es in der Akuttherapie ein wesentliches Ziel, die mit Depression verbundene Mortalität zu vermeiden.

3.1.2.2 Erhaltungstherapie

Eine vorzeitige Behandlungsbeendigung nach einer akuten depressiven Episode ist mit einer hohen Rückfallgefahr verbunden, selbst wenn eine vollständige Symptomremission erreicht wurde [40]. In dieser Therapiephase sind die depressiven Symptome zwar weitgehend abgeklungen, die eigentliche Krankheitsperiode ist aber noch nicht vollständig überwunden. Entsprechend ist das **Ziel der Erhaltungstherapie** durch Weiterführung der medikamentösen und/oder psychotherapeutischen Behandlung den noch instabilen Zustand der Patienten so weit zu stabilisieren, dass ein **Rückfall vermieden werden kann**. Durch eine Erhaltungstherapie kann das Rückfallrisiko um 70 % gesenkt werden [297].

Zur Reduktion des Rückfallrisikos ist es daher sinnvoll, bei alleiniger **medikamentöser Therapie** (nach Remission in der Akutphase) eine **psychopharmakologische Erhaltungstherapie** über einen Folgezeitraum von i.d.R. *vier bis neun Monaten* [226, 227, 246] mit der gleichen Dosis, die zur Remission geführt hat, anzuschließen. Erst am Ende der Erhaltungstherapiephase ist eine schrittweise Dosisreduktion sinnvoll ([226, 227, 246, 298]; vgl. Kapitel 3.4.5 „Erhaltungstherapie“ und Kapitel 3.4.6 „Rezidivprophylaxe“).

Umfasste die Akuttherapie ausschließlich **Psychotherapie**, ist die Weiterführung der psychotherapeutischen Akutbehandlung über einen *Zeitraum von acht bis zwölf Monaten* nach Ende der eigentlichen Therapie in Form **niedrigerer Sitzungsfrequenz** [56, 299], d. h. mit größeren Intervallen zwischen den Therapiesitzungen, sinnvoll (vgl. Kapitel 3.5 „Psychotherapie“). Im Falle einer **kombinierten Akutbehandlung** sollte die medikamentöse Behandlung ebenfalls in gleicher Dosis fortgesetzt werden. Eine Fortführung der Psychotherapie erscheint, zumindest für den Zeitraum der Erhaltungstherapie, ebenfalls als sinnvoll, wenn sie sich in der Akutphase als wirksam erwiesen hat.

Bei rezidivierenden Depressionsformen kann bei Vorliegen von Komorbidität und/oder zusätzlichen psychosozialen oder lebensgeschichtlich bedeutsamen Belastungsfaktoren auch eine Fortsetzung einer höherfrequenten Psychotherapie sinnvoll sein.

3.1.2.3 Rezidivprophylaxe

Depressionen zählen zu den Erkrankungen die immer wieder auftreten können. Vor allem in der ersten Zeit nach einer überstandenen depressiven Episode ist das Risiko einer Wiedererkrankung (Rezidiv) hoch (vgl. Kapitel 1.4 „Verlauf und Prognose“). Einer der **Haupttrisikofaktoren für erneute depressive Episoden sind Restsymptome**, die nach dem Ende einer depressiven Episode weiter andauern und das Auftreten einer erneuten depressiven Episode vorhersagen können [300, 301]. Daher ist unter bestimmten Voraussetzungen im Anschluss an die Erhaltungstherapie eine weitere Behandlung erforderlich. Dieser Behandlungsabschnitt wird als **Rezidivprophylaxe** bezeichnet und hat das Ziel, das Auftreten einer erneuten Krankheitsperiode langfristig zu verhindern. Eine Rezidivprophylaxe ist nicht für alle Patienten erforderlich, sondern nur für jene, die ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten der Depression aufweisen und/oder bei denen lebensgeschichtlich erworbene ungünstige, die Störung unterhaltende Einflussfaktoren und verminderte Bewältigungsressourcen vorliegen, die zur Auslösung weiterer Krisen oder zur Chronifizierung beitragen können.

Insbesondere *diejenigen Patienten mit mehreren zurückliegenden depressiven Episoden (rezidivierende Depression), einer chronischen depressiven Störung und/oder Patienten, die während dieser Episoden starke funktionelle Einschränkungen* erlebten, bedürfen einer längerfristigen Weiterführung der Behandlung [246, 297].

Eine **medikamentöse Behandlung** in dieser Therapiephase erfolgt bei Patienten, die zwei oder mehr depressive Episoden in der jüngsten Vergangenheit aufwiesen und dabei bedeutsame funktionelle Einschränkungen hatten, sinnvollerweise **mindestens zwei Jahre** lang mit der gleichen Dosis, die sich in der Akutbehandlung als effektiv erwiesen hat ([246, 297, 302]; vgl. Kapitel 3.4 „Pharmakotherapie“).

Hinsichtlich einer **psychotherapeutischen Langzeitbehandlung** zeigen Studien, dass hierdurch eine Stabilisierung der in der Akutphase erzielten Behandlungseffekte und eine höhere Nachhaltigkeit erreicht werden kann (z. B. [302, 303]). Eine zusätzliche psychotherapeutische Rezidivprophylaxe kann v. a. nützlich sein, wenn:

- der Aufbau von Bewältigungsfertigkeiten indiziert ist;
- langfristige psychosoziale Belastungen vorliegen;
- die Remission einer vorher chronifizierten (> 2 Jahre) depressiven Störung vorliegt;
- Patienten für eine bestimmte Zeit frei von Medikation sein müssen;
- über die depressive Episode hinaus Störungen im Bereich der Beziehungen, der Selbst- oder der Gefühlsregulation vorliegen.

3.1.3 Einbezug von Patienten und Angehörigen

3.1.3.1 Aufklärung und Mitarbeit

Unerlässlich für die Genesung und auch zur Vorbeugung einer Wiedererkrankung ist die Mitarbeit des Patienten. Ihre Sicherstellung vor und im Verlauf jeder Behandlung sollte gewährleistet sein. Die Grundlage dafür ist die **Schaffung eines stabilen therapeutischen Bündnisses**, in dem empathisch auf den Patienten eingegangen und Verständnis für die Beschwerden gezeigt wird. Hinderliche Aspekte, wie die Angst vor oder dem Erleben von Nebenwirkungen, die Wirksamkeit bei pharmakologischen und v. a. psychotherapeutischen Maßnahmen und depressionsspezifische Schwierigkeiten („keine Energie zur Therapie“, Resignation) können bei vielen Patienten zu Widerständen gegen die Behandlung führen, so dass Therapieabbrüche bei der Behandlung von Depressionen nicht selten sind. Nicht zu unterschätzen ist auch die Schwierigkeit vieler Patienten zu akzeptieren, dass zur Vermeidung von Rückfällen oder Wiedererkrankungen für eine gewisse Zeit die Fortführung der erfolgreichen Behandlungsmaßnahmen auch nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik notwendig ist. All diesem kann in den therapeutischen Gesprächen durch **aktives Ansprechen** konstruktiv begegnet werden.

Zur Sicherstellung einer guten Kooperation des Patienten während der sich über Monate und manchmal Jahre erstreckenden Behandlung tragen sowohl eine **aktive Gestaltung der Therapeut-Patient-Beziehung** als auch **gezielte Informationen** und **regelmäßige Aufklärungsgespräche** wesentlich bei. Patienten gewinnen durch die **Vermittlung eines adäquaten Krankheitsmodells**, **Psychoedukation** über die Depression, die **intensive Aufklärung** über die vorgeschlagenen Behandlungsmaßnahmen, das Thematisieren der Behandlungsdauer und den **aktiven Einbezug in die medizinische Entscheidungsfindung** ein verbessertes Verständnis ihrer Krankheit [304, 305]. Hierbei ist es wichtig, auf Verständlichkeit und Klarheit der Informationen zu achten. Eine professionell durchgeführte Aufklärung entspricht auch den Vorgaben, welche das Patientenrechtegesetz von 2013 gemacht hat (§§ 630 a BGB).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-1 Im Gespräch mit Patienten und Angehörigen soll eine verständliche Sprache verwendet werden. Soweit Fachausdrücke verwendet werden, sollen diese erklärt werden.	A

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches, z. B. am Beginn einer antidepressiven Pharmakotherapie, kann die **Erläuterung biologischer Aspekte** von Depressionen hilfreich sein. Eine solche Erläuterung entlastet Patienten unter Umständen von Schuldgefühlen und kann das Gefühl persönlichen Versagens relativieren. Auch die **eingehende Aufklärung** über die **Wirkweise und Nebenwirkungen der Antidepressiva** („Botenstoffe im Gehirn“) sowie ihr **fehlendes Abhängigkeitspotential** kann helfen, dass Vorbehalte und Befürchtungen der betroffenen

Patienten oder ihrer Angehörigen über das suchterzeugende und die Persönlichkeit verändernde Potential von Antidepressiva ausgeräumt werden. Darüber hinaus sollten Patienten informiert werden, dass bei einer medikamentösen Behandlung mit einer **Wirklatenz** zu rechnen ist und **Nebenwirkungen besonders am Anfang der Behandlung** auftreten können. Häufige Nebenwirkungen der Medikamente sollten immer direkt und mit Hinweis auf ihre meist vorübergehende Natur, sowie mit einer Gewichtung hinsichtlich der erwarteten Wirkung beruhigend angesprochen werden. Des Weiteren sollte ein Aufklärungsgespräch thematisieren, mit welchen realistischen Zeitdauern bei depressiven Episoden und ihrer Behandlung zu rechnen ist. Auch die Notwendigkeit der **Fortführung der Antidepressivatherapie** für weitere vier bis neun Monate nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik soll angesprochen werden.

Wenn eine Psychotherapie oder eine psychosoziale Maßnahme (z. B. Ergotherapie, Soziotherapie) indiziert sind, sollte erwogen werden, Patienten vorab im Gespräch auf die eigenen Ressourcen und Möglichkeiten der Beeinflussung des Therapieerfolgs, aber auch auf mögliche **Auswirkungen einer Psychotherapie**, wie z. B. Veränderungen im sozialen Umfeld durch die neu erworbenen sozialen Fertigkeiten, hinzuweisen. Auch soll ein Hinweis erwogen werden, dass bis zum **Ansprechen auf die Psychotherapie** ein längerer Zeitraum vergehen kann. Weiterhin soll vermittelt werden, dass eine **Fortführung der Psychotherapie** auch nach dem Abklingen der depressiven Episode sinnvoll ist, um die in der Therapie erarbeiteten Einsichten und Fertigkeiten zu festigen und zu stabilisieren. Zusätzlich kann zu den vereinbarten Therapien auch der Besuch einer Selbsthilfegruppe bzw. einer Angehörigengruppe hilfreich sein [306]. Die Einbeziehung von Angehörigen und die Zusammenarbeit mit Angehörigengruppierungen hat ebenfalls positive Effekte [306].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-2 Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden.	A

3.1.3.2 Evidenzbasierte Patienteninformation

Idealerweise erfolgt die Patienten- und, soweit angebracht, die Angehörigenaufklärung nicht nur während des ärztlich-therapeutischen Gesprächs, sondern auch in schriftlicher Form. Entsprechende, allgemein verständliche und gleichzeitig **evidenzbasierte Patienteninformationen bzw. medizinische Entscheidungshilfen** liegen vor (z. B. in [307-310] oder [245]: dort auch in Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch und Türkisch; vgl. auch [311]: dort auch in Russisch und Polnisch). Eine evidenzbasierte Patienteninformationen ist die Voraussetzung dafür, dass sich Patienten auf der Grundlage des darin wiedergespiegelten Wissens an der therapeutischen Entscheidungsfindung während des ärztlichen und/oder psychotherapeutischen Gesprächs beteiligen können ([312], vgl. Kapitel 3.1.3.3 „Partizipative Entscheidungsfindung“).

Wesentliche Inhalte einer Patienteninformation sind:

- Aufklärung über das Krankheitsbild einer Depression einschließlich Merkmalen, an denen Betroffene ihre Erkrankung erkennen können (bereits durch die Einordnung einer depressiven Störung als schwere Erkrankung kann ein Patient deutliche Unterstützung und Entlastung erfahren);
- Aufklärung über die Ursachen und die biopsychosoziale Eingebundenheit einer depressiven Störung nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell;
- Aufklärung über die Behandlungsoptionen mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen (Pharmakotherapie, Psychotherapie, Kombinationstherapie, nichtmedikamentöse somatische Therapien) und den Behandlungsablauf, Wirklatenzen und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung, Thematisierung der Behandlungsdauer und aktiver Einbezug des Patienten in die Entscheidungsfindung und
- Aufklärung über die Prognose einer depressiven Störung.

Medizinische Entscheidungshilfen (sog. Decision Aids) beinhalten standardisierte Informationen, eine verständliche Darstellung von Behandlungsmöglichkeiten und der jeweiligen Vor- und Nachteile sowie Wahrscheinlichkeiten für einen Behandlungserfolg [310, 313, 314]. Zudem werden Werte und Präferenzen auf Seiten der Patienten im Rahmen der Entscheidungsfindung berücksichtigt und integriert. Entscheidungshilfen können dem Patienten text-, video- oder webbasiert dargeboten werden. Es können drei Kategorien unterschieden werden:

1. Entscheidungshilfen, die in Konsultationen verwendet werden;
2. Entscheidungshilfen, die primär außerhalb von Konsultationen verwendet werden;

3. Entscheidungshilfen, die interaktive Technologien (z. B. Web-basiert) verwenden.

Im Internet verfügbare Entscheidungshilfen, die öffentlich zugänglich sind, finden sich auf der Seite des Hamburger Netzes psychische Gesundheit (www.psychenet.de) oder der Seite des Faktencheck Depression (www.faktencheck-depression.de).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-3 mod 2015</p> <p>Depressive Patienten sollen über Symptomatik, Verlauf und Behandlung der Depression aufgeklärt werden. Dabei können zur Unterstützung evidenzbasierte Patienteninformationen oder Entscheidungshilfen, beides auf der Grundlage dieser Leitlinie, eingesetzt werden. Wenn es angebracht ist und die Patienten einverstanden sind, gilt dies auch für deren Angehörige.</p> <p>LoE Ib: Metaanalyse [315]⁶, Referenzleitlinien [245, 306]</p>	<p>A</p>

In der Regel ist es sinnvoll und wünschenswert, die Angehörigen an depressiven Störungen erkrankter Patienten in die Behandlung einzubeziehen und sie in einem ersten Schritt über die Krankheit zu informieren. Dabei sind die **Rechtsvorschriften in Zusammenhang mit der Schweigepflicht** zu beachten [316].

3.1.3.3 Partizipative Entscheidungsfindung

Patienten mit depressiven Störungen wollen über ihre Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten möglichst gut informiert werden und sich bei der behandlungsbezogenen Entscheidung beteiligen [269]. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung trägt zu höherem Wissen und realistischeren Erwartungen über den Erkrankungsverlauf und zu höherer Patientenzufriedenheit bei. Bei der **Partizipativen Entscheidungsfindung (Englisch: Shared Decision Making)** wird ein gleichberechtigtes Zusammenarbeiten von Arzt bzw. Psychotherapeut und Patient angestrebt.

Das Vorgehen bei der Partizipativen Entscheidungsfindung lässt sich durch folgenden beispielhaften Ablauf beschreiben (siehe Tabelle 12). Zunächst erfolgt die Beschreibung und Erklärung der depressiven Störung (Schritt 1: Beschreibung der Erkrankung), woran sich die Mitteilung anschließt, dass eine Behandlungsentscheidung ansteht. Die Rollen von Arzt/Psychotherapeut und Patient bei der Partizipativen Entscheidungsfindung werden durch das Angebot der Zusammenarbeit und die **prinzipielle Gleichberechtigung beider Partner** („*Equipoise*“ = „Gleichgewicht oder Gleichwertigkeit“) bestimmt [317]. Einerseits bezieht sich die Gleichwertigkeit auf unterschiedliche, je nach Indikation gleichwertige Behandlungsmöglichkeiten, die verfügbar sind (z. B. Psychotherapie oder Pharmakotherapie bei einer mittelgradigen depressiven Episode). Andererseits ist mit „*Equipoise*“ auch das Gleichgewicht von Arzt bzw. Psychotherapeut und Patient im Einfluss auf die medizinische Entscheidungsfindung gemeint [318] (Schritt 2: Gleichwertigkeit der Optionen betonen [„*Equipoise*“]).

Anschließend werden im Gespräch die **Vor- und die Nachteile der möglichen Entscheidungsoptionen** erläutert und vor dem Hintergrund der Lebenssituation des Patienten gegeneinander abgewogen (Schritt 3: Behandlungsmöglichkeiten und Risiken beschreiben). Dann wird erfragt, inwiefern das Besprochene verstanden wurde und welche **Erwartungen oder Befürchtungen zu den Behandlungsoptionen auf Patientenseite** bestehen (Schritt 4: Explorieren von Verständnis, Gedanken, Befürchtungen). Dieser Austausch umfasst zusätzlich zu Informationen über Depressionen und deren Verlauf auch Aspekte des Lebensumfeldes des Patienten, seine Werte, Bedürfnisse und Emotionen (Schritt 5: Erwartungen auf Seiten des Patienten erfassen). Beim Vorgehen der Partizipativen Entscheidungsfindung werden die medizinisch-psychologischen und evidenzbasierten Erkenntnisse auf der einen Seite mit den Patientenfragen und Patientenbedürfnissen auf der anderen Seite in Verbindung gebracht. Dabei werden Fachdetails, wie z. B. Ansprechraten, Wirkprofile, Wirklatenz, in laienverständlicher Sprache erörtert. Die Kernfrage, welche die beste Behandlung für den jeweiligen Patienten ist, wird anhand mehrerer individueller Fragen und Entscheidungskriterien erörtert. Patienten selbst fragen z. B. häufig, wie schnell die Wirkung eintritt oder wie bereit sie sind, eventuelle Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, oder auch wie viel Zeit und Aktivität für eine Therapie aufgewendet werden muss.

Danach werden die unterschiedlichen Präferenzen von Patient und Behandler ermittelt und ein **Abwägen der Behandlungsalternativen** erfolgt, bevor eine Entscheidung getroffen wird (Schritt 6: Entscheidung besprechen,

⁶ Die Metaanalyse bezieht sich auf medizinische Entscheidungshilfen.

treffen oder aufschieben). Schließlich wird gemeinsam ein **Plan zur Umsetzung der gewählten Behandlung** beschlossen (Schritt 7: Folgevereinbarung treffen). Tabelle 12 gibt die einzelnen Schritte der Partizipativen Entscheidungsfindung wieder. Die Reihenfolge ist dabei nicht zwingend; es kommt lediglich darauf an, dass die Schritte berücksichtigt werden.

Tabelle 12: Schritte der Partizipativen Entscheidungsfindung (n. [319, 320])

Schritt 1	Aufklärung über Diagnose, Verlauf und Prognose der Erkrankung sowie Angebot einer Partizipativen Entscheidungsfindung
Schritt 2	Gleichwertigkeit der möglichen Behandlungsoptionen betonen („Equipose“)
Schritt 3	Behandlungsmöglichkeiten und Risiken beschreiben
Schritt 4	Explorieren von Verständnis, Gedanken und Befürchtungen des Patienten
Schritt 5	Erwartungen und unterschiedliche Entscheidungspräferenzen erfassen
Schritt 6	Entscheidung besprechen, treffen oder aufschieben
Schritt 7	Folgevereinbarung treffen

Die Partizipative Entscheidungsfindung eignet sich vor allem, wenn mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen, wenn die Konsequenzen der Entscheidung bedeutsam für Patienten sind oder wenn Patienten sich Beteiligung ausdrücklich wünschen [321]. Das Vorgehen bei der Partizipativen Entscheidungsfindung erfordert die **Bereitschaft und Einwilligung von Patienten**. Daher kann eine Beteiligung an der Entscheidung in Situationen, in denen Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung, z. B. sehr schwere Depression, wahnhaftige Depression, Krisen- oder Notfallsituationen, in ihrer Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt sind oder sich durch eine Beteiligung überfordert fühlen [321, 322], weniger sinnvoll sein.

Positive Effekte partizipativer Entscheidungsfindung auf affektive und kognitive Endpunkte konnten konsistent gezeigt werden, während die Auswirkungen auf klinische und gesundheitsökonomische Endpunkte gegenwärtig noch nicht klar sind [321, 323].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-4 Über die gesetzlich vorgeschriebene Aufklärungspflicht hinaus sollte mit dem Patienten im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung über mögliche Behandlungsstrategien und die damit verbundenen erwünschten Wirkungen und möglichen Risiken gesprochen und entschieden werden.	B

3.1.3.4 Psychoedukation von Patienten und Angehörigen

Psychoedukation ist eine in der klinischen Praxis sehr häufig angewandte, aber wissenschaftlich kaum beforschte Maßnahme in der Behandlung depressiver Störungen. Nach der klassischen Definition von Goldman und Quinn (1988) [324] bezeichnet der Begriff der **Psychoedukation** „jede Schulung einer Person mit einer psychischen Störung, die dem Ziel der Behandlung und Rehabilitation dient“. Diese Definition und vor allem die Beschränkung auf reine Informationsvermittlung blieben jedoch nicht unwidersprochen. Die meisten Arbeiten der vergangenen Jahre betonen den Aspekt der Akzeptanz und Bewältigung der Krankheit und ihrer Folgen. Die Arbeitsgruppe, aus der 2007 die Deutsche Gesellschaft für Psychoedukation hervorging, versteht unter Psychoedukation „systematische didaktisch-psychotherapeutische Interventionen..., die dazu geeignet sind, Patienten und ihre Angehörigen über die Krankheit und ihre Behandlung zu informieren, das Krankheitsverständnis und den selbstverantwortlichen Umgang mit der Krankheit zu fördern und sie bei der Krankheitsbewältigung zu unterstützen. Im Rahmen einer Psychotherapie bezeichnet Psychoedukation denjenigen Bestandteil der Behandlung, bei dem die aktive Informationsvermittlung, der Austausch von Informationen unter den Betroffenen und die Behandlung allgemeiner Krankheitsaspekte im Vordergrund stehen.“ ([325], S. 3). In der Praxis umfassen **psychoedukative Interventionen** ein breites Spektrum, von der **reinen Information** (Mitteilung der Diagnose mit Information über die Erkrankung, Informationsbroschüren und Büchern) bis hin zu zeitlich **aufwändigen Hilfen bei der Krankheitsbewältigung**. Die Grenze zur Psychotherapie ist dabei fließend.

Ziel der Psychoedukation ist insbesondere die **Motivation und Initiierung von Veränderungen im Verhalten und den Einstellungen** von Betroffenen und ihren Angehörigen. In der Behandlung depressiver Patienten (stationär und ambulant) gehören psychoedukative Maßnahmen für Betroffene mittlerweile zum Standardrepertoire, während für Angehörige deutlich seltener solche Angebote vorgehalten werden [326]. Bei den meisten Konzepten zur Psychoedukation stehen die Informationsvermittlung über das Krankheitsbild, mögliche Auslöser und Behandlungsmöglichkeiten, eine verbesserte Krankheitsbewältigung und die Entstigmatisierung der Erkrankungen und der Betroffenen im Vordergrund [327-330]. Hierdurch soll eine höhere Akzeptanz, eine aktivere Patientenmitarbeit und eine verbesserte Selbstkontrolle und Kompetenz erreicht werden.

Die meisten Studien zu Psychoedukation bei affektiven Störungen bezogen sich auf *Patienten mit einer bipolaren Störung* [331-336] und kamen zum Ergebnis, dass psychoedukative Maßnahmen sich positiv auf Wissen und Krankheitsbewältigung auswirken. Studien, die sich auf depressive Störungen bezogen, kamen zu ähnlich positiven Effekten. So konnte gezeigt werden, dass sowohl **Wissen und Einstellungen gegenüber der Erkrankung** Depression als auch die **Medikamentenadhärenz verbessert** werden konnten [337-339]. Außerdem zeigten psychoedukative Maßnahmen **Verbesserungen im Umgang mit der Erkrankung, dem Erkrankungsverlauf und dem Behandlungserfolg** [340-342].

Studien konnten auch **positive Effekte psychoedukativer Maßnahmen auf die Familie und Angehörige** zeigen ([343-345] bei Kindern, Jugendlichen und ihren Familien). Im Rahmen einer neueren Studie in Deutschland zur Inanspruchnahme einer spezifischen psychoedukativen Maßnahme bei Angehörigen depressiver Patienten stellten Kronmüller et al. (2006) [326] fest, dass Patienten aus der Teilnehmergruppe ein günstigeres Krankheitskonzept und mehr Wissen über ihre Erkrankung hatten, allerdings fühlten sich Patienten, deren Angehörige an der Gruppe teilnahmen, aber auch stärker von diesen kritisiert und nahmen weniger soziale Unterstützung im Alltag wahr. Die Autoren schließen hieraus eine Notwendigkeit zu differenziellen familienorientierten Behandlungsangeboten (vgl. a. [346, 347]). Insgesamt kann die Psychoedukation von Patienten und Angehörigen als eine sinnvolle und vielversprechende Methode angesehen werden, um eine aktivere Krankheitsbewältigung und Patientenmitarbeit zu fördern, und auf diesem Weg den Behandlungsprozess und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Eine **systematische Übersichtsarbeit** [348] kommt schließlich zu dem Ergebnis, dass ein gesteigertes Wissen über Depression und deren Behandlung mit einer günstigeren Depressionsprognose sowie einer Reduktion der psychosozialen Belastung von Angehörigen verbunden ist.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-5 Psychoedukative Angebote für Betroffene und Angehörige sollten zur Verbesserung des Informationsstands, der Akzeptanz und der Patientenmitarbeit im Rahmen einer Gesamtbehandlungsstrategie als sinnvolle Ergänzung angeboten werden.	B

3.2 Versorgungskoordination und Interaktion der Behandelnden

Das folgende Kapitel fokussiert auf die Behandlungsschwerpunkte und die **Interaktion der an der Versorgung depressiver Patienten beteiligten Berufsgruppen sowie die unterschiedlichen Settings** (ambulante, stationäre und rehabilitative Versorgung), in denen entsprechende Maßnahmen vorgehalten werden.

3.2.1 Akteure in der Versorgung

Die Behandlung von Patienten mit depressiven Erkrankungen erfordert, insbesondere aufgrund des intensiven Behandlungsbedarfs bei schweren und chronischen Formen sowie des hohen Risikos einer Chronifizierung, eine kontinuierliche und abgestimmte medizinische, psychotherapeutische und psychosoziale Versorgung. Obwohl in den letzten Jahren durch zahlreiche Aktivitäten (z. B. Awarenessprogramme, Leitlinien-Entwicklung, Fortbildungs- und Qualitätssicherungsprogramme, Entwicklung von Modellen Integrierter Versorgung) eine verbesserte Versorgung depressiver Patienten erreicht werden konnte, besteht sowohl in der **Früherkennung, der Diagnostik und Behandlung** als auch **bezüglich der Kooperation zwischen verschiedenen Versorgungsebenen weiterer Optimierungsbedarf** [245, 349-352]. Dem Ansatz einer sinnvollen Kooperation steht das derzeit fraktionierte Versorgungssystem mit wenig vernetzten ambulanten, stationären und rehabilitativen Angeboten gegenüber [353]. So sind bei Diagnose und Behandlung depressiver Erkrankungen verschiedene Akteure beteiligt, die alle

für eine evidenzbasierte Versorgung depressiver Erkrankungen notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen erbringen sollen. Als **zentrale Akteure** in der Versorgung für depressive Erkrankungen gelten v. a.

- Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. für Innere Medizin, praktische Ärzte, Diplom-Mediziner);
- Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde;
- Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie;
- Ärzte mit Zusatzbezeichnung Psychotherapie und Psychoanalyse; Psychologische Psychotherapeuten;
- weitere Leistungserbringer für psychosoziale Therapien (Ergotherapeuten, Sozialarbeiter und -pädagogen, Gesundheitsfachkräfte);
- Universitätskliniken, Fachkrankenhäuser und Fachabteilungen in Allgemeinkrankenhäusern für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik bzw. Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, einschließlich zugeordneter Instituts- und Hochschulambulanzen und spezifische, z. B. gerontopsychiatrische Zentren;
- Rehabilitationseinrichtungen (insbesondere psychosomatische Rehabilitationskliniken).

Von Bedeutung sind darüber hinaus weitere Fachärzte wie Arbeitsmediziner, Gynäkologen, Orthopäden, Urologen etc. sowie vielerorts Selbsthilfegruppen von Betroffenen bzw. von Angehörigen [353] und Einrichtungen für ambulantes betreutes Wohnen und Tagesstätten.

3.2.1.1 Hausärztliche Versorgung

Hausärzte haben bei der Versorgung depressiver Störungen eine **zentrale Rolle** inne. Hausärzte behandeln einen hohen Anteil von Patienten, die eine depressive Erkrankung aufweisen [162, 354]. Depressionen gehören zu den fünf häufigsten Krankheiten in der Hausarztpraxis [355]. Anhand des 2014 publizierten „*Faktencheck Depression*“ der Bertelsmann Stiftung wurden regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depression auf Grundlage von Versicherungsdaten von ca. 7,7 Millionen Versicherten von insgesamt 84 unterschiedlichen Krankenversicherungen der Betriebskrankenkassen (BKK) und Innungskrankenkassen (IKK) aus dem Stichjahr 2011 untersucht [162]. Dabei zeigte sich, dass **der größte Anteil der Depressionsdiagnosen** (59 %) ausschließlich **von einem Hausarzt** gestellt wird. Die zweitgrößte Gruppe bilden die Depressionsdiagnosen, die durch einen Hausarzt und einen fachspezifischen Arzt bzw. Psychotherapeuten gestellt wird (15 %). Allein über einen fachspezifischen Arzt bzw. Psychotherapeuten erfolgt eine Diagnosestellung bei 12 %. Dabei werden insbesondere **nicht spezifizierte Depressionsdiagnosen** (ICD-Codes F 32.8/ 32.9 oder F 33.8/33.9) ausschließlich von Hausärzten gestellt (78 %). Bei etwa der Hälfte aller spezifizierten Depressionsdiagnosen ist ein fachspezifischer Arzt bzw. Psychotherapeut an der Diagnosestellung beteiligt. Im ebenfalls 2014 publizierten „*Versorgungsreport 2013/2014*“ des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) zeigte sich, dass 2010 etwa zwei Drittel, bei denen in der ambulanten Versorgung eine depressive Störung kodiert wurde, durch den Hausarzt versorgt wurden [356] (vgl. Tabelle 13). Die besondere Bedeutung des Hausarztes besteht darin, dass er sehr häufig als **erstes Glied in der Versorgungskette** depressiver Erkrankungen steht [355, 357]. Als langjährigem Begleiter von Patienten und dessen Angehörigen kommt ihm eine besondere Rolle beim Aufbau einer empathischen und vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung sowie der Entwicklung eines angemessenen Verständnisses der Krankheit, ihrer Symptome, ihrer Behandlung und ihrer Prognose für Patienten und Angehörige zu. Darüber hinaus kommt ihm eine wichtige Beratungsfunktion zu, inwieweit Fachärzte, Psychologische und Ärztliche Psychotherapeuten, Gesundheitsfachberufe und flankierende Dienste in die Behandlung einbezogen werden sollen. Eine enge Zusammenarbeit mit psychiatrischen, psychosomatischen und psychologischen Fachkollegen in der Versorgung bietet den Patienten eine umfassende Versorgung und gewährleistet zudem einen sicheren Zugang zu den Spezialisten bei Bedarf.

Die Versorgung der Patienten zwischen den unterschiedlichen Versorgungsbereichen zeigt sich nach oben genannten Kassendaten (Tabelle 13) inadäquat verteilt. Nach wie vor werden viele schwergradig erkrankte Patienten ausschließlich von Hausärzten und nicht von psychiatrisch-psychotherapeutischen Fachärzten versorgt. Hier könnte ggf. ein sog. **Collaborative Care** bzw. **Stepped Care Ansatz** [358], wie in Kapitel 3.2.4 dargestellt, beitragen, eine adäquatere Verteilung der Patienten zu erreichen.

Tabelle 13: Qualifikation der Behandelnden bei rein ambulant behandelten Patienten 2010 in % (nach [356])

Schweregrad	Versorgung durch HA	Versorgung durch FA	Versorgung durch HA und FA	Versorgung durch andere Fachärzte
F32.2/F32.3 Schwere depressive Episode mit/ohne psychotische Symptome	37,8	28,1	29,9	4,2
F32.1 mittelgradige depressive Episode	44,3	26,8	24,7	4,2
F32.0 leichte depressive Episode	54,8	18,7	12,2	14,3
F32.8/F32.9 sonstige oder nicht näher bezeichnete depressive Episode	75,4	4,9	4,9	13,6
Gesamt	64,1	13,2	11,8	10,8

HA=Hausärzte; FA=spezifische Fachärzte, d. h. Fachärzte für Psychiatrie, Psychologische Psychotherapeuten etc.

Hausärzte und auch andere Fachärzte bieten darüber hinaus **niederschwellige Maßnahmen** zur Versorgung depressiv kranker Menschen im Rahmen der so genannten *Psychosomatischen Grundversorgung* an [359]. Auch bei der Beratung und Durchführung von *niederschweligen psychosozialen Interventionen* (wie z. B. „angeleitete Selbsthilfe“, „Technologie-gestützte Interventionen“ und einfachem „Case Management“) können Hausärzte in Zukunft eine koordinierende Rolle einnehmen, um im Kontext von Multimorbidität einer weiteren Fragmentierung der Versorgung vorzubeugen [360]. Es liegen beispielsweise Belege für die Wirksamkeit von Problemlöseinterventionen, die durch Hausärzte durchgeführt wurden vor [361, 362]; eine aktuelle **Netzwerkmetaanalyse** liefert darüber hinaus Hinweise für die Wirksamkeit verschiedener niedrigdosierter psychotherapeutischer Interventionen in der primärärztlichen Versorgung depressiver Patienten [363]. Schließlich werden in Hausarztpraxen **Praxismitarbeiter**, insbesondere Medizinische Fachangestellte, Krankenschwestern ggf. mit Zusatzqualifikationen, wie z. B. Versorgungsassistentin in der Hausarztpraxis (VERAH) oder ähnliche - in die klinische Patientenversorgung unter Leitung des Arztes eingebunden [364, 365]. Erprobungen solcher Ansätze erfolgen seit 2013 auch für die hausärztliche Versorgung mit älteren depressiven Patienten, Studienergebnisse sind allerdings noch nicht veröffentlicht [366].

Die kumulative Evidenz für die Behandlung von Patienten mit Depressionen durch die hausärztliche Versorgungsebene zeigt, dass signifikante positive Effekte auf die Symptomentwicklung, die Versorgungsqualität und Kosten erreicht werden können; allerdings werden diese Effekte in der Versorgungsrealität nicht immer erreicht [367-371].

3.2.1.2 Fachärztliche Versorgung

Die ambulante fachärztliche Versorgung depressiv erkrankter Patienten wird in Deutschland durch *Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie*, für *Psychiatrie*, für *Nervenheilkunde* sowie durch *Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* gewährleistet. Außerdem sind Ärzte mit den *Zusatztiteln Psychotherapie* und *Psychoanalyse* an der Behandlung der Patienten beteiligt. Die Facharztdichte variiert stark in Abhängigkeit von Regionen, Bevölkerungsdichte und alten bzw. neuen Bundesländern [83, 372, 373]. In Deutschland sind bezogen auf die Facharztbezeichnungen 1.982 an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie, 2.417 Nervenärzte, 1.444 Neurologen, 2.574 Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und 2.461 psychotherapeutisch tätige Ärzte niedergelassen (KBV-Statistik, Stichtag: 31. 12. 2013).

Das Spektrum der Behandlungsmaßnahmen reicht im Anschluss an die organische, psychopathologische und soziale Differenzialdiagnostik von der Krankheitsaufklärung (Psychoedukation), oft unter Einbezug der Angehörigen, der Durchführung bzw. Vermittlung psychoedukativer Gruppen, der Pharmakotherapie, der supportiven Gesprächsführung, der Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen, der psychotherapeutischen Behandlung bis hin zur **Differenzialindikation und Durchführung der Richtlinienpsychotherapie** und zu gezielten sozialpsychiatrischen bzw. soziotherapeutischen Maßnahmen. Wegen der hohen Komorbidität chronischer psychischer Erkrank-

kungen mit somatischen Erkrankungen, ist in der Regel eine enge Kooperation von Haus- und Fachärzten anzustreben.

Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. für Nervenheilkunde behandeln mit dem **gesamten Spektrum der Behandlungsmaßnahmen** depressive Patienten aller Schweregrade. Darüber hinaus ist in der ambulanten Versorgung ihre Konsultation, insbesondere bei schweren, psychotischen oder mit akuter Suizidalität und fehlender Absprachefähigkeit verbundenen Depressionen oder komplizierenden Faktoren wie Pharmakotherapieunverträglichkeit oder Behandlungsresistenz, indiziert.

Bei **Suizidalität** ist die Zuweisung angezeigt, wenn in anderen therapeutischen Settings (z. B. Hausarzt, Ärztlicher oder Psychologischer Psychotherapeut) kein ausreichendes spezifisches Krisenmanagement möglich ist bzw. eine Klinikeinweisung abzuklären ist. Dies gilt auch für die breite und zunehmende gerontopsychiatrische Versorgung ambulanter und vor allem in Heimen lebender depressiver Patienten sowie analog für Patienten mit mentaler Behinderung. Auch die Behandlung von Patienten mit Komorbidität von Depressionen mit körperlichen Erkrankungen inkl. neurologisch erkrankter Patienten (Apoplexie, M. Parkinson, Epilepsie u.a.) gehört zu ihrer Versorgungsaufgabe.

Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sind, über die psychotherapeutische Behandlung depressiver Patienten aller Schweregrade hinaus, insbesondere an der psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit Komorbidität von Depressionen und körperlichen Erkrankungen beteiligt. Bei der Frage nach der Indikation zu einer medikamentösen Rezidivprophylaxe ist in der Regel der Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. für Nervenheilkunde zur umfassenden Information des Patienten über die alternativen Behandlungsmöglichkeiten zu konsultieren.

Bei der Frage einer **psychotherapeutischen Rezidivprophylaxe** können Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. für Nervenheilkunde, Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sowie Ärztliche und Psychologische Psychotherapeuten konsultiert werden.

Patienten mit schweren chronischen Depressionen werden auch in **psychiatrischen Institutsambulanzen** mit einem komplexen Behandlungsangebot in einem multiprofessionellen Team behandelt.

3.2.1.3 Psychotherapeutische Versorgung durch Psychologische Psychotherapeuten

Die ambulante psychotherapeutische Versorgung von Erwachsenen mit psychischen Störungen erfolgt zu einem beträchtlichen Anteil durch **Psychologische Psychotherapeuten**, die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmen und von den Patienten nicht nur über den Hausarzt oder eine Einrichtung der stationären/teilstationären Versorgung, sondern auch eigeninitiativ und als erste Anlaufstelle aufgesucht werden. Zum Tätigkeitsspektrum gehören auch die Differenzialindikation und Durchführung der Richtlinienpsychotherapie. Die Beantragung einer Richtlinienpsychotherapie seitens Psychologischer Psychotherapeuten erfordert einen ärztlichen Konsiliarbericht der zu ggf. bestehenden Kontraindikationen zu einer Psychotherapie oder zu einer ggf. erforderlichen weiteren ärztlichen Behandlung Stellung nimmt. Die bestehende Psychotherapeutendichte weist, wie bei den Fachärzten, erhebliche regionale Schwankungen mit einem deutlichen West-Ost-Gefälle und einer hohen Psychotherapeutendichte in den Ballungsgebieten auf. Bei der psychotherapeutischen Behandlung solcher Depressionen, bei denen eine begleitende psychopharmakologische Behandlung indiziert ist, kooperieren sie mit einem Facharzt (i. d. R. für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde) bzw. bei Patienten mit Komorbidität von Depressionen und körperlichen Erkrankungen auch mit dem Hausarzt. In Deutschland nehmen ca. 15.669 *Psychologische Psychotherapeuten* an der vertragspsychotherapeutischen Versorgung teil (KBV-Statistik, Stichtag: 31.12.2013). Als Behandlungsverfahren gemäß Psychotherapie-Richtlinie werden von den Psychologischen Psychotherapeuten Behandlungen mit den Psychotherapieverfahren *Verhaltenstherapie* (48 %), *tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie* (35 %), *tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie* (5 %) und *analytische Psychotherapie* (12 %) angeboten (KBV-Statistik, Stichtag: 31.12.2011). Psychologische Psychotherapeuten bieten psychotherapeutische Behandlungen auch in psychotherapeutischen Ambulanzen, teilstationären, stationären und rehabilitativen Einrichtungen und Beratungsstellen an.

Die **Behandlungsmaßnahmen** umfassen neben einer psychopathologischen und psychotherapeutischen Differenzialdiagnostik, der Aufklärung über die Krankheit und ihre Behandlungsmöglichkeiten, der Klärung der Wünsche und Präferenzen der Patienten, vor allem die Anwendung wissenschaftlich anerkannter Psychotherapieverfahren und -methoden (gem. Psychotherapeutengesetz bzw. Psychotherapie-Richtlinie).

3.2.1.4 Leistungserbringer weiterer therapeutischer Maßnahmen

Neben den biologischen und psychotherapeutischen Verfahren sind **psychosoziale Therapien** die dritte Säule einer modernen psychiatrischen Behandlung. Eine umfassende Darstellung dieser Maßnahmen und Empfehlungen sind der S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ zu entnehmen (vgl.[159]). Zentrales Ziel psychosozialer Therapien ist die weitgehende Unabhängigkeit und Selbständigkeit und Teilhabe in Alltag und Beruf. Im stationären und teilstationären Bereich sind Berufsgruppen, wie z. B. *Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Physiotherapeuten* usw., integraler Bestandteil des interprofessionellen Teams. Im ambulanten Bereich bestehen verschiedene Möglichkeiten der Finanzierung, die an unterschiedlichen Stellen (z. B. in den Heilmittelrichtlinien) geregelt sind.

Ergotherapeuten kommen für depressive Patienten durch nicht genehmigungspflichtige Heilmittelverordnung seitens Haus- und Fachärzten zum Einsatz (Einzel- oder Gruppentherapie). Insbesondere die „psychisch-funktionelle Behandlung“ dient der gezielten Therapie krankheitsbedingter Störungen der psychosozialen und sozioemotionalen Funktionen und der daraus resultierenden Fähigkeitsstörungen im Verhalten, in der zwischenmenschlichen Interaktion und Kommunikation, der Kognition sowie der Beweglichkeit und Geschicklichkeit. Im Regelfall können bis zu 40 Behandlungseinheiten verordnet werden.

Zu den psychosozialen Therapieverfahren zählt auch die Soziotherapie (vgl. Kapitel 3.6.6.2). **Soziotherapie** ist eine definierte ambulante Versorgungsleistung für Patienten mit schweren psychischen Störungen, die sie in die Lage versetzen soll, andere medizinische Behandlungen in Anspruch zu nehmen. Soziotherapie in diesem Zusammenhang umfasst Trainings- und Motivationsmethoden sowie Koordinierungsmaßnahmen und wird von vertraglich zugelassenen Personen erbracht (die Rahmenbedingungen der Verordnungsmöglichkeiten sind bei[374] beschrieben). Grundlage ist § 37a SGB V. Soziotherapie ist seit dem 1. Januar 2000 aufgrund einer individuellen medizinischen Notwendigkeit, die aus Diagnose, Schweregrad und Dauer der Erkrankung sowie den krankheitstypischen Fähigkeitsstörungen besteht, verordnungsfähig. Voraussetzungen sind eine positive Prognose bzw. Therapiefähigkeit und die Erfordernis, dadurch Klinikaufenthalte zu vermeiden, zu verkürzen oder zu ersetzen, falls diese nicht durchführbar sind. Durchgeführt wird diese Leistung von *Sozialarbeitern/Sozialpädagogen* oder *Fachkrankenschwestern und Fachpflegern für Psychiatrie*. Die Leistungserbringer müssen spezielle Anforderungen erfüllen und vertraglich zugelassen sein, um Soziotherapie gem. § 37a SGB V zulasten der GKV durchführen zu dürfen.

Häusliche Krankenpflege psychisch Kranker (HKP); früher ambulante psychiatrische Pflege (APP) genannt; vgl. Kapitel 3.6.6.3) ist seit Juli 2005 Bestandteil der Häuslichen Krankenpflege. Sie wurde mit der Neuregelung der Richtlinien zur Verordnung von Häuslicher Krankenpflege nach § 92 SGB V aufgenommen. Die Einzelheiten sind in einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geregelt:

- HKP kann nur bei Vorliegen einer **schwereren Depression** verordnet werden.
- Die **Diagnose** muss nach den Richtlinien des G-BA fachärztlich *gesichert*, d. h. durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde gestellt sein.
- Die **Dauer** der Verordnung ist auf *bis zu vier Monate* begrenzt.

Ambulantes Betreutes Wohnen oder Tagesstätten für Menschen mit psychischen Erkrankungen sind weitere wichtige Säulen der (gemeinde)psychiatrischen Versorgung.

3.2.2 Stationäre Versorgung

Neben dem im internationalen Vergleich gut ausgebauten, ambulanten Versorgungssektor durch Praxen, Ambulanzen und Beratungsstellen verfügt die Bundesrepublik Deutschland auch über eine **sehr gute stationäre Versorgung durch Krankenhäuser und Kliniken**. Der stationäre Sektor teilt sich in drei Versorgungssysteme auf: die *psychiatrisch-psychotherapeutische Krankenhausversorgung*, die *psychosomatisch-psychotherapeutische Krankenhausversorgung* und die *psychosomatische Rehabilitation* [375].

Die **stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung bzw. psychiatrisch-psychotherapeutisch-psychosomatische** wird sowohl an Fachkrankenhäusern als auch an Universitätsabteilungen sowie Fachabteilungen in Allgemeinkrankenhäusern durchgeführt. Im Jahr 2013 gab es in Deutschland ca. 405 psychiatrische Fachabteilungen oder Fachkrankenhäuser mit insgesamt ca. 54 400 Betten [376]. Neben allgemeinpsychiatrisch-psychotherapeutisch orientierten Stationen mit störungsspezifischen Angeboten werden depressive Patienten auch auf spezialisierten Depressionsstationen behandelt. In psychiatrisch-psychotherapeutischen Fachkrankenhäusern machen Patienten mit Depression mit einem Anteil von 20-30 % heute nach den Suchtpatienten die zweitgrößte Patientengruppe des stationären Klientel aus [154, 368, 377-379].

Das **multimodale Angebot psychiatrisch-psychotherapeutischer Stationen** umfasst neben einer ärztlichen, psychologischen und pflegerischen Betreuung eine psychopharmakologisch-antidepressive Behandlung sowie regelhaft Einzel- und Gruppenpsychotherapie. Weitere Therapieverfahren, z. B. *Elektrokrampftherapie*, *Lichttherapie* oder *Wachtherapie*, *Sport- und Bewegungstherapie*, ergänzen die Behandlungsmöglichkeiten. Weitere Verfahren (z. B. Ergotherapie, Künstlerische Therapien) werden in der Behandlung ebenfalls eingesetzt. Diese und die meisten für Depressionen spezialisierten Stationen [379] bieten darüber hinaus psychoedukative Programme an. Der Einbezug der Angehörigen in die Behandlung unter einer diagnostischen Perspektive bis zu Angeboten der Angehörigenarbeit ist ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie. Rehabilitative Aspekte wie Belastungserprobungen, z. B. im Büro- oder Haushaltstraining innerhalb des Krankenhauses oder als Arbeitserprobungen außerhalb der Klinik, gehören zum Standardtherapieangebot der Kliniken. Umfangreiche Studien zur Qualitätssicherung (Prä-Post-Design) der stationären psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung zeigten, dass die stationäre Behandlung akuter depressiver Episoden sehr erfolgreich ist, was sich u. a. in einer klinisch bedeutsamen Reduktion der depressiven Symptomatik zeigt [154, 368, 380, 381]. Das stationäre Behandlungsangebot wird im Sinne stationär-ambulanter Behandlungskontinuität durch das multimodale Behandlungsangebot der psychiatrisch-psychotherapeutischen Institutsambulanzen ergänzt.

Psychosomatisch-psychotherapeutische Behandlungen im Krankenhaus finden an eigenen Fachkrankenhäusern, an Abteilungen für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, in Allgemein- und zunehmend auch psychiatrisch-psychotherapeutischen bzw. psychosomatischen Krankenhäusern sowie an derart beide Disziplinen vorhaltenden Universitätsabteilungen statt. Im Jahr 2013 existierten in Deutschland ca. 220 Fachkrankenhäuser bzw. -abteilungen für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. Psychotherapeutische Medizin mit ca. 9.600 Betten [376]. Etwa die Hälfte der behandelten Patienten leidet unter häufig rezidivierenden bzw. chronischen, depressiven Störungen (ca. 50 % Hauptdiagnose, ca. 20 % Nebendiagnose depressive Erkrankung [382]). Das **multimodale Angebot psychotherapeutischer Stationen** umfasst neben regelhafter Einzel- und Gruppenpsychotherapie, Ergotherapie, ggf. begleitender antidepressiver Pharmakotherapie, vor allem auch komplementäre Verfahren (z. B. Künstlerische Therapien) sowie darüber hinausgehende störungsspezifische, psychoedukative Angebote. Ähnlich wie auf psychiatrisch-psychotherapeutischen Depressionsstationen spielen rehabilitative Aspekte eine wichtige Rolle. Für den Erfolg stationärer psychosomatisch-psychotherapeutischer Angebote gibt es Belege aus Untersuchungen mit gemischten Patientengruppen, die mehrheitlich (50-70 %) Diagnosen aus dem Spektrum der depressiven Erkrankungen aufweisen [381-384].

In **stationären Rehabilitationseinrichtungen** (2012 ca. 230 Einrichtungen mit ca. 15.000 Betten) werden die Behandlungen vorrangig von den Rentenversicherungen getragen [385]. Patienten mit depressiven Störungen erhalten dort psychotherapeutische Angebote, insbesondere gruppenpsychotherapeutische Angebote, in einem deutlich geringerem Ausmaß, aber auch Einzelpsychotherapie. Psychotherapieferne Leistungen, z. B. Krankengymnastik, Sport- und Bewegungstherapie sowie andere Leistungen, wie Ergotherapie, Psychoedukation und klinische Sozialarbeit, werden in unterschiedlicher Intensität durchgeführt. Elemente, die als besonders relevant für die rehabilitative Behandlung eingeschätzt werden, sind u. a. die Diagnostik von Funktions-, Aktivitäts- und Teilhabestörungen, Maßnahmen zum Erhalt der Lebensqualität bei chronischer Erkrankung sowie die Abschätzung der Erwerbsprognose, die Abschätzung der Arbeitsfähigkeit und Hilfen zur beruflichen Förderung und Wiedereingliederung sowie auch die Psychotherapie chronifizierter Erkrankungen unter Langzeitperspektive. Zur Wirksamkeit der Behandlung im Bereich der Rehabilitation liegen Prä-Post-Studien vor. Ergebnisse einer Metaanalyse zahlreicher spezifischer Untersuchungen [386] ergeben für Patienten mit einer depressiven Störung bei Zugrundelegung störungsspezifischer Maße ebenfalls einen signifikanten Erfolg rehabilitativer Behandlungsmaßnahmen.

3.2.3 Schnittstellen in der Behandlung

Folgende Indikationskriterien für unterschiedliche Stufen der Versorgung sind sinnvoll (adaptiert nach [387], vgl. a. [388]):

- Bei *leichten bis mittelschweren depressiven Störungen* kann eine alleinige ambulante Behandlung, nach lege artis durchgeführter somatischer, psychopathologischer und psychologischer Diagnostik, von allen relevanten Behandlungsgruppen, d. h. Hausärzten oder Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie sowie für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Nervenärzten, Ärzten mit Zusatztitel Psychotherapie und Psychoanalyse oder Psychologischen Psychotherapeuten erfolgen. Bei hausärztlicher Behandlung ist **nach spätestens sechs Wochen** bei nicht ausreichender Besserung die Konsultation bei einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenarzt oder einem Ärztlichen bzw. Psychologischen Psychotherapeuten zu erwägen. Bei psychotherapeutischer Behandlung ist bei fehlender Besserung **nach spätestens drei Monaten** die Konsultation eines Facharztes für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenarztes zu empfehlen.

- Zusätzlich zur oben beschriebenen Problematik wird die Überweisung oder Mitbehandlung zum bzw. durch den Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenarzt empfohlen insbesondere bei:
 - Unklarer psychiatrischer Differentialdiagnostik;
 - Schwerer Symptomatik;
 - Therapieresistenz;
 - Problemen bei der Pharmakotherapie und/oder in einer Psychotherapie;
 - Interaktionsproblemen im Rahmen der Kombinationstherapie von Antidepressiva mit anderen Medikamenten;
 - Akuter Selbst- und Fremdgefährdung;
 - Psychotischen Symptomen oder depressivem Stupor;
 - Komorbidität einer depressiven Störung mit einer anderen schweren, psychischen Störung sowie mit anderen schweren körperlichen Erkrankungen;
 - Bei der Notwendigkeit zur Behandlung durch ein multiprofessionelles Team soll eine Überweisung zu einer psychiatrischen Institutsambulanz, wo komplexe Behandlungsprogramme vorgehalten werden, geprüft werden;
 - Zur ergänzenden psychodiagnostischen bzw. testpsychologischen Abklärung.
- *Psychologische Psychotherapeuten und Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* führen im Allgemeinen Richtlinienpsychotherapie durch. Eine Überweisung zu den genannten wird außerdem empfohlen:
 - Zur psychotherapeutischen Mitbehandlung bei schwerer Symptomatik im Rahmen einer Kombinationstherapie;
 - Bei psychotherapeutisch zugänglicher Therapieresistenz;
 - Bei Komorbidität einer depressiven Störung mit einer anderen schweren psychischen Störung zur psychotherapeutischen (Mit-)behandlung;
 - Bei Problemen in einer Psychotherapie;
 - Bei einer psychotherapeutischen Behandlung bei Komorbidität von Depression und chronischen körperlichen Erkrankungen;
 - Zur ergänzenden psychodiagnostischen bzw. testpsychologischen Abklärung.
- Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sowie Ärztliche Psychotherapeuten können, wenn sie nicht ausschließlich Psychotherapie anbieten und bei entsprechender Qualifikation auch pharmakotherapeutisch konsultiert werden, insbesondere dann, wenn ohnedies eine Kombinationstherapie aus Pharmako- und Psychotherapie Anwendung findet.
- Bei *schweren und/oder chronifizierten Depressionen* ist i. d. R. neben einer fachärztlichen Pharmakotherapie eine zusätzliche Psychotherapie (durch einen Facharzt oder Psychologischen oder Ärztlichen Psychotherapeuten) indiziert.
- Eine *Notfallindikation zur stationären psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung* besteht insbesondere bei Vorliegen einer akuten suizidalen Gefährdung oder Fremdgefährdung mit fehlender oder eingeschränkter Absprachefähigkeit sowie deutlichen psychotischen Symptomen.
- Eine *Indikation zur stationären psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung* besteht meist auch bei der Gefahr der depressionsbedingten Isolation und anderen schwerwiegenden psychosozialen Faktoren, bei den Therapieerfolg massiv behindernden äußeren Lebensumständen (z. B. durch Milieuänderung), bei Therapieresistenz gegenüber ambulanten Therapien und bei der starken Gefahr einer (weiteren) Chronifizierung sowie bei so schweren Krankheitsbildern, dass die ambulanten Therapiemöglichkeiten nicht ausreichen. Soll in derartigen Fällen vorrangig eine Psychotherapie angeboten werden, kann auch eine Indikation zur *stationären psychosomatisch-psychotherapeutischen Behandlung* bestehen.
- Gemäß SGB IX ist eine *Indikation für eine stationäre Rehabilitationsbehandlung* v. a. dann gegeben, wenn die Therapieziele in der Festigung von Behandlungserfolgen, der Behandlung von Krankheitsfolgen, der Verbesserung des Umgangs mit der (chronischen bzw. chronifizierten) Erkrankung oder der Verbesserung oder Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit bestehen.
- Eine *Indikation für ambulante Ergotherapie* nach den Heilmittelrichtlinien besteht insbesondere dann, wenn Maßnahmen zur Verbesserung oder zum Erhalt der eigenständigen Lebensführung und/oder der Grundarbeitsfähigkeiten (wie z. B. Antrieb, Motivation, Belastbarkeit, Ausdauer, Flexibilität und Selbständigkeit in der Tagesstrukturierung) angezeigt sind.
- Eine *Indikation für Soziotherapie oder für häusliche psychiatrische Krankenpflege* liegt insbesondere bei schwerer Symptomatik mit deutlicher Funktions- und Teilhabestörung vor.

In diesem Zusammenhang sind auch Kriterien bedeutsam, die eine Entscheidung für eine **Überweisung zur Konsiliar- bzw. Weiterbehandlung** erleichtern und transparenter gestalten. Im Rahmen der **Akut- und Erhaltungstherapie** stellen sich neben Kooperationsfragen zwischen Haus-, Fachärzten, Ärztlichen und Psychologischen Psychotherapeuten sowie Fachkliniken auch Kooperationsfragen der ambulanten Einrichtungen mit Tageskliniken, Institutsambulanzen, stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen sowie Leistungserbringern im Bereich der psychosozialen Therapien, z. B. niedergelassenen Ergotherapeuten oder ambulanter Behandlungen unter Einschluss von Soziotherapie bzw. häuslicher psychiatrischer Pflege.

In Abbildung 7 ist der Diagnoseprozess mit den jeweiligen Schnittstellen und Kooperationsebenen schematisch dargestellt (vgl. Kapitel 2 „Diagnostik“).

Abbildung 7: Diagnostischer Prozess depressiver Störungen

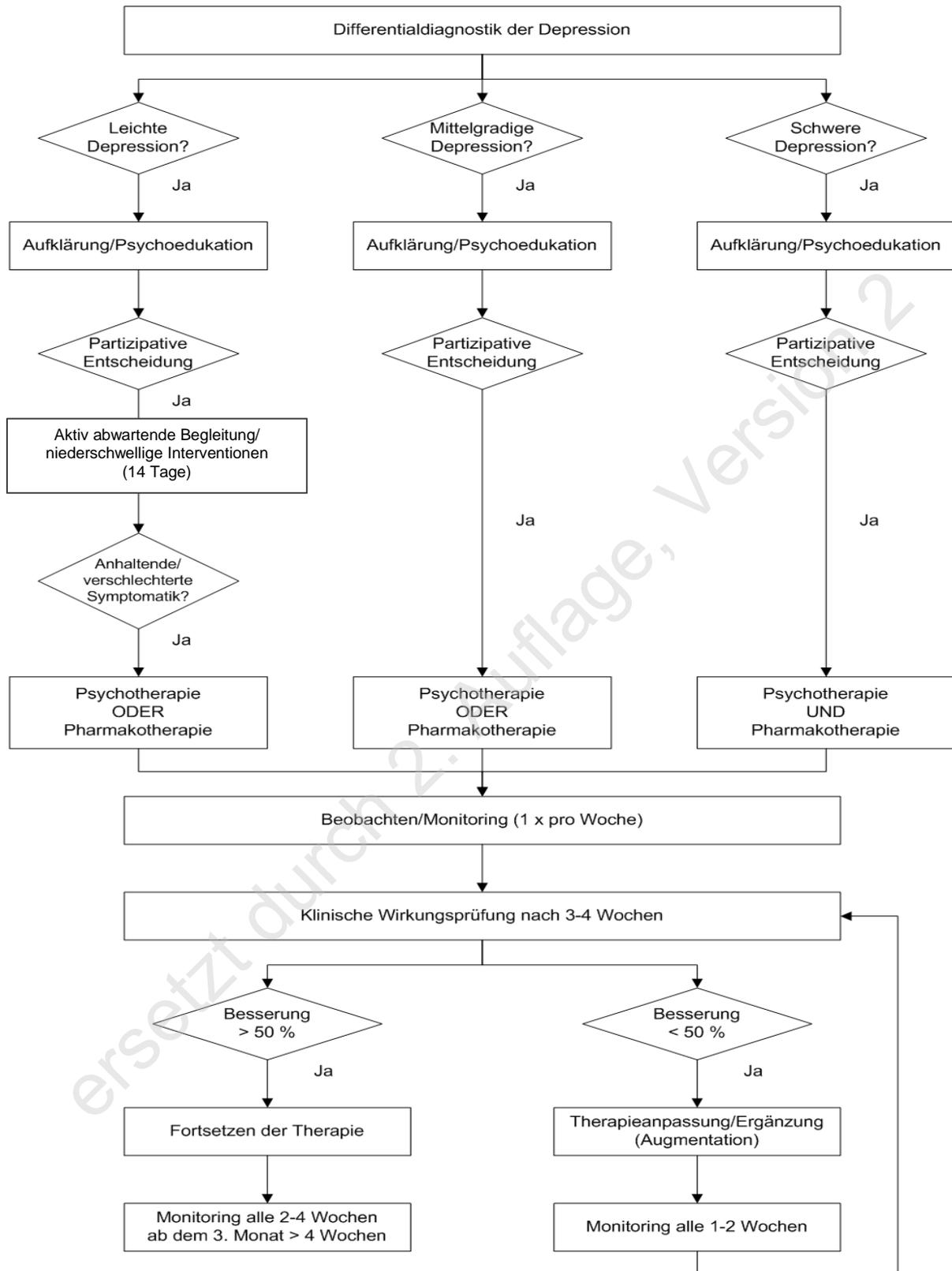


Zur Abgrenzung der verschiedenen depressiven Störungen und ihres Schweregrades ist sowohl die aktuelle Symptomatik als auch der bisherige Verlauf bedeutsam. Hierbei ist eine behandlungsrelevante Diagnose depressiver Erkrankungen durch die **direkte und vollständige Erfassung der Haupt- und Zusatzsymptome** sowie **Fragen zu Verlauf, Schwere und dem Vorliegen somatischer bzw. psychotischer Symptome** möglich. Eine differenzialdiagnostische Abgrenzung ist insbesondere bzgl. einer **bipolaren Störung**, einer **psychotischen Erkrankung**, einer **Suchterkrankung** sowie einer **demenziellen Erkrankung** wichtig. Da viele andere Erkrankungen auch mit depressiven Symptomen verbunden sein können, ist daher bei entsprechendem Verdacht auch eine ausführliche Anamnese weiterer psychischer Störungen und somatischer Erkrankungen nach der Erhebung der gegenwärtigen depressiven Symptomatik notwendig.

Das zentrale Behandlungsziel ist die vollständige **Symptomremission und Rückfallprophylaxe**. Die hierzu geeignete Behandlungsplanung ist im Sinne einer **partizipativen Entscheidungsfindung** mit dem Patienten abzustimmen (vgl. Kapitel 3.1 „Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen“). Im Anschluss an eine Akuttherapie sollte die Behandlung über vier bis neun Monate zur Stabilisierung des Behandlungserfolgs und Reduzierung des Rückfallrisikos beibehalten werden (Erhaltungstherapie) (siehe Abbildung 8). Bei **Erstmanifestationen** kann anschließend eine vorsichtige Reduktion der Therapieintensität erfolgen. Bei **rezidivierenden Depressionen** ist eine Langzeitrezidivprophylaxe entweder in Form einer singulären Pharmako- oder Psychotherapie oder als Kombinationsbehandlung aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung indiziert (Kapitel 3.4 „Pharmakotherapie“ und Kapitel 3.5 „Psychotherapie“; zu den nichtmedikamentösen somatischen Therapien siehe Kapitel 3.6 „Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren“). Bei psychotherapeutischen Behandlungen, z. B. im Rahmen der Richtlinienpsychotherapie, wird eine Trennung von Akutbehandlung, Erhaltungstherapie und Langzeitrezidivprophylaxe nicht in ähnlicher Weise vorgenommen, da symptomlindernde und prophylaktische therapeutische Elemente stärker ineinander greifen.

Neben der Pharmakotherapie und der Psychotherapie stehen weitere Behandlungsmethoden zur Verfügung (vgl. Kapitel 3.3 und Kapitel 3.6).

Abbildung 8: Therapie depressiver Störungen



3.2.4 Komplexe Behandlungskonzepte

Komplexe Behandlungskonzepte basieren auf einer grundsätzlichen Gleichberechtigung, allerdings unterschiedlichen Spezialisierung aller an der Behandlung depressiver Patienten beteiligten Akteure. Hierbei orientieren sich die unterschiedlichen Akteure an wissenschaftlich fundierten und versorgungssystemspezifisch abgestimmten Algorithmen [389-391]. Solche komplexen Versorgungsformen, wie **Case Management**, **Disease Management-Programme (DMP)** oder **Modelle Integrierter Versorgung (IV)** zielen z. B. auf eine Optimierung des Krankheits- und Behandlungsverlaufs, eine Verringerung von Fehl-, Unter- oder Überversorgung sowie von Chronifizierung (vgl. [392]). Bei all diesen komplexen Behandlungsmodellen werden abgestimmte, leitlinienorientierte Diagnose- und Behandlungsprozesse als Grundlage angenommen.

Eine wichtige Rolle spielen hier sog. „gestufte“ (Stepped Care) (z. B. [393-395]) bzw. „interdisziplinäre Versorgungsmodelle“ (Collaborative Care) [396]. Bei **Stepped Care** (= gestufte Behandlung) beginnt die Behandlung von Patienten mit derjenigen Interventionsform, die leitliniengemäß adäquat ist und gleichzeitig die geringste Behandlungsintensität aufweist. Durch regelmäßiges Monitoring des Therapieverlaufs kann die Behandlung bei Nichtansprechen auf der nächst höheren Intensitätsstufe fortgesetzt werden [397]. Berücksichtigt werden unterschiedliche Intensitätsgrade und niedrigschwellige Interventionen, so dass der Zugang zu einer angemessenen Behandlung einerseits erleichtert und andererseits eine adäquate Zuweisung vorhandener Ressourcen erreicht werden kann [398]. **Collaborative Care** ist eine leitlinienbasierte Versorgungsform, die einem systematisch integrierten Ansatz folgt. Der Fokus liegt hier auf der verbesserten Vernetzung zwischen den an der Versorgung von depressiven Patienten beteiligten Akteuren (z. B. Hausarzt, Psychiater, Psychotherapeut, Krankenpflege etc.), um so Patienten eine leitlinienbasierte und bzgl. der Aufgaben verteilte und vernetzte Behandlung anzubieten [396]. Ein weiterer Schwerpunkt ist eine stärkere Patientenbeteiligung durch eine verbesserte Patientenaufklärung, Psychoedukation und Förderung des Selbstmanagements [399, 400]. Häufig werden Stepped Care Modelle in Collaborative Care Modelle integriert, um den Übergang zwischen verschiedenen Intensitätsstufen und damit eventuell wechselnden Behandelnden zu gewährleisten.

Sowohl für die Wirksamkeit als auch für die Effizienz von Stepped Care und Collaborative Care liegen belastbare Befunde vor [401-404]. So konnte beispielsweise durch ein Stepped Collaborative Care Modell (bestehend aus Psychoedukation sowie vermehrten fachpsychiatrischen Konsultationen) im Vergleich zur Regelversorgung eine höhere Medikamenten-Compliance und eine größere Reduktion der Depressionssymptomatik erreicht werden [403]. Auch für ältere Patienten (> 65 Jahre) mit mittelgradiger bis schwerer Depression liegen positive Befunde für eine Intervention vor, bei der Patienten regelmäßig zuhause durch geschultes Personal bei der Versorgungskoordination, Medikamenteneinnahme und beim Selbstmanagement unterstützt wurden [405]. In einer **Metaanalyse** wurden außerdem positive Belege für die Rückkehr ins Arbeitsleben durch den Einsatz zusätzlicher arbeitsplatzbezogener Maßnahmen neben der klinischen Versorgung depressiver Patienten identifiziert [406]. Eine **aktuelle Metaanalyse** belegt ebenfalls die Effektivität von Collaborative Care [407]. Hier zeigte sich eine klinisch bedeutsame Verbesserung der depressiven Symptomatik durch den Einsatz komplexer Interventionen. Ein weiteres **systematisches Review** [408] kommt jedoch zu dem Schluss, dass aufgrund der limitierten Studienlage weitere Studien durchgeführt werden sollten, bevor eine breite Implementierung von Stepped bzw. Collaborative Care empfohlen werden könne. In einem Projekt des „Hamburger Netzes psychische Gesundheit (www.psychenet.de)“ wurde in einer Kombination von Stepped und Collaborative Care eine leitliniengerechte gestufte Depressionsdiagnostik und -behandlung unter Einbezug innovativer niedrigschwelliger Interventionen gemeinsam mit Hausärzten, Psychotherapeuten und Psychiatern sowie Kliniken umgesetzt und systematisch evaluiert [396, 409].

Im deutschen Gesundheitswesen werden Modelle der sektorenübergreifenden integrierten Versorgung seit 2000 als innovative Versorgungsprojekte vom Gesetzgeber ermöglicht [387]. Durch die Gesundheitsreform 2000 wurden für die Krankenkassen und die Leistungserbringer die Möglichkeiten erweitert, die Grenzen bisheriger reichsspezifischer Strukturen zu überwinden. Hierzu ermöglichte es der neu eingeführte § 140a-d SGB V den Krankenkassen, Verträge mit Leistungserbringern für eine verschiedene Leistungssektoren übergreifende Versorgung der Versicherten abzuschließen. Die Integrierte Versorgung soll somatische, psychotherapeutische und sozialpsychiatrische Behandlungsmöglichkeiten verbinden und basiert auf evidenzbasierten, leitlinienorientierten Behandlungs- und Versorgungsalgorithmen. In Deutschland wurden bereits einige Verträge zur Integrierten Versorgung in der Behandlung depressiver Erkrankungen zwischen verschiedenen Akteuren (stationär, ambulant) und gesetzlichen Krankenkassen realisiert (vgl. [410, 411]). Eine weitere Aufwertung erfuhr die IV mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz von 2007. Doch während die Vertragsfreiheiten sukzessive ausgeweitet wurden, erlebte die IV auch Rückschläge mit weitreichenden Wirkungen: Z. B. setzte das Auslaufen der Anschubfinanzierung Anfang 2009 der dynamischen Ausbreitung von Selektivverträgen ein abruptes Ende.

Zukunftsweisend sind in diesem Zusammenhang die aktuellen Bestrebungen der Bundesregierung mit dem Versorgungsstärkungsgesetz, einen sog. „*Innovationsfonds*“ zur Erprobung und Evaluation innovativer Versorgungsformen einzuführen sowie die mögliche Entwicklung eines Disease Management Programms Depression (Stand: Referentenentwurf zum Versorgungsstärkungsgesetz vom 13. Oktober 2014).

3.3 Niederschwellige psychosoziale Interventionen

Insbesondere im englischsprachigen Raum sind in den letzten Jahren verstärkt Studien zur Wirksamkeit **niederschwelliger psychosozialer Interventionen** zur Behandlung von Depression durchgeführt worden. Mit niederschwelligen psychosozialen Interventionen sind zum einen verschiedene Formen der *angeleiteten individuellen Selbsthilfe* gemeint, zum anderen *technologiebasierte Interventionen* sowie deren Kombination. Mit *angeleiteter Selbsthilfe (guided self-help)* wird hier nicht, wie im deutschen Sprachraum üblich, eine Form von Austausch zwischen Betroffenen in Gruppengesprächen ohne Anleitung durch professionelle Mitarbeiter des Gesundheitssystems bezeichnet (Selbsthilfegruppen), sondern der Einsatz von Selbsthilfemanualen, die im deutschsprachigen Raum am ehesten mit *Bibliotherapie* zu übersetzen sind. Technologiegestützte psychosoziale Interventionen umfassen beispielsweise *Telefon-gestützte Selbsthilfe* [412] und *Internet-* [413] oder *Computer-gestützte Interventionen* [414]. Hausärzte können bei Beratung und Durchführung zu den niederschwelligen psychosozialen Interventionen (wie z. B. „angeleitete Selbsthilfe“, „Technologiegestützte Interventionen“ einfachem „Case Management“) eine koordinierende Rolle einnehmen, um im Kontext von Multimorbidität einer weiteren Fragmentierung der Versorgung vorzubeugen [360].

In den Gremien der ärztlichen und psychotherapeutischen Selbstverwaltung werden die Fragen einer sog. Fernbehandlung derzeit sowohl inhaltlich, etwa im Hinblick auf die Differenzierung von Beratung und Therapie, als auch deren rechtliche Implikationen differenziert diskutiert. Unter Anderem schließen derzeit die Musterberufsordnungen für Ärzte [415] und für Psychologische Psychotherapeuten und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten [416] eine Diagnose oder Therapieentscheidung aus, wenn der Patient nicht vorher persönlich gesehen wurde. Aufgrund der zunehmenden internationalen Bedeutung dieser Interventionen und ersten in Deutschland durchgeführten vielversprechenden Modellstudien [283] sowie Anstrengungen zu baldigen gesetzlichen Regelungen durch den Gesetzgeber (Bundesministerium für Gesundheit) soll im Folgenden eine Übersicht über die bisher vorliegende Evidenz gegeben werden.

3.3.1 Angeleitete Selbsthilfe

Angeleitete Selbsthilfe ist **mehr als das alleinige Aushändigen von Literatur** (diese einfachere Alternative wird normalerweise als reine Selbsthilfe bezeichnet) und basiert meist auf **Ansätzen der kognitiven Verhaltenstherapie**. Der Kontakt mit einem Experten ist begrenzt, hat insbesondere einen unterstützenden Charakter und dient darüber hinaus der Verlaufs- und Ergebniskontrolle. Der Großteil der Literatur zu angeleiteter Selbsthilfe stammt aus den USA, aber auch in Deutschland ist mittlerweile entsprechendes Material verfügbar. Angeleitete Selbsthilfe unterliegt einigen offensichtlichen Einschränkungen, insbesondere beim Einsatz von schriftlichem Material, was eine gewisse Lese- und Sprachkompetenz voraussetzt. Andererseits kann angeleitete Selbsthilfe eine zugängliche und akzeptable Form der Therapie darstellen. Auch Behandelnde und Angehörige können durch die eingesetzten Materialien in das Verstehen der Erkrankung miteinbezogen werden.

Definition

Für den Zweck dieser Leitlinie ist angeleitete Selbsthilfe definiert als eine vom Patienten unter Anleitung seines Arztes oder ärztlichen oder Psychologischen Psychotherapeuten selbst angewendete Intervention, die zur Behandlung von Depression entwickelt wurde. Sie nutzt Bücher oder anderer Selbsthilfe-Manuale, die von evidenzbasierten Interventionen abgeleitet und spezifisch für diesen Zweck entwickelt wurden. Ein Arzt oder Ärztlicher oder Psychologischer Psychotherapeut unterstützt den Einsatz dieses Materials durch Anleitung, Monitoring und Überprüfen des Ergebnisses der Intervention. In Studien beschränkt sich die Intervention in der Regel auf drei bis maximal sechs therapeutische Kontakte [417].

In der NICE Guideline [417] wurden **16 Studien** identifiziert und eingeschlossen, die angeleitete Selbsthilfemaßnahmen untersuchten. Die eingeschlossenen Studien verwendeten verschiedene Interventionen, die nach der Art der erfolgten Unterstützung gruppiert worden sind. Sie wurden Patienten angeboten und entweder mit einer Warteliste oder TAU verglichen. Folgende Interventionen wurden berücksichtigt: *individuelle angeleitete Selbsthilfe mit häufiger Unterstützung durch Behandelnde bzw. Anleiter* (10 bis 50 Minuten pro Sitzung), mit *häufiger, aber in der Dauer minimaler Unterstützung* (nicht mehr als 2 Stunden insgesamt), *gruppenbasierte angeleitete Selbsthilfe bzw. Psychoedukation* und *Selbsthilfe mit Unterstützung per Mail*. In **zwei RCTs** wurde *individuelle angeleitete*

Selbsthilfe mit häufigem und langem Therapeutenkontakt mit Kontrollgruppen verglichen [418, 419]. Die Ergebnisse begünstigen *individuelle angeleitete Selbsthilfe mit Unterstützung*, allerdings sind die Ergebnisse nicht signifikant und die Konfidenzintervalle breit (Wartelistenkontrolle: BDI: SMD -0.28 ; 95% CI $-1.08, 0.53$ und TAU: BDI: SMD -0.27 ; 95% CI $-0.88, 0.34$). Es gibt jedoch klare Belege aus **fünf RCTs**, die einen **großen Effekt** von *individueller angeleiteter Selbsthilfe mit regelmäßiger Unterstützung minimaler Länge* auf die Reduktion der depressiven Symptomatik im Vergleich zu Wartekontrollgruppen zeigen (SMD -0.98 ; 95% CI $-1.50, -0.47$). Eine Studie berichtet ähnliche Ergebnisse für den Vergleich mit „treatment-as-usual“ (TAU) (bei Behandlungsende: SMD -0.49 ; 95% CI $-0.77, -0.21$; 12 Monate nach Behandlungsende: SMD -0.42 ; 95% CI $-0.70, -0.14$). **Zwei RCTs** haben *gruppenbasierte angeleitete Selbsthilfe* untersucht, jedoch sind die Daten nicht ausreichend und die Konfidenzintervalle zu breit für eine eindeutige Schlussfolgerung. **Drei RCTs** haben die Effekte von *angeleiteter Selbsthilfe mit Unterstützung per Email* untersucht. Eine Studie berichtet BDI-Werte, die auf einen mittleren Effekt zu Behandlungsende hinweisen (SMD -0.57 ; 95% CI $-1.02, -0.12$). 6 Monate nach Ende der Behandlung weisen zwei Studien auf einen kleinen Effekt hin (SMD -0.32 ; 95% CI $-0.62, -0.02$). Die Ergebnisse zu kürzeren Follow-up-Zeitpunkten (1 und 3 Monate) waren nicht signifikant und wiesen breite Konfidenzintervalle auf. Relevant erscheint zudem, dass die Population einer Studie zu ca. 50 % erst 15 Jahre alt war.

In einer **Metaanalyse** individueller Patientendaten aus **16 Studien** von Bower et al. (2013) wurde ein positiver Effekt von *niedrigschwelligen Interventionen* (Selbsthilfebücher, Videoanleitungen, interaktive Interventionen basierend auf Informationsverarbeitungstechnologie mit max. 3 Stunden Therapeutenkontakt) gegenüber TAU in Bezug auf die Reduktion der depressiven Symptomatik berichtet (SMD -0.42 ; 95% CI -0.55 bis -0.29) [420]. Der Interventionseffekt konnte auch für die Gruppe von schwer depressiven Patienten belegt werden.

In einer **Metaanalyse** zur Wirksamkeit von „*self-guided psychological interventions*“ ohne Therapeutenkontakt basierend auf **sieben RCTs**, in denen Patienten mit depressiven Symptomen oder einer gesicherten Depressionsdiagnose behandelt wurden, zeigte sich insgesamt ein statistisch signifikanter Effekt von $d = 0.28$ zugunsten von *Selbsthilfeinterventionen ohne Therapeutenkontakt* gegenüber Kontrollbedingungen, der auch beim Follow-up-Zeitpunkt 4 bis 12 Monate nach der Intervention fortbestand ($d = 0.23$) [421]. Hinweise für Publikationsbias wurden nicht identifiziert und die globale Qualität der Studien wurde als hoch bewertet.

In einem **systematischen Review** von **sechs Studien** (davon 3 Pilotstudien), in denen Patienten mit einer teilremittierten depressiver Episode behandelt wurden, wurde die Wirksamkeit von *angeleiteter Selbsthilfe* untersucht [422]. In Bezug auf eine Reduktion der depressiven Symptomatik haben 3 Studien positive Ergebnisse berichtet, in zwei Studien konnte kein Effekt im Vergleich zu TAU nachgewiesen werden. Die Interventionen wurden als positiv in Bezug auf gesteigertes Selbstmanagementverhalten und Selbstwirksamkeit bewertet. In Bezug auf das Funktionsniveau und die Kosten-Effektivität konnte keine eindeutige Bewertung abgeleitet werden.

3.3.2 Technologiegestützte psychosoziale Interventionen

In den letzten Jahren kamen verstärkt Informationsverarbeitungstechnologien für die Vermittlung von psychosozialen Interventionen zum Einsatz. Einige Studien zeigen, dass Patienten computerbasierte Interventionen akzeptieren und sie in einem Ausmaß zu einer klinischen Verbesserung der Symptomatik führen, was dem Ausmaß von Face-to-Face-Therapien entspricht [423].

Bisher wurde insbesondere der Ansatz der **kognitiven Verhaltenstherapie (KVT)** für eine technologiebasierte Durchführung adaptiert. **Computerbasierte kognitive Verhaltenstherapie (cKVT)** bindet Patienten in ein strukturiertes Hilfeprogramm ein, dessen Inhalt einer durch einen Therapeuten durchgeführten traditionellen KVT ähnelt und auf einem vergleichbaren Konzept basiert. Der direkte Kontakt mit einem Therapeuten ist gewöhnlich reduziert auf eine Einführung in das Programm, ein kurzes Monitoring, das zur Verfügung stehen für weitere (telefonische bzw. elektronische) Konsultationen (guided cKVT) und Erinnerungs- und Verstärkungsrückmeldungen. Einzelne Programme wurden entwickelt, um explizit depressive Störungen zu behandeln, andere verfolgen einen transdiagnostischen oder auch störungsunspezifischen Ansatz und sind häufig explizit Teil eines gestuften Interventionsmodells. Die einzelnen Programme variieren deutlich in Bezug auf ihren Inhalt, Komplexität, Intensität und Einbindung des Therapeuten.

Definition

cKVT ist definiert als eine Form von KVT, die mithilfe eines Computers mit Zugriff entweder auf eine CD-ROM, eine DVD oder dem Internet vermittelt wird. Als Erweiterung dieses Spektrums können Mobile-basierte Interventionen betrachtet werden. Sie können als primäre Intervention mit minimalem Therapeutenkontakt oder als Augmentation zu einem Therapeuten-gestützten Programm eingesetzt werden, bei dem die cKVT die Arbeit des Therapeuten ergänzt.

In der **NICE Guideline** [417] wurden **sieben RCTs**, basierend auf Daten von insgesamt 1.676 Patienten, eingeschlossen. Es sind Daten zum Vergleich von cKVT mit traditioneller KVT, Gruppen-KVT, online Psychoedukation, Informationskontrolle, Diskussionskontrolle, Wartelistenkontrolle und (TAU) verfügbar. Die in den Studien eingeschlossenen Patienten litten hauptsächlich unter leicht bis mittelschweren Depressionen (BDI Range: 18-25). Ca. die Hälfte erfüllte formale diagnostische Kriterien, wohingegen die andere Hälfte keine formale Diagnose erhielt. In Studien, die eine nicht-aktive Kontrollgruppe eingeschlossen haben, zeigte sich eine signifikant niedrigere depressive Symptomatik bei Behandlungsende zugunsten von cKVT, was einer kleinen bis mittleren Effektgröße entspricht (SMD -0.40 ; 95% CI $-0.58, -0.22$).

In Bezug auf die Effekte von cKVT zum Follow-up fiel die vorliegende Evidenz deutlich schwächer aus. Zwei Studien zeigten, dass cKVT im Vergleich mit aktiven Kontrollen zum Ein-Jahres-Follow-up-Zeitpunkt nur sehr kleine Effekte bezüglich der Reduktion der depressiven Symptomatik (gemessen mittels Selbstauskunft) hatte (SMD -0.02 ; 95% CI $-0.22, 0.17$); und das Ergebnis wurde nicht als klinisch bedeutsam beurteilt. Eine weitere Studie deutete darauf hin, dass cKVT bei depressiven und ängstlichen Patienten im Vergleich zu TAU einen signifikanten kleinen bis mittelgroßen Effekt auf die Reduktion der depressiven Symptomatik beim 3-Monats-Follow-up-Zeitpunkt (SMD -0.40 ; 95% CI $-0.70, -0.11$), einen signifikanten kleinen bis mittelgroßen Effekt auf die Reduktion zum 5-Monats-Follow-up-Zeitpunkt (SMD -0.42 ; 95% CI $-0.73, -0.11$) und einen mittleren Effekt zum 8-Monats-Follow-up-Zeitpunkt (SMD -0.56 ; 95% CI $-0.85, -0.27$) hat.

Wenn jedoch die gemischt ängstlich-depressiven und ängstlichen Populationen herausgenommen wurden, zeigten Subgruppenanalysen, dass keine ausreichende Evidenz für den Nachweis eines signifikanten Effekts zugunsten von cKVT vorlag (zu Therapieende: SDM -0.35 ; 95% CI $-0.90, 0.19$; nach 3 Monaten: SMD 0.10 ; 95% CI $-0.45, 0.65$ und nach 5 Monaten: SMD 0.39 ; 95% CI $-0.21, 0.99$). Wenn cKVT mit aktiven Kontrollen verglichen wurde (Psychoedukation und Gruppen-KVT), wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert.

In einer **Metaanalyse** von Andersson et al. [424] basierend auf **15 Studien** zu Internet-basierter/computerisierter KVT zeigte sich insgesamt ein kleiner, aber signifikanter Effekt von cKVT gegenüber Kontrolle (TAU bzw. Wartegruppenkontrolle) in Bezug auf die depressive Symptomatik. Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen cKVT und anderen Psychotherapien nachgewiesen werden. Die Effekte bleiben auch für die Subgruppe der rein depressiven Stichproben bestehen.

In einer **Metaanalyse** von So et al. [425] wurden 16 Vergleiche von cKVT mit Kontrollbehandlungen ausgewertet. Dabei lag die gepoolte standardisierte Mittelwertsdifferenz für die depressive Symptomatik bei -0.48 [95% IC -0.63 bis -0.33]. cKVT war mit höheren Drop-out-Raten verbunden als die Kontrollbedingungen. Es werden Hinweise auf einen Publikationsbias berichtet.

In einer **Metaanalyse** von Arnberg et al. [426] konnten sechs Studien identifiziert werden, in denen cKVT mit einer Warteliste bei depressiven Patienten untersucht wurde. Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt (SMD $0,83$; 95% CI $0,59, 1,07$) zugunsten von cKVT zu Ende der Behandlung.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit** von Griffith et al. [427] wurden sechs Studien berücksichtigt, die positive Effekte von Internet-basierter KVT berichten. Fünf Studien haben cKVT mit Wartelisten, TAU oder Aufmerksamkeitsplacebo verglichen und kamen zu dem Ergebnis, dass cKVT mit günstigeren Ergebnissen zu Behandlungsende und zum Follow-up-Zeitpunkt (in 2 RCTs untersucht) verbunden ist. Die Effektstärken der einzelnen Studien, in denen Patienten mit klinisch bedeutsamen Depressionssymptomen behandelt wurden, lagen zwischen 0.42 und 0.65 .

Auch in **vier in Deutschland durchgeführten Studien** zeigten sich Hinweise für die Wirksamkeit einer onlinegestützten Form der angeleiteten Selbsthilfe [428-431].

Tabelle 14: Niederschwellige psychosoziale Interventionen

	Studientyp	Ergebnisse
Angeleitete Selbsthilfe (AS)	Metaanalysen	<p>AS mit viel Therapeutenkontakt=Warteliste SMD -0.28; 95% CI -1.08, 0.53 [417]</p> <p>AS mit viel Therapeutenkontakt=TAU SMD -0.27; 95% CI -0.88, 0.34 [417]</p> <p>AS mit regelmäßiger Unterstützung > Warteliste SMD -0.98; 95% CI -1.50, -0.47 (Behandlungsende) SMD -0.42; 95% CI -0.70, -0.14 (1-Jahres-Follow-up) [417]</p> <p>AS>TAU SMD -0.42; 95% CI -0.55, -0.29 [420]</p> <p>AS>TAU SMD 0.28; 95% CI 0.14, 0.42 [421]</p>
	Review	AS>TAU; AS=TAU (keine eindeutigen Effekte insgesamt) [422]
cKVT	Metaanalysen	<p>cKVT>nicht aktive Kontrolle, cKVT=nicht aktive Kontrolle zum 1-Jahres Follow-up SMD -0.40; 95% CI -0.58, -0.22 (Behandlungsende) SMD -0.02; 95% CI -0.22, 0.17 (1-Jahres Follow-up) [417]</p> <p>cKVT mit Unterstützung>TAU, Wartegruppe SMD 0.61; 95% CI 0.45-0.77 [424]</p> <p>cKVT ohne Unterstützung=TAU, Wartegruppe SMD 0.25; 95% CI 0.14-0.35 [424]</p> <p>cKVT> TAU, Wartegruppe SMD -0.48; 95% IC -0.63 bis -0.33 [425] höherer Dropout bei cKVT</p>
	Review	cKVT>Warteliste, TAU, Placebo Effektstärken in den Studien zw. 0.42 und 0.65 [427]
	3 RCTs (deutschsprachig)	<p>cKVT>TAU d=0.36 [428]</p> <p>cKVT>TAU d=0.64 [429]</p> <p>cKVT ohne Unterstützung>Warteliste d = 0.66 [430]</p> <p>cKVT mit Email Unterstützung>Warteliste d=1.14 [430]</p>

3.5 Pharmakotherapie

3.5.1 Wirksamkeit und Wirkmechanismen

Für die Indikation zur Akutbehandlung einer depressiven Störung steht eine große Zahl von in Deutschland zugelassenen Medikamenten zur Verfügung, die je nach ihrer Strukturformel oder ihrem spezifischen Wirkmechanismus in verschiedene Klassen unterteilt werden. Die wichtigsten Substanzgruppen sind (vgl. Anhang 2: „Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring“):

- Tri- (und tetrazyklische) Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI);
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI);
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren (MAOI);
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI);
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten;
- Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Bupropion);
- Melatonin-Rezeptor-Agonisten (MT1/MT) und Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten (Agomelatin).

Darüber hinaus gibt es **nicht klassifizierte Antidepressiva** (Trazodon), **Lithiumsalze** und **Phytopharmaka** (Johanniskraut), die in Anhang 3: „Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring“ aufgelistet sind. Weitere Substanzen, wie Benzodiazepine und Antipsychotika, werden zur Behandlung bzw. in spezifischen Situationen eingesetzt, bei denen es sich nicht um Antidepressiva im eigentlichen Sinne handelt, die jedoch praktisch von Bedeutung sind (siehe Kapitel 3.4.9 „Einsatz anderer Substanzen“).

Zur Wirksamkeit von Antidepressiva liegen **sehr viele randomisierte und placebokontrollierte klinische Studien sowie Metaanalysen** vor. Als Nachweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit bei der akuten antidepressiven Behandlung wird in placebokontrollierten klinischen Studien eine mindestens 50-%ige Verbesserung anhand eingeführter Instrumente (z. B. auf der Hamilton Rating Scale of Depression) angesehen (z. B. [432-434]). In derartigen Therapiestudien mit einer Dauer von bis zu maximal zwölf Wochen beträgt die Responserate für Antidepressiva meist zwischen 50-60 %, bei Placeboresponseraten von ca. 25-35 % (z. B. [435, 436]). Die Placeboresponse variiert zwischen den verschiedenen Studien, sie scheint in neueren Studien zuzunehmen [437] und vom Schweregrad der Depression abzuhängen [435, 438, 439]; bei schweren Depressionen hingegen nimmt sie ab [292, 293, 440]. Zudem beziehen sich die Wirksamkeitsunterschiede im Vergleich zu Placebo zumeist auf eine höhere Rate an Respondern, während die Unterschiede in den Remissionsraten oder dem Rückgang des Summenscores in den Depressions-Ratingskalen häufig nicht signifikant sind [246]. In der Wahrnehmung der (Fach-) Öffentlichkeit wird die Wirksamkeit von Antidepressiva eher überschätzt, da Studien, in denen das Antidepressivum besser als Placebo abschnitt, sehr viel häufiger in Fachjournalen publiziert werden, als solche, in denen das Antidepressivum Placebo nicht überlegen war [441].

Es ist sowohl pharmakokinetisch als auch pharmakodynamisch von **geschlechtsspezifischen Unterschieden** auszugehen. Wie Kokras et al. (2011) [442] zeigen konnten, scheinen Frauen weniger Magensäure zu produzieren und haben auch einen langsameren Magentransit, was besonders bei Antidepressiva relevant ist, da diese bei tendenziell höherem pH-Wert besser resorbiert werden. Weiterhin beeinflusst der menstruelle Zyklus verschiedene gastrointestinale Funktionen und Östrogen selbst wirkt direkt auf die Säureproduktion und gastrointestinale Motilität ein. Des Weiteren haben Frauen andere Verteilungsvolumina (höherer Körperfettanteil), eine kleinere Leber, einen geringeren Leberblutfluss und eine geringere renale Filtrationsrate als Männer. Das alles bewirkt, dass Frauen generell höhere Plasmaspiegel an Antidepressiva aufweisen als Männer. Klinisch wird das allerdings bisher als irrelevant aufgefasst. Nur für TZA konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden. Bei SSRI und anderen neueren Antidepressiva scheint es eine solche Korrelation nicht zu geben. In einer umfangreichen Quelle zu geschlechtsspezifischen Unterschieden von Keers und Aitchison [443] wird in Bezug auf pharmakokinetische Unterschiede darauf hingewiesen, dass allein das Körpergewicht Unterschiede im Ansprechen bewirken kann: übergewichtige Frauen sprechen besser auf Antidepressiva (gegenüber Placebo) an als übergewichtige Männer. Eine Dosisadjustierung über das Gewicht ergab abnehmende Plasmaspiegel in mg/kg für: 1) normalgewichtige Frauen, 2) normalgewichtige Männer, 3) übergewichtige Frauen, 4) übergewichtige Männer. Für unterschiedliche Plasmaspiegel verschiedener Antidepressiva können viele Erklärungen herangezogen

gen werden, letztlich aber sind die Mechanismen noch nicht vollständig geklärt. Sicher scheint nur zu sein, dass es Dosis-Wirkungs-Beziehungen nur bei TZA gibt.

Zur **Pharmakodynamik** verweisen Keers und Aitchison [443] auf eine Evidenz, die vermuten lässt, dass es bedeutende Unterschiede im Neurotransmittersystem von Männern und Frauen gibt. Zusätzlich ließ sich zeigen, dass der schnelle (monatliche) Wechsel der vier Hormone Östrogen, Gestagen, LH und FSH das Depressionsrisiko steigert. Weiterhin beeinflusst Östrogen nicht nur die Produktion von Serotonin, sondern auch dessen Abbauege. Daraus folgern die Autoren, dass Männer eher von TZA profitieren als junge Frauen und Frauen besser auf SSRI ansprechen, was den Mechanismen zwischen Östrogen und Serotonin entspreche.

Wesentliche Wirksamkeitsunterschiede von Antidepressiva bzw. verschiedenen Substanzklassen zwischen Frauen und Männern wurden in verschiedenen Studien, die diese Frage explizit adressiert haben, allerdings nicht gefunden. Zwar kam eine **Metaanalyse** [444] zum Ergebnis, dass das Trizyklikum Imipramin bei Männern eine höhere Wirksamkeit haben soll. Darüber hinaus zeigen einige Studien, dass junge Frauen von SSRI gegenüber Noradrenalin-Rückaufnahmehemmern stärker profitieren, während dieser Unterschied für Männer nicht gelten soll (z. B. [445-448]). Andererseits sind die Ergebnisse bzgl. geschlechtsspezifischer Wirksamkeitsunterschiede von Antidepressiva insgesamt noch inkonsistent; es liegen auch zahlreiche Studien vor, die keinerlei Geschlechtsunterschiede fanden [449]. So wurden beispielsweise für Venlafaxin und Duloxetin [450] oder Bupropion [451] keine Wirksamkeitsunterschiede gefunden.

3.5.1.1 Wirksamkeit bei leichten Depressionen

Bei *leichten Depressionen* ist ein Unterschied zwischen Placebo und Antidepressiva statistisch nicht nachweisbar, so dass nur sehr wenige Patienten von einer Behandlung mit Antidepressiva profitieren dürften („leicht“ ist hierbei definiert als Ausgangswert von 15 oder weniger auf der HAM-D17 Skala und entspricht nicht der leicht ausgeprägten depressiven Störung nach ICD 10). Dieser Sachverhalt wird besonders deutlich bei den Ergebnissen der so genannten *Star*D Studie*, wo etwa 35 % der insgesamt 3 671 Patienten eine milde Depression hatten und so zu den ungewöhnlich niedrigen Responderaten der Studie beitrugen [452]. **Zwei neuere Metaanalysen** bestätigen, dass die Überlegenheit von Antidepressiva über Placebo in Abhängigkeit von der Schwere der Depression zu Behandlungsbeginn zunimmt und bei leichten Depressionen kein klinisch bedeutsames Ausmaß erreicht [438, 453]. Eine Auswertung nur von Studien mit Fluoxetin und Venlafaxin fand hingegen zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit leichter und Patienten mit schwerer Depression, jedoch war die Schwelle zwischen leichter und schwerer Depression („schwer“ ≥ 20 Punkte HAM-D) so niedrig gewählt, dass die Patienten mit eher leichter Depression auch in der Gruppe mit schwerer Depression möglicherweise den Unterschied zwischen den beiden Gruppen verwischen [454]. Tatsächlich war in dieser Analyse auch in der Gruppe mit schwerer Depression die Differenz zwischen Antidepressivum und Placebo in der Abnahme des HAM-D-Scores mit 2,78 Punkten (95% CI: 2,26-3,29) so gering, dass die von NICE als klinisch bedeutsam angesehene Schwelle von drei Punkten auf der HAM-D nicht erreicht wird [455]. Anzumerken ist hier, dass die Definition von drei Punkten als klinisch bedeutsame Differenz in der Revision der NICE nicht mehr aufgeführt wird. Auch für minore (unterschwellige) Depressionen, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist, ließ sich in einer aktuellen **Metaanalyse** keine Überlegenheit von Antidepressiva über Placebo zeigen [456].

3.5.1.2 Wirksamkeit bei mittelschweren bis schweren Depressionen

Bei *mittelschweren bis schweren Depressionen* ist hingegen der **Wirkunterschied zwischen Antidepressiva und Placebo ausgeprägter**, da bei den schwersten Formen bis zu 30 % der behandelten Patienten über die Placeborate hinaus von Antidepressiva profitieren. So ist mit Scores in der HDRS von > 24 der konsistenteste Unterschied zwischen dem Ansprechen auf Verum und Placebo verbunden, wobei diese Unterschiede in Richtung des aktiven Antidepressivums auch klinisch signifikant sind [457]. **Erhebliche Unterschiede** zwischen den Substanzklassen bestehen jedoch bezüglich **Toxizität** und bezüglich der **Nebenwirkungen**. Letzteres ist von erheblicher klinischer Relevanz, da mehr als die Hälfte der mit Antidepressiva behandelten Patienten über unerwünschte Nebenwirkungen klagt.

3.5.1.3 Wirkmechanismen

Über die Mechanismen, durch welche die Wirkung der Antidepressiva zustande kommt, besteht weiterhin Unklarheit. Daher ist es bis heute nicht möglich, verlässlich vorauszusagen, ob und wann ein bestimmter Patient auf ein bestimmtes Antidepressivum ansprechen wird. Es ist also nicht möglich, die Antidepressivabehandlung auf solche Patienten zu beschränken, die auch „tatsächlich“ von der Behandlung profitieren. Insbesondere scheinen Antidepressiva in einer Untergruppe von Patienten einen Heilungsprozess anzustoßen, der ohne Medikamente nicht

zustande kommen würde. Ca. zwei Drittel der mit Antidepressiva behandelten Patienten respondieren. Allerdings zeigt sich bei ungefähr der Hälfte dieser Responder nur eine Partialresponse und keine wirkliche Remission [458].

3.5.1.4 Wirkungseintritt und Verlauf der Besserung

Detaillierte Untersuchungen haben gezeigt, dass die Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzklassen sowie zwischen den verschiedenen Substanzen und Placebo bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Besserung marginal sind, also Antidepressiva nicht zu einer schnelleren Besserung als Placebo führen [459, 460]. Antidepressiva stoßen jedoch den Heilungsprozess bei wesentlich mehr Patienten an als Placebo (zusätzliche 10-30 % bei mittelschweren bis schweren Depressionen). Bei den Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf wurde auch deutlich, dass bei adäquater Dosierung die **Wirkung der Antidepressiva rasch einsetzt**, d. h. bei 70 % aller gebesserten Patienten **innerhalb der ersten beiden Wochen** der Behandlung [460-464]. Beobachtet man hingegen in den ersten beiden Wochen der Behandlung keinerlei Zeichen einer Besserung, so sinkt die Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens auf unter 15 %. Nach drei Wochen ohne Besserung liegt diese Wahrscheinlichkeit bereits unter 10 %. Spätestens nach vier Wochen sollte die Behandlung modifiziert werden (siehe Kapitel 3.4.7 „Maßnahmen bei Nichtansprechen“). Nur so kann eine unnötig lange und letztlich nicht zielführende Behandlung mit u. U. vielen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden [462, 465-468].

3.5.2 Substanzklassen

3.5.2.1 Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)

Diese in den 1950er-Jahren eingeführten Antidepressiva (Anhang 2: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring") bewirken in unterschiedlichem Ausmaß eine **Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin** aus dem synaptischen Spalt. Hierdurch wird die zentrale serotonerge und noradrenerge Neurotransmission erhöht. TZA haben jedoch zusätzlich eine blockierende Wirkung auf eine Reihe von Rezeptoren, wie z. B. zentrale und periphere cholinerge, histaminerge oder Alpha1-adrenerge Rezeptoren. Diese zusätzlichen blockierenden Wirkungen erklären einen Großteil der **Nebenwirkungen** der TZA, wie z. B. die peripheren und zentralen anticholinergen sowie einen Teil der kardiovaskulären Nebenwirkungen [366].

Die Wirksamkeit aller **Tri- und Tetrazyklika** ist bei der Behandlung akuter depressiver Episoden ähnlich und anhand **zahlreicher placebokontrollierter Studien und Metaanalysen** belegt [367, 469-475]. Ein **Cochrane-Review** und **Metaanalyse** kam auch zu dem Ergebnis, dass TZA-Dosierungen unter der üblichen Standarddosis von 150 mg pro Tag (75 bis 100 mg pro Tag) gleich wirksam, aber besser verträglich als die Standarddosis sind [474].

Unerwünschte Wirkungen: (siehe Anhang 4: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen"): Die insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit kardialen Erkrankungen oder bei Überdosierungen mit TZA wichtigsten **kardiovaskulären Nebenwirkungen** sind *orthostatische Hypotonie*, *Erregungsleitungsstörungen* und *Herzfrequenzanstieg* [476, 477]. Die orthostatische Hypotonie wird erklärt durch die Blockade peripherer Alpha1-Rezeptoren und zentrale Mechanismen, wobei sekundäre Amine, wie z. B. *Nortriptylin* und *Desipramin*, mit vergleichsweise seltenerem Auftreten von hypotonen Reaktionen einhergehen [477, 478]. *Kardiale Erregungsleitungsstörungen* bzw. *Herzrhythmusstörungen* sind bedingt durch chinidinartige (Typ IA-) antiarrhythmische Eigenschaften der TZA, die zu einer elektrokardiographischen Verlängerung der PQ-, QRS- und QT-Intervalle führen. Dies begründet die Notwendigkeit von EKG-Kontrollen vor und unter der Behandlung.

TZA mit starken serotoninagonistischen Eigenschaften (insbesondere *Clomipramin*) können in Kombination mit anderen Serotoninagonisten (siehe unten) ein **Serotoninsyndrom** auslösen. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir werden TZA daher aufgrund ihres Nebenwirkungspotentials nicht empfohlen.

3.5.2.2 Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Die Gruppe der selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (bzw. Hemmer) (SSRI) (Anhang 2: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring") erhöht die zentrale serotonerge Neurotransmission durch **selektive Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin** aus dem synaptischen Spalt. Hieraus lassen sich die antidepressiven Wirkungen, aber auch die Nebenwirkungen erklären. Die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) bei der Behandlung akuter

depressiver Episoden ist in **vielen klinischen Studien gegenüber Placebo und in entsprechenden Metaanalysen** nachgewiesen [367, 471-473, 479-485].

Unerwünschte Wirkungen (siehe auch Anhang 4, „Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen“ mod. nach [486] und dort zitierten Quellen): Häufig treten u. a. **Übelkeit**, anfänglich auch **Agitiertheit** oder im späteren Behandlungsverlauf eine **sexuelle Dysfunktion** auf. Da SSRI auf andere Rezeptoren keine wesentliche blockierende Wirkung ausüben, weisen sie ein anderes Nebenwirkungsprofil auf als die TZA. Selten können SSRI und vermutlich andere stark serotonerge Antidepressiva durch Hemmung der Serotoninaufnahme in die Thrombozyten das Auftreten von **Blutungen** (gesichert insb. für gastrointestinale Blutungen) begünstigen [487], bei Kombination mit *nichtsteroidalen Antirheumatika* (inkl. niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure), älteren Patienten oder einer Anamnese gastrointestinaler Blutungen erhöht sich das Risiko weiter [488-493]. Es gibt Hinweise, dass SSRI (vermutlich dosisabhängig) zu einem erhöhten Verlust an Knochendichte und zu einem erhöhten Frakturrisiko führen können [494-496]. Insbesondere bei Kombination mehrerer serotoninagonistischer Substanzen (z. B. Kombination mit *MAO-A-Hemmern* oder *Clomipramin*) besteht die Gefahr der Entwicklung eines **Serotoninsyndroms** (Fieber, Schwitzen, gastrointestinale Beschwerden, Tremor, Rigidität, Myoklonien, Gefahr von epileptischen Anfällen, Hyperreflexie, Agitiertheit und in schweren Fällen Verhaltens- und Bewusstseinsänderungen). Dosisabhängig besteht bei *Citalopram*, *Escitalopram* und *Fluoxetin* das Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit [497], so dass bei Behandlungen mit Dosierungen oberhalb der Standarddosis potentiell das Risiko tödlicher Torsade de Pointe-Arrhythmien besteht und EKG-Kontrollen unverzichtbar sind.

Die SSRI *Fluoxetin* und *Paroxetin* sind Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzym CYP2D6, Fluvoxamin ist Inhibitor von CYP1A2 und CYP2C19⁷. Daher ist bei Kombination dieser SSRI mit Medikamenten, die Substrate der genannten CYPs sind, mit pharmakokinetischen **Wechselwirkungen** zu rechnen (siehe jeweilige Fachinformationen und Tabelle im Anhang 5: "Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme"). Bei Tamoxifen ist diese Wechselwirkung besonders zu beachten. Als sogenannte „Pro Drug“ wird Tamoxifen erst durch das Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6) in seine wirksame Form umgewandelt, so dass Tamoxifen bei gleichzeitiger Gabe eines CYP2D6-hemmenden SSRIs seine Wirksamkeit einbüßt mit resultierender erhöhter Gefahr eines Brustkrebsrezidivs [498]. *Citalopram*, *Escitalopram* und *Sertralin* haben ein vergleichsweise geringes pharmakokinetisches Interaktionspotential. *Fluoxetin* unterscheidet sich von den anderen SSRI durch eine (längere) Halbwertszeit von mehreren Tagen bzw. Wochen (*Norfluoxetin*, aktiver Metabolit), die bei Schwierigkeiten in der Therapieakzeptanz gelegentlich von Vorteil sein kann, aber andererseits die flexible Steuerung der Therapie erschweren dürfte [480]. Gerade bei älteren Menschen ist auch auf **Hyponatriämien** zu achten, deren Auftreten durch entsprechende Komedikation wie z. B. *Diuretika* verstärkt werden kann.

3.5.2.3 Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

Die akute antidepressive Wirksamkeit des **reversiblen und selektiven MAO-A-Hemmers** *Moclobemid* wurde anhand **mehrerer klinischer Studien** gegenüber Placebo belegt [499-504]; für eine Übersicht von Metaanalysen: [505]. Es gibt Hinweise, dass der irreversible MAO-Hemmer *Tranylcypromin* eine besondere Wirksamkeit in der Behandlung von Depressionen, die auf andere Antidepressiva nicht ansprechen, besitzt [506-508].

Unerwünschte Wirkungen (siehe auch Tabelle im Anhang 4: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen"): *Moclobemid* weist ein günstiges Nebenwirkungs-Profil auf. Dies betrifft insbesondere geringere anticholinerge (Mundtrockenheit) und orthostatische Reaktionen im Vergleich zu TZA und ein geringeres pharmakodynamisches Interaktionspotential im Vergleich zu *Tranylcypromin* ([509]. Der irreversible MAO-Hemmer *Tranylcypromin* ist in der Handhabbarkeit schwieriger. *Tranylcypromin* erfordert eine **konsequente tyraminarme Diät**, weil bei deren Nichteinhaltung u. U. schwere Interaktionsreaktionen wie z. B. Bluthochdruckkrisen eintreten können. Er ist daher primär der fachpsychiatrischen Behandlung vorbehalten. Die Kombination von MAO-Hemmern mit Serotonin-Agonisten wie *SSRI* oder *SSNRI* oder dem TZA *Clomipramin* ist wegen der Gefahr eines **Serotoninsyndroms** laut Fachinformationen kontraindiziert. Bei Umstellung auf MAO-Hemmer sind entsprechende Sicherheitsabstände zu beachten (siehe entsprechende Fachinformationen).

⁷ Cytochrome P450 (CYP) sind die Superfamilie von Hämoproteinen mit enzymatischer Aktivität (Oxidase). Diese Enzyme sind u.a. an der Biosynthese von Steroiden, Prostaglandinen und Retinoiden beteiligt. Besondere Bedeutung besitzen sie auch für den Abbau (Metabolismus) von Fremdstoffen (Pharmaka, Xenobiotika). Es gibt zahlreiche Untertypen von Cytochrom P450. Wichtigste Vertreter im menschlichen Organismus sind: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2C19.

3.5.2.4 Weitere Antidepressiva

Neben den genannten Wirkstoffklassen gibt es eine Reihe weiterer Antidepressiva – wie z. B. die **selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (SSNRI)** *Venlafaxin* und *Duloxetin*, den **Alpha2-Rezeptor-Antagonist** *Mirtazapin*, das **Tetrazyklicum** und **5HT2-Rezeptor-Antagonist** *Mianserin*, den **5HT2-Rezeptor-Antagonisten** und **Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer** *Trazodon* (Tabelle im Anhang 2: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring") –, die weitgehend selektiv die serotonerge und/oder noradrenerge Neurotransmission bei anderem Nebenwirkungsprofil verstärken. *Bupropion* ist ein weitgehend **selektiver Hemmer der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme** und *Agomelatin* ein **Agonist an Melatonin-1- und -2-Rezeptoren sowie ein Antagonist an 5HT-2C-Rezeptoren**, wenngleich bei Agomelatin nicht geklärt ist, ob der melatonerge Mechanismus zur antidepressiven Wirkung beiträgt.

Die akute antidepressive Wirksamkeit der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmers *Venlafaxin* [510-515] und *Duloxetin* [516-518], des selektiven Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmers *Bupropion* [519-521] sowie des Alpha2-Rezeptor-Antagonisten *Mirtazapin* [522-525] ist anhand **placebokontrollierter klinischer Studien** gut belegt. Schließlich liegen für *Bupropion* placebokontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit belegen [526, 527].

Zu den **häufigsten Nebenwirkungen** von *Venlafaxin* zählen insbesondere in der Anfangsphase Appetitlosigkeit, Übelkeit und sexuelle Funktionsstörungen, bei höheren Dosierungen innere Unruhe, Schlafstörungen und Blutdrucksteigerungen. Bei *Duloxetin* ist häufig mit Übelkeit, trockenem Mund, Obstipation und Schlaflosigkeit zu rechnen [528]. (siehe auch Tabelle im Anhang 4: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen"). Zu Absetzreaktionen wird auf den Abschnitt in 3.4.4.1 „Hinweise zur Auswahl des Antidepressivums“ verwiesen.

Mirtazapin führt indirekt zu einer verstärkten Noradrenalin- und Serotonin-Freisetzung im synaptischen Spalt und zu einer verstärkten, über 5-HT1A-Rezeptoren vermittelten serotonergen Aktivität. Bei manchen Patienten erwünscht ist die sedierende Begleitwirkung von Mirtazapin, nachteilig jedoch die relativ häufige Gewichtszunahme.

Trazodon bewirkt neben einer Serotonin-Freisetzung auch eine verstärkte, über 5-HT1A-Rezeptoren vermittelte serotonerge Aktivität. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Sedierung, Schwindel, Mundtrockenheit und Unruhe.

Auch *Mianserin*, ein tetrazyklisches Antidepressivum, führt über die 5-HT1A-Rezeptoren zu einer stärkeren serotonergen Aktivität. Nebenwirkungen sind neben einer Sedierung Benommenheit und Gewichtszunahme [529-531]. Wegen des erhöhten Risikos von Agranulozytosen und der daher vom Hersteller für die ersten Behandlungsmonate empfohlenen wöchentlichen Blutbildkontrollen wird Mianserin nur noch selten eingesetzt.

Aufgrund der mangelnden Wirksamkeit von *Reboxetin* gegenüber Placebo ist diese Substanz allerdings nicht mehr für die klinische Praxis zu empfehlen (vgl. Abschlussbericht IQWiG zu Reboxetin [532] sowie [533]) und wird auch nicht mehr von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet.

Bupropion kann im Rahmen seiner Noradrenalin- und Dopamin-verstärkenden Wirkung u. a. zu Schlafstörungen und Unruhe, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen und Obstipation führen [534].

Zu den häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von *Agomelatin* zählen Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Schwitzen. Zu den Gegenanzeigen gehören eingeschränkte Leberfunktion sowie eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin). Bei allen Patienten sind Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung sowie nach etwa drei, sechs, zwölf und 24 Wochen durchzuführen sowie danach, wenn klinisch indiziert. Nach Dosiserhöhung sollen die Transaminasenkontrollen erneut in derselben Häufigkeit durchgeführt werden. Bei einem Transaminasenanstieg über das Dreifache des oberen Normbereichs sollte Agomelatin abgesetzt werden [535, 536].

Tianeptin ist ein schon lange in anderen europäischen Ländern gebräuchliches, aber erst seit 2012 in Deutschland zugelassenes Antidepressivum. Tianeptin hat eine modulierende Wirkung auf glutaminerge NMDA-Rezeptoren. Wie SSRI, SNRI und TZA hat es einen Einfluss auf die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt, im Unterschied zu den genannten Antidepressivagruppen wird die Wiederaufnahme durch Tianeptin jedoch verstärkt, was zu einer Verringerung der intrasynaptischen Serotoninkonzentration führt (daher auch als Serotonin-Wiederaufnahmeverstärker bezeichnet). Dennoch besteht eine ungefähr vergleichbare antidepressive Wirkung und Wirklatenz.

Dosisabhängig besteht bei *Venlafaxin*, *Bupropion*, *Mianserin*, *Trazodon* und *Mirtazapin* das Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung, so dass EKG-Kontrollen angeraten sind [497].

3.5.2.5 Lithium

Lithium ist der **Prototyp des Stimmungsstabilisierers** und zählt im engeren Sinne nicht zu den Antidepressiva. Drei Hauptmechanismen spielen bei der Wirkungsweise von Lithium eine bedeutende Rolle: a) **Effekte auf die Neurotransmitterregulation** (nach neueren Erkenntnissen im Sinne einer Stabilisierung der Balance zwischen Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin u. a.), b) **Effekte auf die intrazelluläre Signaltransduktion** (Adenylatzyklase, Inositol-Phosphat-Messenger-System, Arachnidonsäure-Kaskade, Glykogen-Synthetase-Kinase 3, Proteinkinasen, Protein-Phosphorylierung und G-Proteine) und c) Effekte auf die Genexpression. Stabil kommt Lithium nur als Salz vor (Lithiumcarbonat, Lithiumacetat u. a.). Es wird unverändert renal eliminiert.

In der Depressionsbehandlung sind die folgenden Wirkungen von Bedeutung:

- Phasenprophylaxe unipolarer rezidivierender Depressionen;
- akut-antidepressive Behandlung im Rahmen der Lithiumaugmentation;
- akut-antidepressive Behandlung im Rahmen einer Lithium-Monotherapie;
- antisuizidale Wirksamkeit.

Lithiumaugmentation bezeichnet die Addition von Lithium zu einem Antidepressivum, das trotz ausreichend langer Verabreichung in suffizienter Dosierung nicht wirksam war. Hierdurch kann häufig doch noch ein Ansprechen auf die Pharmakotherapie erzielt werden. Eine aktuelle **Metaanalyse** schloss zehn placebokontrollierte doppelblinde Studien ein und belegte die signifikante Überlegenheit einer Lithium- über eine Placeboaugmentation bei bislang auf eine Antidepressivamonotherapie resistenten Depressionen [537, 538]. Die Lithiumaugmentation nimmt einen zentralen Stellenwert in der Behandlung bislang therapieresistenter Depressionen ein.

Zahlreiche Studien (z. B. [539]), Übersichtsarbeiten und Metaanalysen [528, 540-543] zeigen aber übereinstimmend einen deutlichen **suizidalitätsreduzierenden Effekt**, auch bei alleiniger Betrachtung unipolar depressiver Patienten [528, 542]. Eine spezielle Zulassung zur Vorbeugung von Suiziden oder Suizidversuchen hat Lithium aber nicht. Zahlreiche Studien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen belegen schließlich die **Wirksamkeit von Lithium in der Rezidivprophylaxe** (vgl. Kapitel 3.4.6 „Rezidivprophylaxe“).

Die Lithiumbehandlung erfordert **besondere Kenntnisse und die Beachtung besonderer Maßgaben** bei Patienten und Ärzten [544]. Diese sind im Anhang 8 „Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie“ zusammengefasst.

3.5.2.6 Phytotherapeutika

Bei der Behandlung depressiver Störungen mit Phytopharmaka spielen nur **Johanniskrautextrakte** (*Hypericum perforatum*) aufgrund ihrer häufigen Verordnung in Deutschland eine Rolle [15]. Sie werden häufig wegen ihrer vermeintlich geringeren Nebenwirkungen für die Behandlung *leichter bis mittelschwerer Depressionen* eingesetzt.

Die **Wirksamkeit** von Johanniskraut in der Therapie der Depression ist allerdings **umstritten**. Es gibt sowohl klinische Studien, die eine Wirksamkeit belegen [485, 545, 546], als auch solche, die keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen [452-455]. Eine **Metaanalyse** kommt zum Ergebnis, dass Johanniskrautextrakte bei der Behandlung von *leichter und mittelgradiger depressiver Symptomatik* **wirksam** sind. Für *schwere oder chronisch verlaufende Depressionen* sind **keine Effekte** belegt [547]. Hauptproblem ist, dass für diese pflanzlichen Präparationen erhebliche Standardisierungsprobleme mit **stark schwankenden Dosen** der möglicherweise bioaktiven Substanzen (u. a. Hyperforin und Hypericin) bestehen [457; 458]. So ist nicht hinreichend bekannt, welche Konstituenten des Johanniskrautextrakts bei welchen Konzentrationen über welchen Wirkungsmechanismus für die antidepressive Wirkung verantwortlich sind. Daher sollten nur Präparate zur Therapie einer leichten und mittelgradigen depressiven Symptomatik eingesetzt werden, für die eine klinische Wirksamkeit durch eigene Studien belegt ist.

Unerwünschte Wirkungen (siehe auch Tabelle im Anhang 4 „Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen“): Johanniskrautpräparate haben sich in den publizierten Studien als sehr gut verträglich erwiesen, obwohl die Ergebnisse der meist kleinen Studien für seltene und evtl. auch schwerere Neben- oder Wechselwirkungen nur von sehr limitierter Aussagekraft sind [548]. Zur oft erwähnten **Phototoxizität** existieren nur vereinzelte Berichte. Von gesicherter klinischer Relevanz ist jedoch, dass *Johanniskraut* als **Induktor von Isoenzymen des Cytochroms P450** zur Wirkungsbeeinträchtigung (inkl. oraler Kontrazeption) und ggf. bei Absetzen zur erhöhten Toxizität zahlreicher Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. *Ciclosporin*, *Tacrolimus*, *Digoxin*, *Theophyllin*, *Antidepressiva (Amitriptylin, Nortripty-*

lin), Antikoagulantien, Antikonvulsiva und mehreren HIV-wirksamen Medikamenten, führen kann [549-553] (vgl. Tabelle im Anhang 4: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen").

Wegen der Unsicherheiten über die richtige Dosierung, der variablen Zusammensetzung der Extrakte und insbesondere der möglichen schweren Wechselwirkungen mit anderen verschriebenen Medikamenten wird **Johanniskraut nicht als chemischen Antidepressiva überlegen** angesehen [268]. Da die Präparate aber von manchen Patienten als „natürliches Produkt“ eher akzeptiert werden als chemisch definierte Antidepressiva, kann einer solchen Patientenpräferenz bei leichten bis mittelschweren Depressionen als erster Behandlungsversuch gefolgt werden. Es ist wichtig, Patienten, die Johanniskraut einnehmen möchten, über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten der Dosierung zu informieren. Außerdem ist eine Aufklärung über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika) notwendig, ebenso eine ärztliche Betreuung von Patienten, die Johanniskraut einnehmen [554].

3.5.3 Vergleichende Wirksamkeit der Substanzklassen

Neben placebokontrollierten Studien zur Prüfung der Wirksamkeit finden sich auch Vergleichsstudien und **Metaanalysen zum Wirksamkeitsvergleich** zwischen verschiedenen Antidepressiva (z. B. [466]). Sichere Nachweise zur **Überlegenheit** eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe im ambulanten Bereich können jedoch aus den zahlreichen Vergleichsstudien zwischen Prüf- und Standardsubstanz, die meist nur die Nichtunterlegenheit prüften, nur mit Einschränkungen abgeleitet werden.

Zum **Vergleich neuerer Antidepressiva miteinander** liegen zwei **sehr große, systematische Metaanalysen** vor. Cipriani et al. [555] kommen zu dem Ergebnis, dass *Mirtazapin*, *Escitalopram*, *Venlafaxin* und *Sertralin* besonders wirksam sind, Mirtazapin und Venlafaxin aber Nachteile bei der Verträglichkeit haben, so dass die Autoren eine vorsichtige Empfehlung für Escitalopram und Sertralin aussprechen, sofern nicht patientenbezogene Gründe für andere Substanzen sprechen. Gartlehner et al. [556] hingegen kommen zu dem Ergebnis, dass **keine klinisch relevanten Unterschiede** zwischen den untersuchten neueren Antidepressiva bestehen und daher kein spezifisches Antidepressivum empfohlen werden kann. Aufgrund dieser Uneinheitlichkeit der Datenlage und Interpretation verzichtet auch diese Leitlinie auf die generelle Empfehlung eines oder weniger spezifischer Antidepressiva, stellt aber im Folgenden weitere wichtige Erkenntnisse aus systematischen Vergleichsuntersuchungen dar.

In einer weiteren **Metaanalyse** wird die **Wirksamkeit der SSRI mit anderen Antidepressiva** (vornehmlich *trizyklische Antidepressiva*) im ambulanten Bereich verglichen. Eingeschlossen waren 98 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 9.554 Patienten (5.044 unter SSRI und 4.510 unter anderen Antidepressiva). Dabei zeigte sich **kein klinisch signifikanter Unterschied** hinsichtlich der Wirksamkeit. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der systematischen Analysen der NICE-Leitlinie [246]. In einer anderen großen Metaanalyse wurden 102 Studien mit insgesamt 10.706 Patienten eingeschlossen, in denen die antidepressive Wirksamkeit von SSRI und TZA verglichen wurde. Auch hier ergab sich für die Gesamtgruppe **kein Wirksamkeitsunterschied**, jedoch zeigte sich, dass **TZA bei der Subgruppe der stationär behandelten depressiven Patienten signifikant wirksamer** waren [557].

In einer **Netzwerkm-metaanalyse** von Linde et al. (2015) [558] zur vergleichenden Wirksamkeit pharmakologischer Interventionen bei der Behandlung von Depression in der **hausärztlichen Versorgung** wurden **keine klinisch relevanten Unterschiede** zwischen verschiedenen Substanzklassen identifiziert und die Wirksamkeit von SSRI und TZA gegenüber Placebo war am besten untersucht.

Vergleichende **klinische Studien** ergaben ebenfalls keine klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsunterschiede zwischen SSRI und TZA [471-473, 481, 485, 559-564]. Bei der Einzelanalyse der verschiedenen trizyklischen Antidepressiva erwies sich jedoch die Substanz *Amitriptylin* als signifikant effektiver als die Gruppe der SSRI [466]. In vergleichenden Studien zwischen dem MAO-Hemmer *Moclobemid* und SSRI oder TZA konnten keine klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsunterschiede gesichert werden [485, 499, 500, 502-505].

Venlafaxin scheint im Vergleich zu TZA, *Mirtazapin*, *Bupropion* und *Trazodon* von ähnlicher antidepressiver Wirksamkeit zu sein, bei widersprüchlichen Ergebnissen zur Frage, ob Venlafaxin besser verträglich ist als TZA [511, 565-570]. Im Vergleich zu SSRI sowie *Agomelatin* fanden große Metaanalysen eine statistisch bessere Wirksamkeit, aber schlechtere Verträglichkeit von *Venlafaxin* [569-571].

Mehrere **Metaanalysen** ergaben, dass *Mirtazapin etwas wirksamer als SSRI* und *Venlafaxin* ist [555, 572] und die Wirkung vermutlich etwas rascher eintritt [572, 573]. Vermutlich vor allem aufgrund seiner sedierenden und gewichtsfördernden Eigenschaften war Mirtazapin aber teilweise schlechter verträglich als SSRI [555, 572].

Große **Metaanalysen** zeigten wiederholt eine *größere Wirksamkeit von Escitalopram* gegenüber *Citalopram* bei mindestens gleich guter Verträglichkeit [555, 556, 574], wobei nicht alle Autoren diesem statistischen Unterschied auch eine klinische Bedeutung beimessen [556].

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva-Klassen hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind allerdings bedeutsam. *SSRI* sind in der Regel besser verträglich und weniger toxisch als die älteren *TZA* [246]. Andererseits liegen zu den älteren Präparaten meist umfassendere Erfahrungen bezüglich seltener Nebenwirkungen und zur Höhe therapeutisch wirksamer Plasmaspiegel (Serumkonzentrationen) vor.

Die **geringe Überdosierungssicherheit** von *TZA* im Vergleich zu *SSRI* und anderen neueren Antidepressiva kann aber bei multimedizierten oder hirnorganisch bzw. kardial vorgeschädigten Patienten zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen (z. B. Delir, Herzrhythmusstörungen). Für *Venlafaxin* wird ebenfalls über eine geringere Überdosierungssicherheit im Vergleich zu *SSRI* berichtet [246]. Einige *TZA* (z. B. Amitriptylin, Doxepin), aber auch einige neuere Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) haben **sedierende Eigenschaften**, was den Einsatz bei agitierten und schlafgestörten Patienten nahelegt. Ob bei Patienten mit agitiertem Depressionssyndrom sedierende Antidepressiva und bei gehemmt depressiven Patienten eher aktivierende Antidepressiva tatsächlich Vorteile aufweisen, ist jedoch nicht belegt, so dass dieses Auswahlkriterium nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten inkl. seiner beruflichen Tätigkeit und seiner Präferenzen berücksichtigt werden kann [215].

3.5.4 Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung

Pharmakotherapie ist generell am erfolgsversprechendsten, wenn sie auf einer vertrauensvollen Beziehung zwischen Patient und Behandelndem aufbaut bzw. wenn diese als wesentliches Behandlungsmoment angestrebt wird. Vertrauen zum Behandelnden ist auch für die Mitarbeit des Patienten von großer Bedeutung; dies gilt insbesondere auch für die erfolgreiche Kontrolle und Vermeidung etwaiger Medikamentennebenwirkungen. Pharmakotherapie ist von Beginn an eingebettet in ein entsprechendes Gesprächsangebot.

Prinzipiell kann jedes depressive Syndrom mit Antidepressiva behandelt werden. Aufgrund des **ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses** sind Antidepressiva jedoch **nicht generell in der Erstbehandlung** bei *leichten depressiven Episoden* sinnvoll [246], da eine antidepressive Medikation einer Placebobedingung kaum überlegen ist [438, 439, 575]. Dies gilt auch für die in dieser Leitlinie nicht thematisierte sogenannte *minore (unterschwellige) Depression*, für die eine systematische **Metaanalyse** ebenfalls keine Überlegenheit von Antidepressiva über Placebo fand [456]. Eine aktuelle **Metaanalyse** basierend auf individuellen Patientendaten (Patienten mit der Diagnose einer Major Depression) konnte dagegen keine größere Wirksamkeit für Fluoxetin und Venlafaxin gegenüber Placebo mit zunehmender Schwere der Depression aufzeigen [454].

Insbesondere dann, wenn ein *Patient mit leichter depressiver Episode* eine aktive Behandlung ablehnt oder nach Ansicht des behandelnden Arztes oder Psychotherapeuten die Störung auch ohne Intervention abklingen wird, ist die so genannte **aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“)** eine Alternative. Jedoch sollte üblicherweise **innerhalb der nächsten beiden Wochen** eine erneute Überprüfung der Symptomatik erfolgen ([246]; vgl. Kapitel 3.1.1 „Aufklärung, allgemeine Behandlungsziele und Wahl der Behandlungsalternative“). Als Behandlungsmöglichkeiten bei einer *leichten depressiven Episode* können zunächst supportive psychiatrisch-psychotherapeutisch-pschosomatische Gespräche im Rahmen einer Basisbehandlung, allgemeine *Beratung (Counselling)*, *psychoedukative Unterstützung*, *qualifizierte angeleitete Selbsthilfe* z. B. durch Selbsthilfebücher oder Online-Programme (Vgl. 3.3 „Niederschwellige Psychosoziale Interventionen“) sowie *Problemlöseansätze* (problem-solving) [361-363] zum Einsatz kommen, bevor eine Pharmakotherapie oder Richtlinienpsychotherapie begonnen wird. In der NICE Guideline werden für die Behandlung leichter depressiver Episoden in der primärärztlichen Versorgung neben einer aktiv-abwartenden Begleitung Schlaf- und Angst-Management, körperliches Training, angeleitete Selbsthilfe, computerbasierte KVT oder kurze psychotherapeutische Interventionen (beispielsweise Problemlösetherapie) empfohlen [417].

Besondere Umstände, die auch bei leichten depressiven Episoden den Einsatz von Antidepressiva nahelegen, sind z. B. das *Fortbestehen von Symptomen* nach anderen Interventionen, *vorausgegangene depressive Episoden* *zumindest mittlerer Schwere* und der *ausdrückliche Wunsch des Patienten* [246].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-6 mod 2015</p> <p>Bei einer leichten depressiven Episode kann, wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden.</p> <p>LoE IV: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [417]</p>	0
<p>3-7 mod 2015</p> <p>Hält die Symptomatik einer leichten depressiven Episode nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über eine Intensivierung der Behandlung gesprochen werden. Als Behandlungsmöglichkeiten stehen beispielsweise zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beratung (Counselling); • Psychoedukativ-supportive Gespräche; • Qualifizierte angeleitete Selbsthilfe z. B. Selbsthilfebücher / Online-Programme; • Problemlöseansätze (Problem-solving); • Psychiatrisch-psychotherapeutische Basisbehandlung bzw. psychosomatische Grundversorgung; <p>LoE IV: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [417]</p>	0
<p>3-8</p> <p>Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.</p>	B
<p>3-9 mod 2015</p> <p>Für einen Einsatz von Antidepressiva bei einer leichten depressiven Episode können u. a. sprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch/Präferenz des Patienten; • positive Erfahrung des Patienten mit gutem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in der Vergangenheit; • Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen; • Episoden mittelgradiger oder schwerer Depression in der Vorgeschichte des Patienten. <p>LoE: Expertenkonsens</p>	KKP

Eine Behandlung mit Antidepressiva ist insbesondere *bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden* indiziert. Dabei besitzen alle zugelassenen chemischen Antidepressiva bei ambulanter Anwendung eine vergleichbare antidepressive Wirksamkeit, unterscheiden sich aber bezüglich des Nebenwirkungs- und Interaktionsprofils (TZA und SSRI: [367, 470, 473, 481]; Moclobemid: [500, 576]; neuere AD: [577]).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-10 Zur Behandlung einer akuten mittelgradigen depressiven Episode soll Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum angeboten werden.</p>	A

Zur **Kombinationstherapie von Antidepressiva und Psychotherapie** liegen für spezifische Subgruppen **hinreichende Studienbelege** vor (vgl. [578]): Für *schwere depressive Episoden* [579, 580], *chronisch depressive Patienten* [581] und *rezidivierende Depressionen* [579, 582] sind statistisch **signifikante additive Effekte** einer Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie (bei chronisch depressiven Patienten, bei schweren Episoden) und einer alleinigen Psychotherapie (bei schweren Episoden) nachgewiesen (siehe Empfehlungen in Kapitel 3.5.4 „Effektivität psychotherapeutischer Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression“). Bei Patienten mit einer *leichten bis mittelgradigen depressiven Episode* zeigen die Studien keine klaren Überlegenheitseffekte einer Kombinationsbehandlung [224, 225, 583-587].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-11 Bei akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden.</p>	A

Es liegen zahlreiche Studienbelege vor, dass *Johanniskraut* bei *leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden* wirksam ist [588]. Allerdings bestehen Unsicherheiten bezüglich der angemessenen Dosierung und Schwankungen in der Beschaffenheit der natürlichen Zubereitungen; zudem kann Johanniskraut zu schweren Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien, Immunsuppressiva, Zytostatika, Virostatika und Antiepileptika) führen.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-12 Wenn bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden eine Pharmakotherapie erwogen wird, kann bei Beachtung der spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch auch mit Johanniskraut unternommen werden.</p>	O
<p>3-13 Patienten, die Johanniskraut einnehmen, sollten über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten informiert werden. Sie sollten ebenfalls aufgeklärt werden über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika).</p>	B

3.5.4.1 Hinweise zur Auswahl des Antidepressivums

In der Tabelle im Anhang 4: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen" sind die wichtigsten Antidepressiva mit Dosierungsempfehlungen aufgelistet.

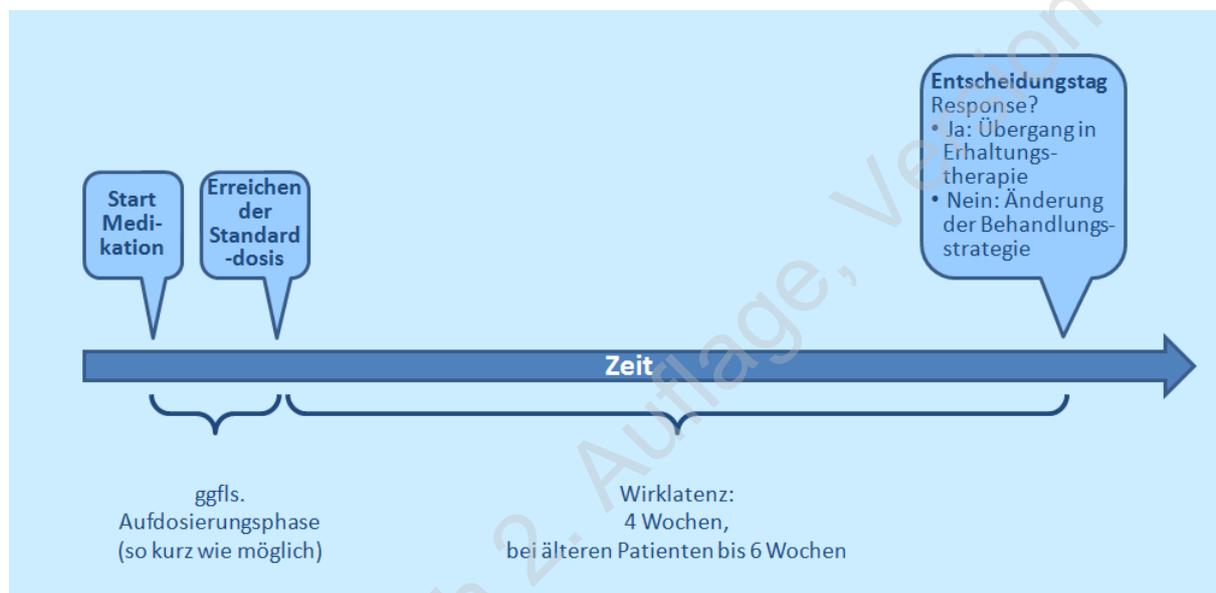
Tabelle 15: Auswahlkriterien für Antidepressiva

Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Anderes Nebenwirkungsprofil von SSRI im Vergleich zu TZA, v. a. bei ambulanten Patienten und im Vergleich zu klassischen, älteren TZA [367, 456, 473, 482, 560, 563, 589-594]; • im stationären Bereich kaum Verträglichkeitsunterschiede zwischen TZA und SSRI [595]; • qualitative Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von TZA und SSRI (mehr gravierende Komplikationen unter TZA wie Delir, kardiale Blockbildungen/Rhythmusstörungen oder Harnverhalt); • bei der Verschreibung von Antidepressiva für weibliche Patienten sollte berücksichtigt werden, dass diese eine geringere Toleranz gegenüber Imipramin aufweisen [444].
Überdosierungssicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme einer Wochenration von TZA kann bei suizidalen Patienten letal sein; im ambulanten Bereich daher nur Verschreibung kleiner Packungsgrößen.
Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressivagabe sollte in die erneute Indikationsstellung einbezogen werden [590, 596].
Handhabbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> • TZA verlangen eher eine individuelle Eintitrierung und Kontrolle als die SSRI oder neuere Antidepressiva (schrittweises Aufdosieren, Plasmaspiegel, EKG-Kontrollen); • schrittweises Aufdosieren ist auch bei SSRI und neueren Antidepressiva wie Venlafaxin und Mirtazapin sinnvoll.
Anwendungserfahrung	<ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Anwendungserfahrung des Arztes mit einzelnen Antidepressiva ist für die Wirkstoffauswahl bedeutsam [590, 596].
Möglichkeiten bei Nichtansprechen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei TZA, aber inzwischen auch für die meisten selektiven Antidepressiva (siehe Anhang 2) ist eine Serumspiegelbestimmung sinnvoll, da für diese ein therapeutischer Serumspiegelbereich etabliert ist. Für TZA ist eine Hochdosisbehandlung effektiv, da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht.
Komorbidität und Komedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Komorbidität siehe Hinweise zu älteren Patienten unter Kapitel 3.4.10 „Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen“, Komedikation siehe Arzneimittelinteraktionen im Anhang 6: Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei älteren und alten Menschen und im Anhang 4: Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen; • bei Komorbidität mit Zwangsstörung: SSRI oder Clomipramin [597]; • bei Komorbidität mit ADHS: NRI [598].
Patientenpräferenzen	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten reagieren physisch und psychisch unterschiedlich hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung von Antidepressiva, weswegen die individuelle Gewichtung der unerwünschten Wirkungen bei der Stoffauswahl eine Rolle spielt (vgl. Kapitel 3.1.3.3 „Partizipative Entscheidungsfindung“).

3.5.4.3 Therapiebeginn

Es hat sich bewährt, bei den meisten Antidepressiva **mit der niedrigen**, als „**Anfangsdosis**“ bezeichnete Tagesdosis zu beginnen (siehe Anhang 2: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring"). Bei **älteren Patienten** ist es nur bei *TZA* sinnvoll, diese **Anfangsdosis zu halbieren** und ggf. langsam aufzudosieren. Insbesondere zu Beginn ist eine sorgfältige **Überwachung bezüglich Nebenwirkungen und Wirkungen** wichtig. Bessert sich der Zustand des Patienten bereits in der Aufdosierungsphase, sind weitere Erhöhungen nicht notwendig, ansonsten sollte aber die Standarddosierung (siehe Anhang 2) erreicht werden. Ab diesem Zeitpunkt sollte vier Wochen lang (bei älteren Patienten bis zu sechs Wochen) (Wirklatenz) das Eintreten einer Response abgewartet werden (vgl. Abbildung 10 in Anhang 7). Aus diesem Grund sollte die Aufdosierungsphase nicht länger sein, als es aufgrund der Verträglichkeit erforderlich ist (siehe nachstehende Abbildung 9).

Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf des Beginns einer antidepressiven Pharmakotherapie



Zur bewährten Routine zählt, Patienten, denen ein Antidepressivum verordnet wurde, vor Beginn der medikamentösen Therapie über mögliche Nebenwirkungen und die Wirklatenz zu informieren. Es hat sich bewährt, bereits bei Therapiebeginn mit dem Patienten einen Entscheidungstag (ca. vier Wochen nach Erreichen der Standarddosis) zu vereinbaren, an dem gemeinsam überprüft wird, ob unter der Medikation eine Verbesserung der Symptomatik (Response) eingetreten ist. Hierzu ist eine gute Dokumentation der Symptomatik bei Behandlungsbeginn erforderlich. Bei Response erfolgt die Weiterbehandlung bis zur Remission und der Übergang in die Erhaltungstherapie (siehe 3.4.5 Erhaltungstherapie), bei Non-Response eine Veränderung der Behandlungsstrategie (siehe 3.4.7 Maßnahmen bei Nichtansprechen).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-14 NEU 2015</p> <p>Zeitlicher Ablauf einer Antidepressiva-Behandlung</p> <p>Ab Erreichen der Standarddosierung sollten vier Wochen (bei älteren Patienten: sechs Wochen) wegen der Wirklatenz abgewartet werden, bis gemeinsam mit dem Patienten beurteilt wird, ob eine Response vorliegt. Hierzu ist eine gute Dokumentation der Symptomatik bei Behandlungsbeginn erforderlich. Dieser Bewertungstag sollte bereits zu Beginn der Medikation mit dem Patienten vereinbart werden.</p> <p>Bei vielen Antidepressiva sollte schrittweise bis zur Standarddosierung aufdosiert werden. Diese Aufdosierungsphase sollte so lange sein, wie es die Verträglichkeit erfordert, aber so kurz wie möglich, da diese Zeit nicht zur Wirklatenz hinzu gezählt werden kann (siehe Abbildung). Während der Aufdosierungsphase und der Beobachtung der Wirklatenz sollte eine sorgfältige Überwachung möglicher Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Bei Response am Entscheidungstag sollte die Fortsetzung der Medikation bis zur Remission mit anschließendem Übergang in die Erhaltungstherapie erfolgen. Bei Non-Response sollte dem Patienten eine Veränderung der Behandlungsstrategie empfohlen werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	<p>KKP</p>

Zur Aufklärung gehört ferner, dass von Therapiebeginn an auch die Gesamt-Behandlungsdauer thematisiert wird, z. B. dass auch nach Abklingen der depressiven Symptomatik ein Antidepressivum zur Remissionsstabilisierung mindestens für ca. sechs Monate weiter eingenommen werden sollte. Wichtig ist auch, dass auf die Möglichkeit von Absetzerscheinungen bei raschem Absetzen eines Medikaments, einer Dosisreduzierung oder einer unregelmäßigen Einnahme hingewiesen wird. Diese Symptome sind in der Regel leicht und bilden sich spontan zurück, können im Einzelfall aber auch schwer sein, z. B. wenn eine Medikation abrupt abgesetzt wird [246].

Zur Patientenaufklärung gehört auch der Hinweis, dass – neben der Beeinträchtigung durch die Erkrankung selbst – die Gabe von Antidepressiva zu einer zusätzlichen **Minderung von Fahrtauglichkeit, Arbeits- und Reaktionsfähigkeit** (auch Arbeit an Maschinen und in großen Höhen) führen kann. Die Fahrtauglichkeit ist durch SSRI und Moclobemid jedoch nicht oder deutlich weniger beeinflusst als unter TZA.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-15 mod 2015</p> <p>In der Regel sollte die antidepressive Medikation mit der niedrigen, als „Anfangsdosis“ bezeichneten Tagesdosis begonnen werden. Bei älteren Patienten ist es sinnvoll, bei Trizyklika diese Anfangsdosis zu halbieren und gegebenenfalls langsam aufzudosieren.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	<p>KKP</p>
<p>3-16 mod 2015</p> <p>Bei trizyklischen Antidepressiva sind deren anticholinerge und chinidinartige Nebenwirkungen zu beachten. Daher ist deren Gabe für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir mit einem erhöhten Risiko verbunden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf Metaanalyse von RCTs [366] und Beobachtungsstudien [476-478]</p>	<p>KKP</p>

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-17 mod 2015</p> <p>Besonders zu Beginn der Therapie mit SSRI sollte auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis); • Blutungsneigung, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika; • Hyponatriämie v. a. bei älteren Patienten (SIADH = vermehrte Produktion oder Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH); • Diarrhöe; • Suizidgedanken; • eine erhebliche Zunahme von motorischer Unruhe und von Angst und Agitiertheit <p>geachtet werden. Die Patienten sollten auf die Möglichkeit solcher Symptome zu Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden und bei deren Auftreten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.</p> <p>LoE Ib: Metaanalyse von RCTs [484] Metaanalyse von Beobachtungsstudien [489] und RCTs [483, 484]</p>	<p>B</p>
<p>3-18 mod 2015</p> <p>Eine intensive Aufklärung und engmaschige Betreuung (wöchentlich) sollte in den ersten vier Wochen erfolgen, um die Mitarbeit des Patienten zu fördern. Wichtige Inhalte des Aufklärungsgesprächs sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedenken gegenüber Antidepressiva (z. B. Sucht-, Toleranzentwicklung, Persönlichkeitsveränderungen) erkennen und besprechen; • biologische Wirkmechanismen erklären; • auf Wirklatenz und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hinweisen; • Nebenwirkungen erläutern; • Behandlungsdauer begründen. <p>Außerdem kann es dabei vorteilhaft sein, Angehörige und/oder Selbsthilfegruppen einzubeziehen.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	<p>KKP</p>

3.5.4.4 Wirkungsprüfung und Therapiemonitoring

Ein **regelmäßiges Monitoring der Behandlung zur Wirkungsprüfung** ist besonders während der Akutbehandlung notwendig, z. B. um in Erfahrung zu bringen, ob der Patient auf die Behandlung anspricht, die Medikation einhält und der gewünschte therapeutische Effekt erreicht wird. Eventuelle Komplikationen und Nebenwirkungen können somit frühzeitig erkannt und eine Dosisanpassung oder der Wechsel der Strategie rechtzeitig eingeleitet werden.

Es hat sich bewährt, Patienten, die mit einer antidepressiven Medikation begonnen haben und bei denen kein erhöhtes Suizidrisiko besteht, in den ersten vier Behandlungswochen **in der Regel wöchentlich zu sehen**. Danach sind Einbestellungen in angemessenen Zeiträumen sinnvoll, beispielsweise in *Intervallen von zwei bis vier Wochen* während der ersten drei Monate und danach in längeren Intervallen, vorausgesetzt das Ansprechen ist gut. **Spätestens nach vier Wochen sollte eine genauere Wirkungsprüfung und Symptomerfassung erfolgen**, um über Beibehaltung bzw. Wechsel der Behandlungsstrategie zu entscheiden (siehe auch 3.4.4.2 Therapiebeginn).

Hauptkriterium der Wirksamkeit der Behandlung und die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen ist der **Grad der Symptomreduktion** des Patienten [596, 599]. Ist nach einer angemessenen Behandlungsdauer

keine Verbesserung erkennbar, sollte die **Mitarbeit des Patienten** geprüft werden. Für die meisten Antidepressiva (siehe Tabelle im Anhang 4: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen", hierzu liegen inzwischen etablierte Plasmaspiegelempfehlungen vor [226, 231, 246, 486, 600], vgl. Kapitel 3.4.7 „Maßnahmen bei Nichtansprechen“). Grundsätzlich angeraten sind **Plasmaspiegelkontrollen** bei Hochdosisbehandlung, Verträglichkeitsproblemen, multimedizierten oder komorbiden Patienten, Symptomverschlechterung bei dosisstabiler antidepressiver Medikation und Non-Respondern bzw. Compliance-Problemen (Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und der klinischen Wirkung der einzelnen Antidepressiva siehe Tabelle im Anhang 2: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring"). Bei Gabe von *Lithium* sind zudem die Elektrolyte (inkl. Calcium), *Kreatinin-* und *Schilddrüsenwerte* (TSH, T3, T4), die Kreatinin-Clearance sowie eine mögliche Strumaentwicklung zu beachten. Unter *Mirtazapin* und vielen *Trizyklika* sind auch Gewichtskontrollen wichtig. Das EEG kann für die Erkennung von Neurotoxizität hilfreich sein (insbesondere bei älteren Patienten und bei kombinierter Medikation).

Vor und unter der Behandlung mit Antidepressiva sind die **Untersuchung des Blutbildes und der Leberwerte** sinnvoll. Bei *TZA* und *SSNRI* ist eine Blutdruckmessung zu Behandlungsbeginn und im Therapieverlauf nötig. Wegen der chinidinartigen Effekte von *TZA* auf die Reizleitung mit der Gefahr von Blockbildungen und Arrhythmien und wegen des Risikos der QTc-Zeit-Verlängerung unter *SSRI* (insb. in höheren Dosierungen) sind vor Behandlungsbeginn, nach Aufdosierung und in Abhängigkeit von Dosierung und Risiko auch im Verlauf **EKG-Kontrollen** notwendig.

Es ist nicht auszuschließen, dass Antidepressiva (möglicherweise eher *SSRI* als andere) zu Beginn der Therapie das **Risiko für Suizidgedanken und -versuche** vor allem bei Jüngeren erhöhen. Jedem Patient, der mit Antidepressiva behandelt wird, sollte deshalb zu Beginn der Behandlung besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden und Symptome, die auf ein erhöhtes Suizidrisiko hindeuten (wie z. B. erhöhte Angst, Agitiertheit oder impulsives Verhalten), beobachtet werden ([601, 602]; siehe auch Kapitel 3.10 „Management bei Suizidgefahr“). Wenn ein Patient unter Gabe von *SSRI* in der Frühphase der Behandlung vermehrte Agitiertheit entwickelt, ist es sinnvoll, ihn darüber aufzuklären und – falls der Patient dies wünscht – das Antidepressivum zu wechseln. Eine kurzzeitige überlappende Behandlung mit einem Benzodiazepin kann in solchen Fällen erwogen werden, die aber innerhalb von zwei Wochen überprüft werden sollte.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-19 mod 2015</p> <p>In den ersten 4 Behandlungswochen wird ein wöchentliches Monitoring, danach in Intervallen von 2-4 Wochen und nach 3 Monate in längeren Intervallen, empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spätestens nach 4 Wochen sollte eine genaue Wirkungsprüfung erfolgen und entschieden werden, ob ein Wechsel oder eine Ergänzung der Behandlungsstrategie indiziert ist oder nicht. • Ist keine Verbesserung erkennbar, sollte die Mitarbeit des Patienten und bei den dafür in Frage kommenden Medikamenten der Plasmaspiegel geprüft werden. • Grundsätzlich angeraten sind Plasmaspiegelkontrollen bei Behandlung mit der Maximaldosis, Verträglichkeitsproblemen, multimedizierten oder komorbiden Patienten, Symptomverschlechterung bei dosisstabiler antidepressiver Medikation und Non-Respondern bzw. Problemen in der Mitarbeit des Patienten. • Im Fall des ausbleibenden erwarteten Therapieeffekts ist das Monitoring der Konzentrationen von Antidepressiva im Serum inzwischen für die meisten Antidepressiva gut etabliert (Ausnahmen: nicht etabliert für Tranylcypromin und Agomelatin, eingeschränkt etabliert für Paroxetin, Mianserin und Bupropion). • Bei Beginn einer Medikation mit Antidepressiva sollten Blutbild und Transaminasen untersucht werden. • Bei Gabe von Lithium sind initial und im Verlauf der Kreatininwert, die Kreatinin-Clearance, die Elektrolyte (inkl. Calcium) und das Erfassen der Schilddrüsengröße sowie der TSH-Wert wichtig. • Gewichtskontrollen sind bei einigen Pharmaka wegen der möglichen Gewichtszunahme wichtig, vor allem unter Mirtazapin und den meisten Trizyklika (z. B. Trimipramin und Amitriptylin) sowie Lithium. • Wegen der chinidinartigen Effekte von TZA auf die Reizleitung mit der Gefahr von Blockbildungen und Arrhythmien sowie wegen des Risikos der QTc-Zeitverlängerung unter SSRI (insb. in höheren Dosierungen) sind vor Behandlungsbeginn, nach Aufdosierung und in Abhängigkeit von Dosierung und Risiko auch im Verlauf EKG-Kontrollen notwendig. • Jedem Patient, der mit Antidepressiva behandelt wird, sollte zu Beginn der Behandlung besondere Aufmerksamkeit gewidmet und auf mögliche Symptome, die auf eine Erhöhung des Suizidrisikos hindeuten, geachtet werden. • Beim Absetzen der Medikation sollten Antidepressiva in der Regel schrittweise über einen Zeitraum von 4 Wochen reduziert werden <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinien [226, 231, 246, 486, 600]</p>	<p>KKP</p>

3.5.4.5 Absetzen der Medikation

Antidepressiva sollten in der Regel **schrittweise über einen Zeitraum von vier Wochen** reduziert werden. In einigen Fällen werden auch längere Zeiträume benötigt. *Fluoxetin* hingegen kann gewöhnlich wegen seiner sehr langen Halbwertszeit über einen kürzeren Zeitraum abgesetzt werden. Solange die Absetzerscheinungen mild ausgeprägt sind, sollten die Patienten beruhigt und die Symptome überwacht werden. Falls die Symptome schwer sind, sollte das Wiedersetzen des ursprünglichen Antidepressivums (oder eines mit längerer Halbwertszeit aus derselben Wirkstoffklasse) in wirksamer Dosierung erwogen und es unter Überwachung noch langsamer abgesetzt werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Fava et al. (2015) [603] wurde das Auftreten von Entzugssymptomen beim Absetzen von SSRI untersucht, dabei wurden Hinweise auf mögliche Absetzsymptome insbesondere bei Paroxetin identifiziert.

3.5.5 Erhaltungstherapie

Zur **remissionsstabilisierenden Erhaltungstherapie** bei Patienten mit unipolarer Depression wird nach erfolgreicher Akuttherapie das hierbei eingesetzte Antidepressivum in unveränderter Dosierung über den **Zeitraum von**

vier bis neun Monaten weiter gegeben [279, 604]. Bei älteren Patienten wird insbesondere bei Fortbestehen depressionsfördernder Faktoren bzw. bei Vorliegen einer rezidivierenden Depression auch über längere Behandlungsdauern diskutiert, jedoch ist die Datenlage für eine Empfehlung noch nicht ausreichend [605-608].

Eine **Dosisreduktion impliziert ein erhöhtes Rückfallrisiko**. Zur Beendigung der remissionsstabilisierenden Behandlung hat es sich bewährt, Antidepressiva zur Vermeidung von Absetzsymptomen ausschleichend zu dosieren [490, 609, 610]. Dabei ist eine engmaschige Prüfung sinnvoll, ob depressive Symptome erneut auftreten und ob ggf. die Dosis wieder zu erhöhen ist. Die Wichtigkeit des Therapieziels „Vollremission“ ergibt sich auch daraus, dass bei Patienten mit nur teilweiser Remission das Rezidivrisiko deutlich erhöht ist [610].

Die remissionsstabilisierende Wirkung ist für zahlreiche Antidepressiva belegt. Durch eine derartige Erhaltungstherapie kann das **Rückfallrisiko um bis zu 70 % gesenkt** werden [96, 297, 564, 607, 608, 611-619].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-20 Antidepressiva sollen mindestens 4-9 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus eingenommen werden, weil sich hierdurch das Risiko eines Rückfalls erheblich vermindern lässt. In dieser Erhaltungsphase soll die gleiche Dosierung wie in der Akutphase fortgeführt werden.	A

3.5.6 Rezidivprophylaxe

Bei Patienten mit einer hohen Rezidivneigung ist eine **langfristige Rezidivprophylaxe** indiziert. Die individuelle Rezidivneigung kann am ehesten aus dem bisherigen individuellen Verlauf abgeleitet werden. **Je mehr depressive Phasen** ein Patient bereits hatte und **je kürzer der Abstand zwischen ihnen** war, umso eher muss mit baldigen weiteren Rezidiven gerechnet werden. Bei dieser Einschätzung ist der Verlauf der jüngeren Vergangenheit von größerer Aussagekraft als der Verlauf in lange zurück liegenden Jahren. Als weitere wichtige Kriterien für oder gegen die Indikation einer langfristigen Rezidivprophylaxe müssen die **Schwere der bisherigen Krankheitsepisoden**, vorausgegangene **Suizidalität** und das bisherige **Ansprechen auf Antidepressiva bzw. auf Phasenprophylaktika** wie Lithiumsalze, berücksichtigt werden. Je schwerer depressive Episoden waren (z. B. mit schweren psychosozialen Beeinträchtigungen, psychotischer Symptomatik oder Suizidalität), umso eher besteht die Indikation für eine Rezidivprophylaxe.

Die **Ziele der Rezidivprophylaxe** sind der Schutz gegen weitere Rezidive sowie die Verhinderung einer möglichen Zuspitzung der Symptomatik (v. a. Suizidalität). Medikamentös kommen die bereits in der Akuttherapie und Erhaltungstherapie wirksamen Antidepressiva und Dosierungen in Frage [620], bei ungenügendem Ansprechen oder Verträglichkeitsproblemen auch die Umstellung auf eine prophylaktische Lithiummedikation, die jedoch entsprechende Erfahrung bzw. fachärztliche Kompetenz erfordert. In Deutschland sind unter den Antidepressiva *Sertraline* und *Venlafaxin* für die Rezidivprophylaxe zugelassen. Studien zeigen, dass die Beibehaltung der in der Akuttherapie wirksamen Dosierung mit einem rezidivprophylaktischen Effekt verbunden ist, während es umgekehrt für eine Dosisreduzierung keine empirischen Nachweise gibt [297, 613, 621].

Wenn auch zahlreiche kontrollierte Studien die Wirksamkeit einer rezidivprophylaktischen Pharmakotherapie belegen, so besteht doch ein grundsätzliches methodisches Problem darin, dass deren Dauer aus praktischen Gründen meist nicht über maximal zwei Jahre hinausreicht, wodurch unklar bleibt, ob sich die rezidivprophylaktische Wirksamkeit unter längerer Behandlung verändert.

Die **wirksame Verhinderung von Rezidiven** bei unipolaren Patienten ist sowohl für die durch eine Langzeitmedikation mit verschiedenen *Antidepressiva* als auch mit *Lithiumsalzen* gut belegt [610, 622]. Sowohl für *TZA* als auch für *SSRI* ist die Verhinderung von Rezidiven bei unipolaren Depressionen bei einer bis zweijährigen Medikation gegenüber Placebo nachgewiesen [623]. Auch für *Venlafaxin* ist placebokontrolliert die rezidivprophylaktische Wirksamkeit gezeigt [624-626]. In drei Studien wurde dabei die volle, zuvor akut verordnete Dosis, z. B. von Imipramin, weiterhin gegeben [302, 611, 627].

Wenn es auch sinnvoll erscheint, eine in der akuten Phase erfolgreiche antidepressive Therapie als prophylaktische, unter Umständen also lebenslange Medikation fortzuführen, so wird doch die individuelle Verträglichkeit und das individuelle Suizidrisiko für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielen müssen [596]. Studien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigen, dass eine **Lithiumprophylaxe** bei unipolar rezidivierenden Depressionen einen **gleich wirksamen Rückfallschutz wie eine Antidepressivabehandlung** bietet [628, 629]. In

einem Cochrane-Review konnte die Wirksamkeit allerdings nicht statistisch signifikant belegt werden [630]. Eine **Lithiumbehandlung** bei unipolaren Verläufen kommt daher als **Verfahren der zweiten Wahl** in Betracht, wenn eine Rezidivprophylaxe mit Antidepressiva nicht wirksam oder aus anderen Gründen nicht durchführbar ist.

Auch wenn erwartet wird, dass die antidepressive Wirkung der Antidepressiva zu einer **Reduktion suizidaler Handlungen** führt, konnte dieser Effekt bislang in großen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nicht gesichert werden [462, 631-635]. Jedoch existieren übereinstimmende Metaanalysen kontrollierter Studien [540, 541, 543] sowie große Vergleichsuntersuchungen ([539]; bei bipolaren Patienten: [297]), die insgesamt zeigen, dass eine **Lithiummedikation die Zahl von Suiziden und Suizidversuchen** bei Patienten mit unipolaren und bipolaren Episoden **signifikant vermindern** und die sonst um das zwei- bis dreifach erhöhte Mortalität von affektiven Störungen normalisieren kann [528, 541, 630, 636-641]. In einer **Metaanalyse** zu unipolaren Depressionen [542] fand sich eine signifikante Überlegenheit einer *Lithiummedikation* bei der Prävention von Suizidversuchen und Suiziden ($RR^8 = 4,24$ von Lithium-behandelten gegenüber nicht mit Lithium medizierten Patienten). In einer prospektiven Studie zeigte sich dabei eine sehr deutliche Überlegenheit von *Lithium* über *Carbamazepin* [642, 643]. Deshalb sollte insbesondere bei Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte die Möglichkeit einer Lithiumlangzeitmedikation besonders sorgfältig geprüft werden.

Im Falle der Unverträglichkeit von Lithium oder bei nicht ausreichendem Ansprechen kommt als **nachrangige Alternative** das Antikonvulsivum *Carbamazepin* in Frage [644-646]. Während bei bipolaren Patienten mit überwiegend depressiven Phasen auch *Lamotrigin* als wirksames Prophylaktikum gegen depressive Phasen in Betracht kommt [647, 648], existieren für diese Substanz bei unipolaren Verläufen keine systematischen Untersuchungen. Für andere Antikonvulsiva wie z. B. *Valproat*, *Gabapentin* oder *Topiramal* ist eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit weder bei uni- noch bipolaren Störungen hinreichend nachgewiesen worden.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-21 Patienten mit 2 oder mehr depressiven Episoden mit bedeutsamen funktionellen Einschränkungen in der jüngeren Vergangenheit sollten dazu angehalten werden, das Antidepressivum mindestens 2 Jahre lang zur Langzeitprophylaxe einzunehmen.	B
3-22 Zur Vorbeugung eines Rezidivs sollte die gleiche Dosierung des Antidepressivums verabreicht werden, die bei der Akuttherapie wirksam war.	O
3-23 Bei suizidgefährdeten Patienten soll in der Rezidivprophylaxe zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A

3.5.7 Maßnahmen bei Nichtansprechen

Wenn trotz regelmäßiger Einnahme eines Antidepressivums in der verordneten Dosierung innerhalb vier Wochen kein Ansprechen der depressiven Symptome zu verzeichnen ist oder die Symptome nach anfänglichem Abklingen wieder zunehmen, sollte zunächst versucht werden, mögliche Ursachen dieses Verlaufs zu ermitteln (siehe Abbildung 10 „Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression“ im Anhang). **Etwa ein Drittel aller Patienten reagiert nicht ausreichend** auf das primär eingesetzte Antidepressivum [649, 650]. Noch gravierender ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten nach acht Wochen antidepressiver Behandlung keine Vollremission erreicht [651]. Wenn ein Patient nach zwei bis vier Wochen keinerlei Besserung zeigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass er danach noch positiv anspricht. Bei **älteren Patienten** sollte aufgrund eines bisweilen verzögerten Ansprechens eher die Grenze von sechs Wochen gelten. Außerdem ist es sinnvoll, **bei Nichtansprechen die Mitarbeit des Patienten zu überprüfen**, wenn in Frage steht, ob die Medikamente regelmäßig eingenommen werden. Die Mitarbeit von Patienten wird durch ergänzende psychoedukative und psychotherapeutische Interventionen verbessert.

⁸ Relative Ratio (RR): Wahrscheinlichkeit, mit der in einer Behandlungsbedingung ein besseres Ergebnis (hier: unter Lithiummedikation kein Suizid) gegenüber einer anderen Behandlungsbedingung erzielt wird.

3.5.7.1 Serumspiegelbestimmung und Therapeutisches Drug-Monitoring

Unterschiede in der Metabolisierung/Enzymaktivität können dafür verantwortlich sein, dass trotz bestimmungsgemäßer Einnahme keine therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen (Plasmaspiegel) erreicht werden [652, 653]. Bei **Non-Response auf ein Antidepressivum** nach ausreichend langer Verordnung einer adäquaten Dosis ist die **Bestimmung der Serumkonzentration** (Plasmaspiegel) mit anschließender Dosisadaptation („**Therapeutisches Drug Monitoring**“, TDM) die Maßnahme der Wahl. Hierdurch können nicht nur sub- oder suprathérapeutische Serumspiegel der genetisch bedingten Metabolisierungsbesonderheiten, sondern auch Resorptionsstörungen oder Einnahmeunregelmäßigkeiten erkannt werden. Eine Übersicht gibt Tabelle im Anhang 2: „Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring“ mit empfohlenen Serumkonzentrationen und Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) [600, 654, 655]. Die Blutabnahme zur Serumspiegelbestimmung muss im *steady state* (das ist bei den allermeisten Antidepressiva vier bis fünf Tage nach Einnahme einer konstanten Dosierung) und im so genannten Talspiegel, d. h. vor Einnahme der Morgendosis (bzw. bei nur abends eingenommenen Pharmaka: vor Einnahme der Abenddosis) erfolgen.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-24 mod 2015</p> <p>Spricht ein Patient nach 4 Wochen nicht auf eine Antidepressivamonotherapie an, sollten zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören gegebenenfalls die nicht ausreichende Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel.</p> <p>LoE III: Beobachtungsstudien [652, 653] und Referenzleitlinien [649-651]</p>	B
<p>3-25 NEU 2015</p> <p>Serumspiegelkontrolle von Antidepressiva (TDM)</p> <p>Spricht ein Patient nach angemessener Behandlungsdauer und -dosis sowie bestimmungsgemäßer Einnahme nicht auf eine Antidepressiva-Medikation an, sollte der Plasmaspiegel des Medikaments kontrolliert werden. Für die meisten Antidepressiva sind inzwischen Empfehlungen für einen therapeutischen Plasmaspiegel etabliert. Die Blutabnahme soll im <i>steady state</i> (das ist bei den allermeisten Antidepressiva vier bis fünf Tage nach Einnahme einer konstanten Dosierung) und als so genannter Talspiegel erfolgen. Sowohl ein zu niedriger als auch ein zu hoher Plasmaspiegel sollte im Sinne des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) durch eine Dosisadaptation korrigiert werden.</p> <p>Ferner sind Plasmaspiegelkontrollen angeraten bei Hochdosisbehandlung, Verträglichkeitsproblemen, multimedizierten oder komorbiden Patienten, Symptomverschlechterung bei dosisstabiler antidepressiver Medikation und unsicherer Einnahmeregelmäßigkeit.</p> <p>Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinien [600, 654, 655]</p>	KKP

3.5.7.2 Metabolisierungsbesonderheiten, Genotypisierung

Die meisten Antidepressiva werden über das hepatisch lokalisierte **Cytochrom P450-System (CYP)** abgebaut, von dem die folgenden fünf Isoenzyme für den Abbau relevant sind: Cytochrom P450 1A3 (CYP1A2), CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A3/4. Welches Isoenzym für den Abbau welches Antidepressivums verantwortlich ist, kann der Tabelle im Anhang 5: „Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme“ entnommen werden. Insbesondere bei den Isoenzymen CYP2C19 und CYP2D6 kommen bei bis zu zehn Prozent der Bevölkerung genetisch bedingte Über- oder Unteraktivitäten vor, die dazu führen, dass trotz regelmäßiger Einnahme einer Standarddosis ein deutlich erniedrigter (*Schnell- bzw. Ultraschnell-Metabolisierer*) bzw. erhöhter (*Langsam-Metabolisierer*) Serumspiegel vorliegt.

Erste Analysen zu möglichen **geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Metabolisierung** bzw. **Pharmakokinetik** zeigen, dass beispielsweise die Plasmaspiegel der SSRI *Fluvoxamin* und *Sertralin* bei Frauen erhöht sind, was auf unterschiedliche Aktivitäten von CYP1A2 und CYP2C19 zurückgeführt wird (vgl. [656]).

Spricht ein Patient trotz ausreichend langer, regelmäßiger Einnahme einer Standarddosis (wiederholt) nicht an oder entwickelt (wiederholt) übermäßig stark ausgeprägte unerwünschte Wirkungen, sollte das **Vorliegen einer Metabolisierungsbesonderheit** in Betracht gezogen werden. Der einfachste Weg ist die Bestimmung eines Serumspiegels des Antidepressivums, die darüber Auskunft gibt, ob eine zur Dosis inadäquat hohe oder niedrige Serumkonzentration des Pharmakons vorliegt. Es besteht prinzipiell auch die Möglichkeit, aus einer Vollblutprobe den *genetischen Metabolisierertypus* für die Isoenzyme CYP2C19 und CYP2D6 zu bestimmen (Genotypisierung). Dieses Vorgehen ist bislang außerhalb wissenschaftlicher Anwendung nicht verbreitet, bietet aber potenziell die Chance, von Beginn an eine individuell angepasste Dosis zu verordnen.

Für die **meisten Antidepressiva sind vorläufige Dosisempfehlungen veröffentlicht**, die bei Ultraschnell-Metabolisierern bis zu 300 % und bei Langsam-Metabolisierern bis lediglich 20 % der Standarddosis betragen [652, 653]. Ferner bietet die Genotypisierung den Vorteil, dass sie wie die Blutgruppenbestimmung nur einmal im Leben durchgeführt werden muss.

Die Überwindung der Bluthirnschranke ist für die Wirksamkeit von Antidepressiva entscheidend. 3/4 der verfügbaren Antidepressiva werden von Molekülen, den P-Glykoproteinen, die in den Blutkapillaren lokalisiert sind, am Eintritt in das Hirngewebe gehindert. Die Effizienz dieser P-Glykoproteinen ist variabel und kann durch einen Gentest, den ABCB1-Test, bestimmt werden. Bei zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen einzelner Studien zeigte eine **Metaanalyse** einen Zusammenhang von Genotyp und Ansprechen auf eine antidepressive Medikation [657]. Prospektive klinische Studien, in denen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht wurde, ob die Genotypisierung zu einem besseren Behandlungsergebnis beiträgt, liegen bislang nicht vor. Auch existieren bislang keine Studien bei Menschen, die einen Zusammenhang der Antidepressiva-Konzentration im ZNS mit dem Genotyp belegen. Sofern die weitere Forschung derartige Zusammenhänge bestätigt, bietet sich durch eine ABCB1-Testung potenziell die Möglichkeit, gegebenenfalls eine höhere Antidepressivadosis anzustreben, oder ein Antidepressivum zu wählen, das kein Substrat von P-Glykoproteinen ist (in Tierversuchen sind dies Fluoxetin, Mirtazapin, Vortioxetin und Agomelatin).

3.5.7.3 Dosiserhöhung

Die einfachste Maßnahme bei initial fehlendem/mangelndem Ansprechen ohne vorherige Serumspiegelbestimmung besteht in der **Anhebung der Dosierung** des verordneten Antidepressivums in Abhängigkeit von Verträglichkeit und den Anwendungsempfehlungen des Herstellers. Eine Ausnahme stellen *SSRI* dar, für die zahlreiche Studien zeigen, dass **keine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung** besteht und eine Dosiserhöhung eventuell sogar nachteilig ist [658]. Die Wirksamkeit von Dosiserhöhung ist allerdings gezeigt für *TZA*, *Venlafaxin* und *Tranlycypromin* [659].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-26 Bei zahlreichen Antidepressiva (z. B. TZA, Venlafaxin, Tranlycypromin) kann eine sinnvolle Maßnahme bei Non-Response im Aufdosieren der Substanz im Einklang mit den Anwendungsempfehlungen des Herstellers bestehen. Dies gilt nicht für SSRI.	0

Falls diese Maßnahme allein nicht ausreichen sollte, ist eine der folgenden Strategien zu erwägen:

- Die Verstärkung der antidepressiven Wirkung eines gegebenen Antidepressivums durch die zusätzliche Gabe einer weiteren Substanz, die selbst kein Antidepressivum ist. Diese Maßnahme wird als „**Augmentation**“ bezeichnet.
- Das Umsetzen von einem Antidepressivum auf ein anderes Antidepressivum. Diese Maßnahme wird als Wechsel oder „**Switching**“ bezeichnet.
- Die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums zu einer bestehenden, aber nicht ausreichenden Medikation mit einem Antidepressivum. Diese Maßnahme wird als „**Kombination**“ bezeichnet.
- Die Kombination mit einer Psychotherapie bzw. der Wechsel zur Psychotherapie (Kapitel 3.5 „Psychotherapie“).

Einen Überblick über das Vorgehen gibt die Abbildung 10 „Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression“ im Anhang 7.

3.5.7.4 Augmentation

Verschiedene Substanzen, die, allein gegeben, keine oder nur eine unbedeutende antidepressive Wirkung haben, wurden zur **Wirkungsverstärkung (Augmentation)** von Antidepressiva eingesetzt.

Die **Effektivität einer Lithiumaugmentation** bei Non-Response ist am besten untersucht und belegt und ist daher das einzige etablierte und auch **zugelassene Augmentationsverfahren** [660-662]. Bis zur Beurteilung der Wirksamkeit sollte eine Lithiumaugmentation mindestens zwei bis vier Wochen lang mit therapeutisch wirksamen Lithiumspiegeln durchgeführt werden [661]. Im Anhang 8: „Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie“ finden sich Anwendungshinweise zur Lithiumtherapie.

Die Wirksamkeit der **Augmentationstherapie mit Schilddrüsenhormonen** (*Trijodthyronin, Levothyroxin*), **Sexualhormonen** oder **Antiepileptika** ist nicht in gleicher Weise belegt wie die Lithiumaugmentation [663], auch wenn neue Studienergebnisse (z. B. aus der Star*-D-Studie für die Augmentation mit Trijodthyronin; [664]) ihre Wirksamkeit zeigen. Der Vorteil der Augmentationsverfahren ist ein rascher Wirkungseintritt [665]. Nachteile bestehen in den zusätzlichen Neben- und Wechselwirkungen von Lithium und Schilddrüsenhormonen (insbesondere kardiovaskulär). Die Lithiumaugmentation sollte den hierin ausgebildeten oder erfahrenen Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie vorbehalten sein, auch eine Augmentationsstrategie mit Schilddrüsenhormonen sollte grundsätzlich nur in der fachärztlichen Praxis erfolgen.

Die Hauptindikation von Antipsychotika liegt in der Behandlung von **Positivsymptomen schizophrener Erkrankungen** sowie ihrer **Rückfallprophylaxe**. Weitere wichtige Indikationen sind die Behandlung der **akuten Manie** und von **deliranten Syndromen**. Bei der **unipolaren Depression** wurden Antipsychotika bislang nur im Rahmen von **psychotischen Manifestationen** dieser Erkrankung empfohlen und anderweitig kaum systematisch untersucht. Gegen einen Einsatz bei nicht psychotischen Depressionen sprachen die schweren Nebenwirkungen der Antipsychotika der ersten Generation (z. B. Haloperidol), wie extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (EPS) und Spätdyskinesien. Ferner spielte eine Rolle, dass Antipsychotika der ersten Generation, manchmal durch die starke Verminderung von Dopamin (Dopamindepletion) vermittelt, depressive Syndrome induzieren können. Dieses Phänomen ist bei schizophrenen Erkrankungen beschrieben (sogenannte pharmakogene Depression, z. B. [666]).

Die Entwicklung einer Reihe von **Antipsychotika der zweiten Generation** („atypische“ Antipsychotika) hat diese Ausgangslage verändert. Hauptmerkmal dieser Antipsychotika ist, dass sie insgesamt weniger oder überhaupt keine EPS induzieren als Antipsychotika der ersten Generation. Dies wird durch besondere Wirkmechanismen der Antipsychotika der zweiten Generation, wie der gleichzeitigen Blockade von Dopamin- und Serotoninrezeptoren [667], der selektiven Blockade von mesolimbischen Dopaminrezeptoren [668] oder einem partiellem Dopaminagonismus [669] (vor allem bei Aripiprazol) erklärt.

Die Einteilung in erste und zweite Generation (bzw. in Typika versus Atypika) ist allerdings umstritten, weil nicht alle Antipsychotika der zweiten Generation völlig frei von EPS (z. B. bei Risperidon) und dem Auslösen von Spätdyskinesien sind [670, 671]. Auch gibt es kein anderes Kriterium, anhand dessen sich alle Antipsychotika einheitlich in beide Gruppen zuordnen ließen [670]. Ferner weisen viele Substanzen dieser Gruppe **erhebliche andere Nebenwirkungen**, wie Gewichtszunahme und assoziierte metabolische Probleme auf (z. B. Anstieg von Triglyceriden, Cholesterin und Glucose bis hin zum Diabetes Typ II). Ein weiteres Beispiel ist das Auftreten einer Prolaktinerhöhung unter einigen dieser Präparate (insbesondere durch Amisulprid, Risperidon, Paliperidon), die mit sexuellen Nebenwirkungen (z. B. Dys-/Amenorrhö, Galaktorrhö, Libidoverlust) und langfristig möglicherweise mit einer verminderten Knochendichte (Osteoporose) einhergehen kann. Andererseits waren in einer umfassend angelegten Metaanalyse einige Antipsychotika der zweiten Generation konventionellen Antipsychotika (vor allem Haloperidol) in der Reduktion einer depressiven Begleitsymptomatik bei Patienten mit Schizophrenie signifikant überlegen [672].

Vor dem Hintergrund des insgesamt niedrigeren EPS-Risikos und den teilweise anderen Wirkmechanismen wurden in den letzten Jahren zahlreiche randomisierte Studien über die Wirksamkeit verschiedener Antipsychotika der zweiten Generation bei unipolarer Depression durchgeführt und inzwischen metaanalytisch zusammengefasst:

Spielmanns et al. [673] fanden **14 randomisierte Kurzzeitstudien** (4-12 Wochen) über die Wirksamkeit der Zugabe von Antipsychotika der zweiten Generation zu Antidepressiva bei therapieresistenter unipolarer Depression. Es fanden sich RCTs über *Aripiprazol*, *Quetiapin*, *Risperidon* und das Kombinationspräparat *Olanzapin/Fluoxetin*.

Alle vier Medikamente führten signifikant häufiger zur Remission als eine Monotherapie mit Antidepressiva, die Number Needed to Treat war 19 für *Olanzapin/Fluoxetin* und 9 für alle anderen Präparate. Die Effektstärken für eine Reduktion der Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) der verschiedenen Medikamente lagen in einem Bereich zwischen 0.26 und 0.48. Bis auf *Olanzapin/Fluoxetin* kam es auch bei allen Medikamenten signifikant häufiger zu einem Ansprechen auf die Behandlung (NNTs *Aripiprazol* = 7, *Quetiapin* = 10, *Risperidon* = 8). Positive Effekte auf die Lebensqualität waren entweder nicht signifikant oder sehr klein. Die Kombinationsbehandlung war eindeutig mit verschiedenen Nebenwirkungen wie Akathisie (*Aripiprazol*), Sedierung (*Quetiapin*, *Olanzapin/Fluoxetin*, *Aripiprazol*), Gewichtszunahme (alle vier Medikamente, am stärksten unter *Olanzapin/Fluoxetin*) und metabolischen Veränderungen (*Olanzapin/Fluoxetin*, *Quetiapin*) assoziiert.

Diese Einschätzung wird weitgehend durch einen **Cochrane-Review** bestätigt, der älter ist und daher etwas weniger randomisierte Studien erfasste (Komossa et al. [674]). Gleichzeitig schloss diese Metaanalyse im Gegensatz zu Spielmans et al. [673] auch in den USA nicht verfügbare Substanzen wie Amisulprid ein. Auch hier waren dieselben vier Antipsychotika der zweiten Generation als Augmentativa zu Antidepressiva wirksam, bei allerdings wiederum erhöhten Nebenwirkungsraten.

Schließlich ist noch der **Health Technology Assessment (HTA) Bericht** von Edwards et al. [675] zu erwähnen. Dieser konnte aufgrund stringenter Einschlusskriterien (z. B. Therapieresistenz belegt durch mindestens 2 erfolglose Behandlungsversuche mit Antidepressiva) nur Studien über die Kombination *Olanzapin mit Fluoxetin* einbeziehen und fand eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Monotherapie mit Fluoxetin. Das Nebenwirkungsrisiko (Studienabbruch wegen Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Tremor) war unter der Kombination unter Verwendung eines Fixed Effects-Modells signifikant erhöht. Unter der Annahme eines Random Effects-Modells fanden sich aufgrund teilweise deutlich unterschiedlicher Ergebnisse der beiden Studien mit Daten und entsprechender Heterogenität keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen.

Was die **Dosis der untersuchten Antipsychotika** angeht, so lagen diese oftmals niedriger als die bei akuter Schizophrenie üblichen Dosierungen. Die maximal untersuchte *Aripiprazoldosis* in Studien mit flexibler Dosierung war 20mg/Tag. *Quetiapin* wurde hauptsächlich in Studien mit fixen Dosierungen bis 300mg/Tag untersucht, wobei sich keine signifikante Wirksamkeitsüberlegenheit von 300mg/Tag im Vergleich zu 150mg/Tag fand. Eine weitere Studie erlaubte flexible Dosierungen zwischen 200 und 600mg/Tag, im Mittel wurden 182mg/Tag gegeben. *Risperidon* wurde grundsätzlich niedrig dosiert, die maximal erlaubte Dosis war in den meisten Studien 2mg/Tag. In einigen Olanzapinstudien wurden bei flexibler Gabe breitere Dosisbereiche untersucht (5-20mg/Tag), wobei im Mittel auch hierbei eher niedrige Dosierungen um 10mg/Tag gegeben wurden (die Angaben zur Dosis wurden aus den Tabellen in Spielmans et al. [673] und Komossa et al. [674] übernommen).

Hervorzuheben ist, dass **solide Daten zum Einfluss auf die Lebensqualität und auf das soziale Funktionsniveau weitgehend fehlen**, und dass es sich bei allen in diese systematischen Reviews eingeschlossenen Untersuchungen um Kurzzeitstudien mit einer maximalen Dauer von 12 Wochen handelte. Es gibt daher keine randomisierten Daten über die Langzeiteffekte einer Augmentierung mit Antipsychotika der zweiten Generation. Therapieentscheidungen über die Fortsetzung einer erfolgreichen Augmentierung in der Akutbehandlung müssen daher vor allem wegen der häufigeren Nebenwirkungen gründlich überdacht werden.

Für die Augmentation von Antidepressiva mit Antipsychotika **bei Non-Respondern** gibt es positive Wirksamkeitsnachweise für *Aripiprazol*, *Olanzapin*, *Quetiapin* und *Risperidon*. Nachdem das Nebenwirkungsrisiko unter allen Substanzen im Vergleich zur Monotherapie eindeutig erhöht ist, sollten diese nur bei klarer Indikation hierfür und unter engmaschigem Monitoring der substanztypischen Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Nachdem randomisierte Langzeitstudien weitgehend fehlen, ist der längerfristige Einsatz über die Akutphase hinaus gründlich abzuwägen. Zu beachten ist auch, dass die in den Studien verwendeten Dosierungen in der Regel deutlich niedriger als bei einer Schizophreniebehandlung üblich waren (z. B. war die maximal untersuchte fixe *Quetiapindosis* 300mg/Tag). Auch in der klinischen Anwendung sind daher grundsätzlich eher niedrige Dosierungen zu empfehlen. Schließlich muss betont werden, dass in Deutschland von allen genannten Substanzen nur *Quetiapin* eine offizielle Indikation als Augmentativum bei Non-Response auf Antidepressiva hat. Die Verwendung aller anderen hier genannten Antipsychotika stellt daher einen „off-label“ Gebrauch dar.

Diese Empfehlungen werden weitgehend durch die **Referenzleitlinie NICE** gestützt, die ebenfalls die Augmentation mit einem Antipsychotikum wie *Aripiprazol*, *Olanzapin*, *Quetiapin* oder *Risperidon* als eine von verschiedenen Behandlungsstrategien (z. B. auch Substanzwechsel, Lithiumaugmentation, Kombination von Antidepressiva) bei initialer inadäquater Response angibt. Gleichzeitig wird die Erforderlichkeit eines Monitorings von Körpergewicht, Lipidstatus und Glukose sowie das Achten auf Nebenwirkungen (z. B. EPS, prolaktinassozierte Nebenwirkungen)

von Risperidon) betont [676]. Auch eine weitere **Referenzleitlinie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSB)** unterstützt diese Empfehlung grundsätzlich, schränkt sie jedoch auf *Quetiapin* und *Aripiprazol* ein [677]. Die Olanzapindaten werden als weniger eindeutig eingeschätzt und bei Risperidon wird hervorgehoben, dass die initiale Wirksamkeit in einer Follow-up-Untersuchung nicht aufrechterhalten werden konnte. Als weiterer Grund wird das erhebliche Nebenwirkungsrisiko beider Substanzen angegeben. Es liegt ein Evidenzgrad I (mehrere Metaanalysen mit verhältnismäßig großen Fallzahlen und weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen) für die Wirksamkeit und Nebenwirkungen der oben genannten vier Substanzen bei Non-Respondern auf Antidepressiva vor. Dieser bezieht sich nur auf die Kurzzeitbehandlung bis etwa 12 Wochen. Aufgrund der diversen Einschränkungen (erhöhtes Nebenwirkungsrisiko etc.) wird eine Empfehlung Grad B gegeben (siehe unten) [676].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-27 Ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium sollte vom erfahrenen Arzt bei Patienten erwogen werden, deren Depression auf Antidepressiva nicht angesprochen hat.	B
3-28 Wenn bei einem Patienten 2-4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden.	KKP
3-29 Patienten, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprechen, sollten unter diesem Regime für mindestens 6 Monate bleiben.	B
3-30 mod 2015 Die Augmentation von Antidepressiva mittels Carbamazepin, Lamotrigin, Pindolol, Valproat, Dopaminagonisten, Psychostimulanzien, Schilddrüsen- oder anderen Hormonen kann nicht als Routineeinsatz bei therapieresistenter Depression empfohlen werden. LoE Ib: RCT [664] und Referenzleitlinie [663]	0
3-31 NEU 2015 Bei Patienten, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Augmentation von Antidepressiva mit den Antipsychotika Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon (jeweils off-label) in verhältnismäßig niedrigen Dosierungen erwogen werden, um depressive Symptome zu reduzieren. LoE Ia: Metaanalysen [673-675]	B

3.5.7.5 Wechsel des Antidepressivums („Switching“)

Beim Wechsel auf ein Antidepressivum einer anderen (oder derselben) Wirkstoffgruppe sollte immer zunächst eine andere Einzelsubstanz verordnet werden. Der Wechsel des Antidepressivums ist die am häufigsten nach Non-Response auf eine Antidepressivatherapie durchgeführte Strategie. Überwiegend wird empfohlen, **beim Wechsel des Antidepressivums auch die Substanzklasse zu wechseln**. Es gibt allerdings nur drei kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit dieses Vorgehens untersuchten [678-680]. In keiner der drei Studien war das Umsetzen der einfachen Fortführung des bislang unwirksamen Antidepressivums signifikant überlegen, auch nicht in einer Metaanalyse dieser Studien [681]. Zwei aktuelle **RCTs** bekräftigen dieses Erkenntnis [682, 683]. In der Studie von Souery et al. [683] war Umsetzen sogar signifikant weniger wirksam als die Fortführung des bislang unwirksamen Antidepressivums.

Nur in **offenen Studien** zeigte sich, dass etwa 50 % der Patienten bei einem Wechsel des Antidepressivums ansprechen [579, 649, 650, 663]. In der vom National Institute of Mental Health (NIMH) geförderten *Star*D-Studie* an 727 ambulanten Patienten, die auf *Citalopram* nicht ansprechen oder dieses nicht vertrugen, konnte nach

Wechsel auf ein anderes Antidepressivum (*Bupropion*, *Venlafaxin*, *Sertralin*) unabhängig von der Wirkstoffgruppe eine Remissionsrate von etwa 25 % erzielt werden [452]. Allerdings muss bei diesen offenen Studien berücksichtigt werden, dass das Eintreten der Remission lediglich durch die verlängerte Behandlungs- oder Beobachtungsdauer erfolgt sein kann. Einen sicheren Beleg anhand einer ausreichenden Zahl methodisch hochwertiger Studien gibt es hierfür jedoch nicht [246].

Desgleichen fehlen systematische klinische Untersuchungen, die die **Effektivität einer Antidepressivaumstellung mit derjenigen der Augmentation vergleichen**, deren Wirksamkeit gut belegt ist (siehe oben) [665]. Der Vorteil des Umsetzens auf ein anderes Antidepressivum besteht darin, dass unter Beibehaltung einer Monotherapie und möglicherweise einer besseren Compliance als bei Verabreichung von zwei Pharmaka auch ein geringeres Risiko von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen erwartet werden kann [515, 665]. Der Nachteil ist, dass nochmals die unter Umständen lange Latenzzeit für das neu gewählte Antidepressivum abgewartet werden muss. Für die in der Praxis sehr häufig angewandte Strategie des Switchings besteht insgesamt erheblicher Forschungsbedarf. Aufgrund der schwachen Evidenzlage sollte von langen Aneinanderreihungen immer neuer Antidepressiva abgesehen werden.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-32 Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen.	B
3-33 Der Wechsel des Antidepressivums ist bei Nichtansprechen nicht die Behandlungsalternative erster Wahl. Jeder Wechsel sollte daher sorgfältig geprüft werden.	B

Die Kombination von *MAO-Hemmern* mit Serotonin-Agonisten wie *SSRI* oder dem *TZA Clomipramin* ist wegen der Gefahr eines **Serotoninsyndroms** kontraindiziert. Bei Umstellung auf *Moclobemid* sind entsprechende Sicherheitsabstände zu beachten (siehe entsprechende Fachinformationen).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-34 mod 2015 Bei der Umstellung von SSRIs, SNRI und Clomipramin auf MAO-Hemmer ist ein ausreichender Sicherheitsabstand von 2 Wochen, bei Fluoxetin von 5 Wochen zu berücksichtigen. Eine Kombination der MAO-Hemmer mit diesen Antidepressiva ist kontraindiziert. LoE: Expertenkonsens	KKP

3.5.7.6 Antidepressiva-Kombination

Die Kombination eines Antidepressivums mit einem zweiten kann bei Patienten sinnvoll sein, deren Depression sich als therapieresistent erweist und die bereit sind, mögliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Besonderes Augenmerk sollte auf die **Erkennung eines Serotoninsyndroms** gelegt werden. **Kontrollierte Studien und aktuelle systematische Übersichtsarbeiten** zeigen, dass sich die zusätzliche Gabe von Mianserin oder Mirtazapin zu SSRI bzw. SSNRI (Venlafaxin) oder TZA positiv die Reduktion depressiver Symptome auswirkt [680, 684-691]. Mianserin sollte wegen des Risikos einer Agranulozytose nur mit Vorsicht zur Kombination mit einem anderen Antidepressivum eingesetzt werden, besonders bei älteren Erwachsenen. Die Wirksamkeit anderer Kombinationen ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Für den therapeutischen Nutzen der Verordnung von mehr als zwei verschiedenen Antidepressiva gibt es keine Evidenz.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-35 mod 2015</p> <p>Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotherapie nicht respondiert hat, kann als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin (unter Berücksichtigung des Agranulozytoserisikos) oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder einem TZA andererseits empfohlen werden. Nur für diese Kombination wurde in mehreren randomisierten und doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer ist als die Monotherapie mit nur einem der Wirkstoff.</p> <p>Expertenkonsens basierend auf Metaanalysen [690, 691] und RCTs [680, 684-691]</p>	<p>KKP</p>

3.5.8 Pharmakotherapie chronischer Depressionen

Die meisten der Wirksamkeitsstudien für Antidepressiva wurden für *akute* depressive Störungen durchgeführt. Das Überschreiten einer maximalen Dauer der aktuellen depressiven Episode („Indexepisode“) ist häufig ein Ausschlusskriterium für die Aufnahme eines Patienten in eine derartige Untersuchung. Dennoch gibt es auch kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit der Pharmakotherapie bei *chronischen* depressiven Störungen.

In einer sorgfältigen **Metaanalyse** zur pharmakologischen Behandlung der *Dysthymie* und der *Double Depression* [692, 693] konnten 15 doppelblinde und placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1 964 Patienten aufgenommen werden. Untersucht wurden u. a. *TZA*, *SSRI* und *MAO-Hemmer*. In 12 der 15 Studien war das **aktive Medikament signifikant stärker antidepressiv wirksam** als Placebo; auch die metaanalytische Gesamtauswertung ergab einen signifikanten Wirkvorteil der aktiven Pharmakotherapie. Signifikante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressiva oder Antidepressivaklassen ließen sich nicht feststellen. Patienten mit *Dysthymien* und *Double Depression* sprachen gleich gut an. In einer weiteren aktuellen **Metaanalyse** [694] zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit von SSRI oder TZA über Placebo. In die Metaanalyse eingeschlossen wurden ganz überwiegend Patienten mit *Dysthymie* und nur wenige mit chronischer Depression.

Auch andere aktuellere Übersichtsarbeiten [695, 696], die neben *Dysthymie* und *Double Depression* auch *chronische mittel- und schwergradige depressive Episoden* einbezogen haben, bestätigten die **Überlegenheit einer Antidepressiva- über eine Placebobehandlung**. In vielen Studien ist die Zahl der untersuchten Patienten jedoch klein. Lediglich für *Sertralin* und *Imipramin* liegen Untersuchungen mit einer Patientenzahl von mehr als 100 pro Behandlungsgruppe vor. In einer großen doppelblinden Studie [96] waren *Sertralin* und *Imipramin* bei 635 Patienten mit chronischer depressiver Episode oder mit *Double Depression* gleich wirksam, *Sertralin* war allerdings besser verträglich.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-36</p> <p>Bei <i>Dysthymie</i> und <i>Double Depression</i> soll eine pharmakologische Behandlung angeboten werden.</p>	<p>A</p>
<p>3-37</p> <p>Bei einer chronischen (mehr als 2 Jahre persistierenden) depressiven Episode sollte eine pharmakologische Behandlung angeboten werden.</p>	<p>B</p>

3.5.9 Einsatz anderer Substanzen

3.5.9.1 Antipsychotika

In einer **Metaanalyse** von Komossa et al. [674] wurde die Monotherapie mit Antipsychotika der zweiten Generation bei unipolarer Depression im Vergleich zu Placebo und im Vergleich zu Antidepressiva untersucht. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Placebo fanden sich Studien für *Olanzapin* und *Quetiapin*. Für *Olanzapin* fand sich insgesamt kein Wirksamkeitsnachweis bei gleichzeitig erhöhten Nebenwirkungen. *Quetiapin* war mit einer signifikant besseren Wirksamkeit als Placebo assoziiert (z. B. Anzahl an Teilnehmern ohne Remission, 3 RCT mit 1.337 Teilnehmern, Odds Ratio 0.65, 95% CI 0.49-0.86). Allerdings kam es auch zu mehr Nebenwirkungen wie

EPS, Gewichtszunahme und Sedierung. Im Vergleich zu Antidepressiva fand sich in einer relativ großen Studie (n=277) kein signifikanter Unterschied zwischen *Amisulprid* und *Paroxetin* bei therapieresistenter Depression. *Olanzapin* (5 Studien) und *Quetiapin* (4 Studien) waren **nicht wirksamer als Antidepressiva**, bei gleichzeitig erhöhten Nebenwirkungsraten. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in den Monotherapiestudien nur eine signifikante Überlegenheit von *Quetiapin* gegenüber Placebo zeigen ließ, dass alle untersuchten Antipsychotika der zweiten Generation aber mit mehr Nebenwirkungen als Placebo oder Antidepressiva assoziiert waren. **Kein Antipsychotikum der zweiten Generation ist aktuell als Monotherapie bei unipolarer Depression zu empfehlen und keines hat eine offizielle Zulassung für diese Indikation.** Ein Wirksamkeitsnachweis im Vergleich zu Placebo liegt nur für *Quetiapin* vor, welches im Direktvergleich Antidepressiva aber nicht überlegen war und gleichzeitig mehr Nebenwirkungen verursachte.

3.5.9.2 Benzodiazepine

Benzodiazepine haben praktisch **keine antidepressive Wirkung** und sind für die Behandlung der Depression nicht zugelassen. Eine Zusatzmedikation erfolgt oft in der Absicht, die Wirklatenz von Antidepressiva bei Vorhandensein von Angst, Unruhe oder Schlaflosigkeit zu überbrücken. Die klinische Relevanz von Ergebnissen aus Vergleichsstudien, die über günstige Wirkungen einer Kombination von Benzodiazepinen mit Antidepressiva gegenüber einer Antidepressivamonotherapie mit geringeren Abbruchraten und einem zumindest kurzfristig (bis zu vier Wochen) besseren Ansprechen auf die Pharmakotherapie berichten, wird widersprüchlich bewertet [246, 697]. Die Indikation von Benzodiazepinen muss letztlich im Individualfall geprüft und hinsichtlich möglicher Risiken (z. B. Sedierung, psychomotorische und kognitive Beeinträchtigung, Komedikation, Abhängigkeitspotential) diskutiert werden, die Anwendung sollte aber nur kurzfristig erfolgen (unter vier Wochen) [246, 663].

3.5.10 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

3.5.10.1 Ältere Patienten

Die **Wirksamkeit von Antidepressiva** ist auch für ältere Patienten belegt. **Wirksamkeitsunterschiede** zwischen den beiden großen Antidepressivagruppen *TZA* und *SSRI*, aber auch zu anderen und neueren Antidepressiva (z. B. Moclobemid, Venlafaxin, Mirtazapin) wurden bislang **nicht nachgewiesen** [471, 472, 485, 563, 663, 698-700]. In mehreren **Metaanalysen** zeigte sich eine signifikant größere Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo für ältere Patienten [701-703], keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit konnten zwischen *SSRI* und *TZA* nachgewiesen werden [701, 702]. Auch zwischen *Citalopram* und anderen Antidepressiva konnten in einer **Metaanalyse** von Seitz et al. (2010) keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit nachgewiesen werden [704]. In einer weiteren **Metaanalyse** von Thorlund et al. [705] waren Sertralin, Paroxetin und Duloxetin bei älteren Patienten wirksamer als Placebo in der Erzielung einer Partialresponse (mindestens 50% Reduktion des Ausgangsscores), nicht hingegen Citalopram, Venlafaxin, Fluoxetin und Escitalopram. In einer **systematischen Übersichtsarbeit** von Boyce et al. konnte die Wirksamkeit speziell für Pflegeheimbewohner jedoch nicht nachgewiesen werden [706]. In aktuellen randomisiert-kontrollierten Studien wurde zudem eine signifikant größere Wirksamkeit von *Agomelatin* [707] und *Duloxetin* [708, 709] gegenüber Placebo bei Patienten über 65 Jahren nachgewiesen.

Bei ähnlicher Wirksamkeit orientiert sich die Substanzauswahl daher am Neben- und Wechselwirkungspotential. Dabei erfordern ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und die häufige Multimedikation bei älteren Menschen besondere Aufmerksamkeit (siehe auch Anhang 2: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring" - detaillierte Kenntnisse für die Pharmakotherapie der Depression [710, 711]). Eine konsequente Behandlung ist aber gerade bei älteren Menschen nötig, da nicht nur die Risiken der Behandlung, sondern auch die der Nichtbehandlung erhöht sind. Eine fachärztliche Mitbetreuung dürfte in vielen Fällen empfehlenswert sein.

Bei der Analyse der Ergebnisse klinischer Studien finden sich in einigen Arbeiten keine Unterschiede hinsichtlich der globalen Verträglichkeit von *TZA* und *SSRI* bei älteren Menschen, in anderen wird über eine **insgesamt bessere Verträglichkeit von SSRI** berichtet [471, 472, 563, 593, 710, 712-714].

Hinweise auf eine **geringere Wirksamkeit von Antidepressiva im höheren Alter** liefert eine **Metaanalyse** von Tedeschini et al. [715]. Die Autoren fanden eine geringere Wirksamkeit von Antidepressiva in Studien, in denen Patienten über 65 Jahre behandelt wurden, im Vergleich zu Studien, in denen Patienten über 55 Jahre behandelt wurden. Als mögliche Erklärungen für diese Unterschiede wurden neben geringeren Dosierungen in den älteren Stichproben auf die möglicherweise längeren notwendigen Behandlungszeiten diskutiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine **Metaanalyse** von Gibbons et al. [454], basierend auf individuellen Patientendaten aus vier

Studien, in denen die Wirksamkeit von *Fluoxetin* gegenüber Placebo bei geriatrischen Patienten untersucht wurde (das Durchschnittsalter lag in den Studien zwischen 67,7 und 83,7 Jahren). Dabei zeigte sich eine signifikant größere Symptomreduktion zugunsten von *Fluoxetin* gegenüber Placebo, allerdings konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei Remissions- oder Responderaten identifiziert werden. Die Reduktion der depressiven Symptomatik fiel mit durchschnittlich 8,9 Punkten auf der Hamilton-Skala jedoch deutlich geringer aus als in vergleichbareren Studien, in denen jüngere Patienten behandelt wurden.

Entscheidend für die Wirkstoffauswahl, insbesondere beim älteren Menschen, ist somit die **individuelle Eignung des Nebenwirkungsprofils**. In einer umfassenden Kohortenstudie (n=60 746) wurde insgesamt ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedener unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Antidepressiva-Behandlung identifiziert [716]. Dies gilt vor allem für die Behandlung der oft kardial und hirnganisch vorgeschädigten Patienten mit *TZA*, die nachteilige **kardiovaskuläre Wirkungen** (orthostatische Hypotonie) [717-719] oder **Erregungsleitungsstörungen** [476, 477, 720, 721] aufweisen können. Von Bedeutung sind im höheren Alter weiterhin **anticholinerge Nebenwirkungen** der *TZA* (ausgeprägt insbesondere bei *Amitriptylin*, *Clomipramin*, *Doxepin*, *Imipramin*, *Maprotilin*) wie Harnverhalt bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, Verwirrheitszustände, Delir und kognitive Beeinträchtigungen [722] (Cave: Kombination von *TZA* mit anderen anticholinerg wirkenden Substanzen wie z. B. *Antihistaminika*, *niederpotenten Antipsychotika*). *Nortriptylin* scheint aufgrund seiner selteneren orthostatischen Reaktionen bei älteren Menschen besser verträglich als andere *TZA* zu sein [663, 713, 714]. Ergebnisse klinischer Studien zum direkten Vergleich von *TZA* und *SSRI* bei älteren Patienten mit Herz-Kreislauf-krankungen sind rar. Die vorliegenden Daten zu älteren Patienten mit Depression und chronisch ischämischer Herzerkrankung weisen beim Vergleich von *Nortriptylin* mit *Paroxetin*, wie auch anhand der pharmakodynamischen Eigenschaften erklärbar, auf eine **bessere kardiovaskuläre Verträglichkeit** des *SSRI* hin [713, 714, 721]. Die anticholinerge Potenz von *Nortriptylin* ist nach einer Doppelblindstudie bei älteren Patienten mit Depression fünfmal höher als diejenige von *Paroxetin* [723]. Andererseits sind auch die spezifischen Nebenwirkungen der *SSRI* wie z. B. Hyponatriämie (siehe Abschnitt 3.4.4.1 „Verträglichkeit“) und das Interaktionspotential (Cave: Multimedikation im Alter!) einiger *SSRI* zu beachten.

Neurotoxische Reaktionen unter *Lithiumsalzen* sind häufiger bei älteren Patienten und insbesondere in Kombination mit anderen Psychopharmaka (*klassische* und *atypische Antipsychotika*) beschrieben worden [724, 725]. Vor allem aufgrund pharmakokinetischer Veränderungen (Nierenfunktion, Verringerung des Körperwassers, Kommedikation mit Diuretika, kardiale Erkrankungen usw.) ist *Lithium* im Alter mit noch größerer Sorgfalt einzusetzen. Generell wird empfohlen, im unteren Bereich prophylaktischen bzw. therapeutischen Fensters einzustellen, d.h. um 0,6 mmol/l. Es gibt keine Untersuchung, die eine Wirksamkeit von Spiegeln unter dem für alle Altersgruppen empfohlenen belegt [726].

Hinsichtlich des bei älteren Menschen auch durch Psychopharmaka erhöhten und wegen der Gefahr von Schenkelhalsfrakturen besonders gefährlichen **Sturzrisikos** scheint kein Unterschied zwischen *TZA* und *SSRI* zu bestehen [727-732].

Die Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur **antidepressiven Behandlung bei körperlichen Begleiterkrankungen älterer Patienten** (z. B. KHK, Diabetes mellitus, Demenz, Parkinson'sche Erkrankung) sind unzureichend [733]. Für viele ältere, besonders in ambulanter Behandlung befindliche Patienten, werden oft in Abhängigkeit von Komorbidität und Kommedikation Antidepressiva mit einem geeigneten Nebenwirkungsprofil, wie z. B. *SSRI*, *Moclobemid* oder bestimmte neuere Substanzen zu bevorzugen sein. Bei der Verschreibung von Antidepressiva vom Typ der *TZA*, aber auch bei neueren Antidepressiva (kardiovaskuläre Reaktionen unter *SSRI*, siehe oben) sind Nebenwirkungen sorgfältig zu beobachten ([607, 608, 700, 734]; vgl. Tabelle im Anhang 6- Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei alten Menschen und Anhang 4: Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen).

In einem **systematischen Review** von Cooper et al. wurde für ältere Patienten nach Nicht-Ansprechen auf einen antidepressiven Behandlungsversuch insbesondere die Wirksamkeit einer Lithium-Augmentation berichtet [735].

In **zwei Metaanalysen** von Kok et al. und Wilkinson et al. konnte zudem die Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo für die *Rezidivprophylaxe* bei älteren Patienten belegt werden [736, 737].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-38 mod 2015</p> <p>Ältere Patienten können in gleicher Weise behandelt werden wie Jüngere. Im Vergleich zu jüngeren Patienten sollte das Nebenwirkungsprofil bzw. die Verträglichkeit noch stärker beachtet werden. Wenn ältere Patienten mit TZA behandelt werden, sollte in einer erniedrigten Anfangsdosis begonnen werden.</p> <p>LoE Ib: Metaanalysen [701-703, 705, 706, 715]</p>	<p>0</p>

3.5.10.2 Wahnhafte Depression

Eine wichtige klinische Frage ist es, ob Patienten mit wahnhafter Depression eine **Kombinationsbehandlung aus Antidepressiva und Antipsychotika** erhalten sollten. Eine **Metaanalyse** schloss 12 randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 929 Teilnehmern über die Wirksamkeit von Antipsychotika bei psychotischer Depression ein [738]. Die Kombination von Antipsychotika und Antidepressiva bei psychotischer Depression war wirksamer als eine Monotherapie mit Antidepressiva (3 RCT, relatives Risiko (RR) 1.49, 95% Konfidenzintervall (CI) 1.12 – 1.98) und wirksamer als eine Monotherapie mit Antipsychotika (4 RCT, RR 1.83, 95% CI 1.40 – 2.38). Nebenwirkungen wurden bis auf allgemeine Dropout-Raten nicht untersucht. Die meisten Studien waren sehr klein. Bei den Medikamenten handelte es sich um verschiedene Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation, auch die Antidepressivagruppe war heterogen. Daher lässt sich keine valide Aussage darüber machen, welche spezielle Kombination erfolgsversprechend ist. Die Autoren heben die eingeschränkte Datenlage und die Notwendigkeit weiterer Studien hervor. Ähnliche Ergebnisse zeigte die **Metaanalyse** von Farahani und Correll [739], die weitgehend auf denselben Studien basierte.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>3-39 mod 2015</p> <p>Bei Patienten mit wahnhafter Depression sollte eine Kombination aus Antidepressiva und Antipsychotika erwogen werden. Welche konkreten Kombinationen besonders erfolgsversprechend sind, lässt sich aufgrund der aktuellen Studienlage noch nicht beantworten.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [738, 739]</p>	<p>B</p>

3.6 Psychotherapie

3.6.1 Einleitung

Psychotherapie stellt sich (auch) in der Depressionsbehandlung vielgestaltig dar und bedarf daher einer präzisierenden wissenschaftlichen Definition. Eine weithin anerkannte Definition stammt von Strotzka (1975) [740]. Diese liegt auch der *Definition des Wissenschaftlichen Beirates Psychotherapie* (nach § 11 des Psychotherapeutengesetzes) zugrunde:

Psychotherapie ist die Behandlung auf der Basis einer Einwirkung mit überwiegend psychologischen Mitteln. Die Definition *wissenschaftlicher Psychotherapie* fordert eine Reihe von weiteren Bedingungen, z. B. das Anstreben einer positiven Beeinflussung von Störungs- und Leidenszuständen in Richtung auf ein nach Möglichkeit gemeinsam erarbeitetes Ziel (z. B. Symptomminderung) sowie einen geplanten und kontrollierten Behandlungsprozess, der über lehrbare Techniken beschrieben werden kann und sich auf eine Theorie normalen und pathologischen Verhaltens bezieht.

In der Behandlung depressiver Erkrankungen hat sich Psychotherapie heute in großem Umfang mittels unterschiedlicher Verfahren etabliert, sowohl im ambulanten, teilstationären und stationären Bereich. Eine große Zahl von Studien belegt die **psychotherapeutische Behandlung depressiver Störungen als generell wirksam**, wobei jedoch die Effektivität mit Schweregrad, Chronizität und Symptomausgestaltung der Depression variiert. In einem allgemeinen systematischen Review zu einer großen Anzahl von Therapiestudien fassten Roth und Fona-gy (1996) [741] die Evidenz für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen bei den bedeutsamsten psychischen Störungen, einschließlich depressiver Störungen, zusammen (vgl. Hinweise zu methodenkritischen Aspekten im Leitlinienreportreport Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen)

In spezifischen Reviews wurden psychotherapeutische Behandlungsverfahren, die speziell auf die Therapie der Depression abgestimmt sind (z. B. *kognitive Verhaltenstherapie* oder *Interpersonelle Psychotherapie* bzw. *psychodynamische Psychotherapie*), als **gleich wirksam wie Antidepressiva** beschrieben. Die Studien zur alleinigen Behandlung mit Psychotherapie wurden vorwiegend im ambulanten Rahmen bei nicht psychotischen und nicht suizidalen Patienten durchgeführt [742-744].

3.6.1.1 Gemeinsame Wirkfaktoren von Psychotherapie

In der Psychotherapieforschung wird inzwischen davon ausgegangen, dass neben verfahrensspezifischen Wirkfaktoren auch „unspezifische“ Faktoren („common factors“) zur Erklärung von Therapieerfolgen beitragen. Die unterschiedlichen psychotherapeutischen Verfahren verbinden gemeinsame (Wirk-) Merkmale (vgl. [745]). Zu diesen zählt die **besondere Qualität und systematische Gestaltung der therapeutischen Beziehung**. Dies beinhaltet, eine akzeptierende, offene und aktiv zuhörende und mitfühlende Arbeitsbeziehung zu etablieren, die dazu beiträgt, Gefühle von Wertlosigkeit und Demoralisierung seitens der Patienten zu lindern sowie soziale Unterstützung zu gewähren. Die Qualität der therapeutischen Beziehung bzw. des Arbeitsbündnisses von Patient und Therapeut trägt signifikant zur Erklärung positiver Therapieeffekte bei und wird als einer der wichtigsten Behandlungsfaktoren betrachtet [746-748].

Der zentrale Befund eines **systematischen Reviews** der Health Technology Assessment Group [749] war, dass der Effekt von Psychotherapie zu einem beträchtlichen Teil auf nicht für das jeweilige Psychotherapieverfahren spezifische Faktoren – wie z. B. die therapeutische Beziehung – zurückzuführen war. Darüber hinaus fanden sich **zwischen störungsspezifischen Therapieverfahren keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede** (vgl. auch [750]).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-40 Grundlage jeder psychotherapeutischen Intervention sollte die Entwicklung und die Aufrechterhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung sein, deren Qualität in der Regel zum Behandlungserfolg beiträgt.	B

Neben der therapeutischen Beziehung, die der am besten abgesicherte allgemeine Wirkfaktor von Psychotherapie ist (vgl. [751, 752]), werden noch weitere Faktoren empirisch gestützt, die die Wirksamkeit und Wirkung psychotherapeutischer Interventionen erklären [751, 753-760]:

Wirkfaktor Ressourcenaktivierung: Individuelle Merkmale und Eigenschaften, die Patienten in die Therapie einbringen, werden als positive Ressourcen für das therapeutische Vorgehen genutzt. Psychotherapie nutzt also zur Problembewältigung vorhandene motivationale Bereitschaften und Fähigkeiten der Patienten.

Wirkfaktor Problemaktualisierung: Schwierigkeiten, die in der Therapie verändert werden sollen, werden durch psychotherapeutische Interventionen dem Patienten unmittelbar erfahrbar gemacht. Z. B. werden reale Situationen aufgesucht oder hergestellt (Verhaltenstherapie), Personen in die Therapie einbezogen, die an den Problemen beteiligt sind (u. a. Familien-, Paartherapie) oder die therapeutische Beziehung und die in ihr auftretenden Konflikte und Gefühle genutzt (psychodynamische/psychoanalytische Therapie).

Wirkfaktor Problembewältigung: Patienten werden im Rahmen von Psychotherapie mit bewährten problem-spezifischen Maßnahmen oder konfliktorientierten Beziehungsangeboten aktiv handelnd oder emotional verstehend darin unterstützt, positive Bewältigungserfahrungen im Umgang mit ihren Problemen im Sinne einer korrigierenden emotionalen Erfahrung zu machen.

Wirkfaktor motivationale Klärung: Therapien fördern mit geeigneten Maßnahmen das Ziel, dass Patienten Einsichten in ihr konflikthafte Erleben und Verhalten gewinnen (z. B. Förderung von Introspektion und Selbstreflexionsfähigkeit, Konfrontation mit und Deutung von Abwehrmechanismen, Hinweis auf und Veränderung von dysfunktionellen Kognitionen und Beziehungsmustern).

3.6.1.2 Weitere Einflussfaktoren in der Psychotherapie

Studien belegen, dass manche depressive Patienten innerhalb einer Therapie rascher Fortschritte machen als andere [741, 761]. Diese Wirkungs- und Wirksamkeitsunterschiede gehen u. a. darauf zurück, dass sich depressive Patienten erheblich hinsichtlich ihrer *Persönlichkeit*, ihrer *prämorbid* Belastungen und *Lebensgeschichten* (z. B. sexueller Missbrauch, Traumatisierung, Verlusterlebnisse), ihrer *kulturellen Hintergründe*, ihrer *Fähigkeit und Bereitschaft zur selbstreflexiven Auseinandersetzung mit innerpsychischen Vorgängen und deren lebensgeschichtlichem Hintergrund* („psychological mindedness“), ihren *psychosozialen Kompetenzen* und ihren *gegenwärtigen sozialen und beziehungsbezogenen Problemen* unterscheiden [762]. Andere Studien zeigten, dass Patienten, die *perfektionistisch* denken [763], *feindselig dominant* [764] oder in hohem Maße *selbstkritisch* sind [765], von Psychotherapien mit studienbedingt begrenzter Dauer weniger gut profitieren.

Ohne ein spezifisches therapeutisches Eingehen auf diese (teils komorbide) Belastungsfaktoren oder Besonderheiten der Persönlichkeit oder der Verarbeitungsmechanismen besteht die Gefahr, dass Patienten sich nicht hinreichend verstanden fühlen und sie die Therapie unter Umständen auch abbrechen bzw. geringere Wirksamkeitsgrade erzielt werden.

Bedeutsam sind auf Seiten der Patienten auch ihre *subjektiven Krankheitsvorstellungen* und die für sie daraus folgenden *Behandlungserwartungen*. Das vom Therapeuten unterbreitete Behandlungsangebot muss hiermit in gewisser Passung stehen, damit eine tragfähige therapeutische Beziehung zustande kommen kann [267, 751, 766-768]. Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer differenzieller Effektforschung, um systematische Hinweise auf patientenseitige Einflussfaktoren zu finden.

Ein weiterer gemeinsamer Einflussfaktor der verschiedenen Psychotherapieansätze ist die **Therapeutenvariable**. Therapeuten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Persönlichkeit, ihrer Werte und ihrer Auffassungen etwa darüber, wie depressive Störungen entstehen und behandelt werden können (Störungs- und Veränderungswissen), und diese Faktoren können das Behandlungsergebnis beeinflussen [769].

Außerdem gibt es verschiedene **Angebots- und Settingformen** von Psychotherapie, z. B. *ambulant* oder *stationär*, im *Einzelsetting*, als *Paar-*, *Familien-* oder *Gruppentherapie*. Unabhängig von der therapeutischen Schule bedarf die Evaluation des Settingeffekts der besonderen Betrachtung, z. B. auch im Unterschied der Wirkung einer individuellen kognitiven Therapie zu einer kognitiv orientierten Gruppentherapie. Systematisch beforscht sind diese Wirkungsunterschiede jedoch nicht [246].

Auch **Variationen im Störungsbild** haben Auswirkungen auf den Therapieeffekt. Die symptomorientierte Diagnostik unterscheidet zwischen *Formen der Depression* (z. B. mit vs. ohne psychotische Merkmale), der *Schwere* (leicht, mittelgradig und schwer), der *Chronifizierung* und der *Behandlungsresistenz*. Darüber hinaus weisen depressive Patienten häufig **komorbide Störungen** wie *soziale Phobien*, *Panikstörungen* und verschiedene *Persönlichkeitsstörungen* auf [770], die den Therapieeffekt gleichfalls beeinflussen. Vorbestehende Erkrankungen, wie soziale Angststörungen, somatoforme Störungen, Substanzmissbrauch usw., erhöhen schließlich die Vulnerabilität für eine Depression und beeinflussen das Inanspruchnahmeverhalten therapeutischer Angebote, die therapeutische Beziehung und die Therapiedauer.

3.6.1.3 Nebenwirkungen in der Psychotherapie

Nebenwirkungen psychotherapeutischer Behandlungen wurden bislang kaum beachtet und es mangelt an systematischen Forschungsergebnissen in diesem Bereich [771, 772]. Einzelne Studien, in denen Patienten mit unterschiedlichen psychischen Störungen behandelt wurden, belegen, dass auch bei Psychotherapie Nebenwirkungen auftreten. Auf der Symptomebene wird eine Verschlechterung bei von etwa 5-10 % der behandelten Patienten angenommen [773-775].

Insbesondere in der Psychotherapie können Nebenwirkungen allerdings als ein multidimensionales Konstrukt verstanden werden, das neben der Symptomebene auch weitere Funktions- und Lebensbereiche eines Patienten tangieren kann [771, 776]. In wenigen Studien konnten unter anderem die Bereiche *Partnerschaft* (z. B. Eifersucht des Partners auf die therapeutische Beziehung [777, 778]), *Arbeitsplatz, Freunde oder Familie* (z. B. erhöhtes Konfliktpotenzial nach Förderung der Abgrenzungsfähigkeit [772, 778]), *Therapeut-Patient-Beziehung* (z. B. Abhängigkeit vom Therapeuten als Lebensberater [779]) und *Stigmatisierung* (z. B. Schwierigkeiten beim Abschluss von Versicherungen [778]) identifiziert werden, in denen Nebenwirkungen auftreten können.

In der aktuellen Literatur existiert bislang **keine einheitliche Definition einer Nebenwirkung in der Psychotherapie**. Verschiedene Konzepte wie **unethisches Therapeutenverhalten, Therapierisiko, therapeutischer Misserfolg, Schäden, Kunstfehler** oder **Nebenwirkungen** werden zum Teil synonym verwendet. Als Nebenwirkung einer Psychotherapie sollten allerdings analog zur Definition in der Pharmakotherapie nur solche unerwünschten Ereignisse adressiert werden, die auf eine korrekt durchgeführte Psychotherapie zurückführbar sind [780]. Davon sind unerwünschte Effekte, die durch eine inkorrekt durchgeführte Psychotherapie hervorgerufen wurden (z. B. unethisches Therapeutenverhalten, Kunstfehler), abzugrenzen.

3.6.2 Ziele und Vorgehen psychotherapeutischer Ansätze

3.6.2.1 Psychiatrisch-psychotherapeutische Basisbehandlung

In der ambulanten Behandlung ist innerhalb des Gesamtbehandlungsplanes das psychiatrisch-psychotherapeutische Gesprächsangebot bzw. die psychosomatische Grundversorgung von den methodisch umschriebenen Psychotherapieverfahren abzugrenzen.

Aus Sicht des Patienten ist es von vorrangiger Bedeutung, **sich von Beginn an verstanden zu fühlen und ausreichend mitteilen zu können**. Dies schließt die patientenseitige Artikulierung seines Verständnisses der Ursachen und Hintergründe der Erkrankung ein. Dazu kommen die realistische Einordnung „seiner“ Depression in die aktuelle Lebenssituation und ggf. auch der Lebensgeschichte, die Bearbeitung der durch die Krankheit selbst geprägten Konzepte von Erkrankung, der eigenen Persönlichkeit und subjektiv wahrgenommener Schuld. Für diese, sich bereits im Erstgespräch stellenden psychotherapeutischen Aufgaben sind starre Zeit- und Settingvorgaben nicht formuliert; ihre optimale Bewältigung hängt aber entscheidend ab von der Zeit und Intensität der Zuwendung wie auch der Erfahrung des Behandelnden. Darüber hinaus kann die Dauer einer therapeutischen Beziehung zu einem eigenständigen hochwirksamen Moment in der Depressionsbehandlung werden. Insbesondere bei rezidivierenden Depressionen kann die bei Bedarf aktivierbare therapeutische Beziehung auch bei ggf. nur kurzfristiger Intervention die entscheidende Hilfe für Betroffene darstellen. Zusammengefasst beinhaltet die *psychotherapeutische Basisbehandlung depressiver Störungen* folgende Aspekte:

- Aktives flexibles und stützendes Vorgehen, Vermittlung von Ermutigung und Hoffnung;
- Empathische Kontaktaufnahme, Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung;
- Exploration des subjektiven Krankheitsmodelles, Klärung aktueller Motivationen und der Therapieerwartungen des Patienten;
- Vermittlung eines Verständnisses der Symptome, ihrer Behandelbarkeit und ihrer Prognose, Vermittlung eines „biopsychosozialen Krankheitsmodelles“ zur Entlastung des Patienten von Schuldgefühlen, Selbstvorwürfen und Versagensgefühlen;
- Klärung aktueller äußerer Problemsituationen, Entlastung von zurzeit überfordernden Pflichten und Ansprüchen am Arbeitsplatz und in der familiären Situation;
- Verhinderung depressionsbedingter Wünsche nach überstürzter Veränderung der Lebenssituation, Unterstützung beim Formulieren und Erreichen konkreter, erreichbarer Ziele zum Wiedergewinnen von Erfolgserlebnissen (positive Verstärker);
- Vermittlung von Einsicht in die individuelle Notwendigkeit adäquater Therapien (z. B. Antidepressiva, Richtlinien-Psychotherapie);

- Einbezug von Angehörigen, Stärken der Ressourcen;
- Ansprechen von Suizidgedanken und -impulsen, Erarbeitung eines Krisenmanagements.

3.6.2.2 Spezifische Psychotherapie

Als psychotherapeutische Verfahren, die durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) finanziert sind (so genannte „Richtlinienverfahren“), stehen in Deutschland für die **ambulante Behandlung** von Patienten mit depressiven Erkrankungen **Verhaltenstherapie** (Kapitel 3.5.2.3 „Kognitive Verhaltenstherapie“) und **tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie**; Kapitel 3.5.2.4 „Psychodynamische Psychotherapien“) zur Verfügung. Andere Verfahren, wie die **Systemische Therapie** (Kapitel 3.5.2.5), die **Interpersonelle Psychotherapie (IPT)** (Kapitel 3.5.2.6 „Interpersonelle Psychotherapie“) oder die **Gesprächspsychotherapie (GPT)** (Kapitel 3.5.2.7 „Gesprächspsychotherapie“), sind im Rahmen der ambulanten GKV-Versorgung nicht erstattungsfähig. Sämtliche Konzepte der Richtlinienpsychotherapie implizieren eine umfassende Behandlung, die sowohl die Symptombeseitigung, die Stabilisierung der Verbesserungen sowie die Rezidivprophylaxe beinhaltet.

Im **stationären Bereich** kommen unterschiedliche Psychotherapieverfahren zum Einsatz: *verhaltenstherapeutische, gesprächstherapeutische, psychodynamische, modifiziert analytische und systemische (familien-) therapeutische Verfahren* sowie die *Interpersonelle Psychotherapie*. Diese werden durch weitere psychotherapeutisch mitgeprägte Behandlungsverfahren, wie z. B. *Psychoedukation, Ergotherapie, Angehörigengruppen, Künstlerische Therapien* oder *Entspannungstechniken* und *körper- und bewegungsbezogene Therapien* ergänzt.

3.6.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Unter **Kognitiver Verhaltenstherapie** werden verschiedene *kognitive* und *behaviorale Therapieansätze* zusammengefasst, die insbesondere auf die Entwicklungsarbeiten der Arbeitsgruppen um Beck ([781]; siehe [782], für eine aktuelle Darstellung) und Lewinsohn [783] zurückgehen [17]. Sowohl kognitive als auch behaviorale Elemente werden in der Praxis üblicherweise kombiniert.

Die **Verhaltenstherapie** depressiver Erkrankungen beruht in Anlehnung an De Jong-Meyer et al. (2007) auf der *Verstärkerverlusttheorie* [205] und der *Theorie der gelernten Hilflosigkeit* [190]. Diese Ansätze gehen von der Annahme aus, dass ein *Mangel an positiver Verstärkung* („Belohnung“) sowie *gelernte Hilflosigkeit* (d. h. das Erleben der „Nichtkontrollierbarkeit“ einer belastenden Situation) und andere *depressionsfördernde Verhaltensmuster* zentrale Faktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer depressiven Störung sind. Der Antriebsmangel und die traurige Stimmungslage von depressiven Menschen beruhen oft auf einer Reihe negativer Lebenserfahrungen (wie Verlust von nahe stehenden Personen, Krankheit, Arbeitslosigkeit, sozialer Isolierung) und dem damit verbundenen Verlust an positiver Verstärkung. Häufig spielen im Zusammenhang mit einer depressiven Erkrankung auch Defizite bei sozialen Fähigkeiten, Konfliktbewältigung und Problemlösevermögen eine Rolle [56].

Entsprechend zielt die Verhaltenstherapie darauf ab, über eine individuelle Problemanalyse und die daraus abgeleiteten therapeutischen Interventionen das *Problemverhalten des depressiven Patienten korrigierend zu verändern* und ein *verbessertes Problemlöserepertoire zu entwickeln*. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Förderung von Erfolgserlebnissen und Veränderung der Stimmung durch vermehrte positive Aktivitäten. Außerdem werden *Entspannungstechniken* vermittelt, um den Patienten zu helfen, mit Symptomen wie Schlaflosigkeit, Stress oder Angst umzugehen. Im späteren Therapieverlauf werden *Problemlösestrategien* und *soziale Fertigkeiten* eingeübt, um das Selbstwertgefühl der Patienten zu festigen und die Beziehungsfähigkeit zu verbessern [83, 181, 781, 784].

Die **Kognitive Therapie** wurde nach Darstellung von De Jong-Meyer et al. (2007) [56] von Beck spezifisch für die Behandlung von depressiven Erkrankungen entwickelt [781]. Sie geht davon aus, dass depressiven Erkrankungen eine kognitive Störung zugrunde liegt. Das Denken Depressiver bezüglich des *Selbst*, der *Umwelt* und der *Zukunft* („kognitive Triade“) ist durch automatische, sich wiederholende negative Gedankenketten (negative Schemata) bestimmt, die in belastenden Situationen aktiviert und verstärkt werden [785]. Diese „*kognitiven Verzerrungen*“ sind einseitig, übertrieben negativ, selektiv und willkürlich. Ausgelöst werden sie durch Verlusterlebnisse, traumatisierende Ereignisse, Erfahrungen der Nichtkontrollierbarkeit und andere Belastungen im Verlauf der lebensgeschichtlichen Entwicklungen eines Patienten. Da die kognitiven Prozesse durch verfestigte, negative, generalisierte Überzeugungssysteme gesteuert werden, sind sie sehr beharrlich und andauernd [181].

Die kognitive Depressionstherapie zielt auf die Linderung depressiver Symptome durch Veränderung der dysfunktionalen Einstellungen und Denkschemata ab. Der Patient wird angeleitet, seine auf Selbstabwertung beruhenden Selbstkonzepte, Überzeugungen und Gedankenketten sowie deren Verhaltenskonsequenzen zu erkennen, sie

auf ihre Angemessenheit hin zu überprüfen und alternative Denk- und Verhaltensmuster auszuprobieren [784, 786].

Das **Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy (CBASP)** ist ein Psychotherapieverfahren, das spezifisch zur *Behandlung chronischer Depressionen* entwickelt wurde. Der Ansatz vereint *kognitive, behaviorale, interpersonelle* und *psychodynamische Strategien*. Entsprechend McCulloughs [787-789] Annahme, dass chronisch depressive Patienten für Konsequenzen und Feedbacks ihrer Umgebung nicht erreichbar sind, weil ihre Wahrnehmung von der Umwelt entkoppelt ist, zielen die eingesetzten Techniken in erster Linie auf *interpersonelle Beziehungserfahrungen* ab. Zu den Haupttechniken gehört die *Situationsanalyse*, anhand derer der Patient eine kausale Beziehung zwischen seinen Verhaltens- und Denkmustern und den jeweiligen Konsequenzen herstellen soll. Mithilfe der interpersonellen Techniken soll der Patient zwischen seinen *dysfunktionalen Beziehungsmustern*, wie er sie mit signifikanten (früheren) Bezugspersonen erfahren hat, und dem Verhalten des Therapeuten oder anderer Personen unter Nutzung von Übertragungs- und Gegenübertragungsphänomenen unterscheiden und dadurch Hinweise zu deren Veränderung erhalten. Der *Aufbau von Verhaltensfertigkeiten* und *neuen emotionalen Erfahrungen* stellt einen weiteren wichtigen Teil der Therapie dar.

Im Rahmen der Weiterentwicklung der Kognitiven Verhaltenstherapie wurde in den vergangenen fünfzehn Jahren die Methoden der **Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT)** und der **Achtsamkeitsbasierten Kognitiven Therapie** entwickelt und deren Wirksamkeit unter anderem bei Patienten mit depressiven Störungen untersucht. Ziel der **Akzeptanz- und Commitmenttherapie** ist es, die Beziehung zwischen dem Erleben von Symptomen und unerwünschten Gedanken bzw. Gefühlen zu verändern, so dass die Symptome nicht länger vermieden werden müssen und sich zu vorübergehenden unangenehmen psychologischen Ereignissen verwandeln [790-792]. Behandelt werden nicht spezifische Symptome einzelner psychischer Störungen, sondern es werden Fertigkeiten vermittelt, um mit der Symptomatik besser umzugehen. Dabei sollen insbesondere die eigene Verhaltensflexibilität und ein wertorientiertes Handeln im Alltag gefördert werden. Klienten werden ermutigt, psychologische Flexibilität anhand von sechs Kernprinzipien zu entwickeln:

- Kognitive Defusion: Erleben von Gedanken, Bildern, Emotionen und Erinnerungen als das erleben, was sie sind, nicht als das, was sie zu sein vorgeben;
- Akzeptanz: das Kommen und Gehen dieser erlauben anstatt sie zu bekämpfen;
- Achtsamkeit und Zuwendung zum Hier und Jetzt;
- Selbst als Kontext: Erreichen eines Verständnisses vom wandelbaren Selbst;
- Persönliche Werte: Herausfinden, was für das wirkliche Selbst am wichtigsten ist;
- Commitment: Ziele in Übereinstimmung mit den eigenen Werten setzen und diese verantwortungsvoll verfolgen [790].

Zur Umsetzung engagierten Handelns (was auf die auf die Umsetzung selbstgewählter Werte unabhängig von wahrgenommenen Barrieren durch bestimmte Gedanken zielt) werden in der ACT Methoden verwendet, die denen der traditionellen Verhaltenstherapie entsprechen, wie Konfrontation, Fähigkeitserwerb und Zielsetzung.

Die **Achtsamkeitsbasierte Kognitive Therapie** (= Mindfulness Based Cognitive Therapy: MBCT) wurde als manualisiertes Fähigkeitstraining für eine Behandlung in der Gruppe entwickelt, welches auf die Verringerung der Vulnerabilität zwischen Episoden rezidivierender Depression abzielt [793]. MBCT kombiniert die *Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie* mit *achtsamkeitsbasierter Meditation*, bei der Wert auf den gegenwärtigen Augenblick gelegt wird, während Gedanken, Gefühle und Körperempfindungen „neugierig“ wahrgenommen und nicht bewertet werden. Diese nicht wertende Haltung schafft die Möglichkeit, mit Emotionen wie Traurigkeit, Ängsten und Sorgen hilfreicher umzugehen, was zentral für die Prävention von Depression ist. Durch Übungen zur Achtsamkeit wird die Aktivierung depressionsfördernder Gedanken, Gefühle und Körperempfindungen rechtzeitig erkannt, so dass die Betroffenen sich bewusst hilfreichen Maßnahmen zuwenden können, die einen Rückfall verhindern.

3.6.2.4 Psychodynamische Psychotherapien

Aus **psychoanalytisch-psychodynamischer Sicht** werden Depressionen oft durch Verlust- bzw. Kränkungserebnisse ausgelöst, die wegen einer konflikthaften inneren Situation nicht angemessen verarbeitet werden können. Hintergrund ist oft ein unsicheres Bindungserleben in der Folge kindlicher Traumatisierungen/Belastungen, einhergehend mit übermäßiger Abhängigkeit von anderen Personen oder auch Näheangst. Eine Vielzahl depressiver Symptome und Beziehungsprobleme lässt sich vor diesem Hintergrund verstehen: z. B. werden zur Sicherung der Beziehung zu wichtigen Bezugspersonen die nach Verlust/Kränkung auftretenden Spannungen und

Wutgefühle nicht als Folge, sondern als ursächlich für den eingetretenen Verlust angesehen und gegen das eigene Ich gewendet. Patienten empfinden dementsprechend, „selbst schuld“ zu sein.

Vor diesem Krankheitsverständnis erfolgt in der **analytischen Psychotherapie** depressiver Patienten die reflektierende Bearbeitung innerhalb eines regressionsfördernden Settings. Befördert werden soll „freies Sprechen“. Wichtig sind die therapeutische Einfühlung in inneres Erleben, Gefühle und Ängste und deren Verbalisierung. Außerdem wird die Thematisierung von für die Patienten inakzeptablen Gefühlen angestrebt. So können die unbewusst gewordenen Konflikte im Hier und Jetzt der Therapeut-Patienten-Beziehung wieder lebendig und damit versteh- und bearbeitbar gemacht werden.

In **tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie** stehen ebenso depressive Erlebnisweisen im Vordergrund wie konkrete Konfliktaktualisierungen in der aktuellen Lebenssituation. Parallel zur Bewusstmachung der Konflikte wird die Nutzung und Stärkung vorhandener Fähigkeiten von Patienten angestrebt. Zunehmende Einsicht in innere Konflikte und die mit der Zeit eintretende Veränderung problematischer Erlebens- und Verhaltensweisen führen z. B. dazu, dass Schwierigkeiten besser vorhergesehen und bewältigt oder Konflikte entschärft werden können [794]. Als Unterform der psychoanalytisch begründeten Verfahren spielt bei Depressionen die **tiefenpsychologisch fundierte Kurzzeittherapie** eine Rolle (bis zu maximal 25 Stunden), insbesondere dann, wenn begrenzte Krisen, wie zum Beispiel eine Trennung, der Auslöser sind.

3.6.2.5 Systemische Therapie

Systemische Therapie ist ein psychotherapeutisches Verfahren, dessen besonderer Fokus auf dem sozialen Kontext psychischer Störungen liegt. Dabei werden zusätzlich zu einem oder mehreren Patienten („Indexpatienten“) weitere Mitglieder des für Patienten bedeutsamen sozialen Systems einbezogen. Die Therapie fokussiert auf die **Interaktionen zwischen Mitgliedern der Familie oder des Systems und deren weitere soziale Umwelt**. Die Systemische Therapie betrachtet wechselseitige intrapsychische (kognitiv-emotive) und biologisch-somatische Prozesse sowie interpersonelle Zusammenhänge von Individuen und Gruppen als wesentliche Aspekte von Systemen. Die Elemente der jeweiligen Systeme und ihre wechselseitigen Beziehungen sind die Grundlage für die Diagnostik und Therapie von psychischen Erkrankungen.

Typische Techniken, Interventionen und Methoden sind: Zirkuläre Fragen, die auf den vermuteten Standpunkt Dritter (auch Anwesender) abzielen; Skalenfragen, zur Verdeutlichung von Unterschieden und Fortschritten; Positives Konnotieren und Herausarbeiten der positiven Aspekte von problematischem Sachverhalten; Reframing von Sachverhalten, um Bedeutungs- bzw. Interpretationsveränderungen anzuregen; Paradoxe Intervention, i. d. R. Verschreibung des problematischen Verhaltens, um Automatismen zu verändern; Hausaufgaben diverser und individuell angepasster Art zur Erledigung zwischen den Sitzungen; Metaphernarbeit, Parabeln und Geschichten als Umgehungstechnik für potentielle „Widerstände“; Ausnahmen zum beklagten Sachverhalt erfragen, um die Änderbarkeit von als statisch angenommenem Sachverhalten zu verdeutlichen; Verwendung von Konjunktiven zur Fokussierung auf Optionen und Möglichkeiten; Skulptur, Darstellen von Familienbeziehungen als Standbild aus Personen im Raum; Soziogramm, die grafische Darstellung der sozialen Beziehungen; Einladung an Familienmitglieder oder Freunde, an einzelnen Sitzungen oder Therapiephasen teilzunehmen.

Systemische Therapie wird als Einzeltherapie sowie in dem Setting der Familien-, Gruppen- und Einzeltherapie durchgeführt.

3.6.2.6 Interpersonelle Psychotherapie

Die **Interpersonelle Psychotherapie (IPT)** ist eine spezifisch für depressive Erkrankungen entwickelte *Kurzzeittherapiemethode* mit 12-20 wöchentlichen Einzelsitzungen [794], bei der auf bewährte therapeutische Konzepte aus *Verhaltenstherapie* und *psychodynamischer Therapie* pragmatisch zurückgegriffen wird. Bei der IPT wird davon ausgegangen, dass Depressionen durch verschiedene Faktoren (z. B. biologische Faktoren, Verlusterlebnisse) verursacht sein können. Unabhängig von den Ursachen werden Depressionen jedoch stets in einem psychosozialen und interpersonellen Kontext gesehen. Ein wichtiges Therapieziel ist deshalb die *Bewältigung belastender zwischenmenschlicher und psychosozialer Stressoren*, wie *unbewältigte Trauer, Rollenwechsel, Rollenkonflikte, soziale Isolation* und *familiäre, berufliche oder soziale Konflikte*, unabhängig davon, ob diese Stressoren zur depressiven Störung beitragen oder die Folge der depressiven Störung sind. Der therapeutische Prozess umfasst drei Phasen, die jeweils unterschiedliche Schwerpunkte haben: In der *Anfangsphase (1.-3. Sitzung)* stehen die Aufklärung über die depressive Erkrankung, die Beziehungsanalyse und die Identifizierung der Problembereiche im Vordergrund. In der *mittleren Phase (4.-13. Sitzung)* werden geeignete Strategien und Fähigkeiten zur Bearbeitung der in der ersten Phase festgelegten Problembereiche erlernt, wie z. B. die Bewältigung der sozialen und interpersonellen Schwierigkeiten, die mit der Depression in Verbindung stehen. In der *Schlussphase (14.-16. Sit-*

zung) geht es schließlich um die Zusammenfassung des Therapieprozesses und die Vorbereitung auf die Zeit nach der Behandlung, die Wiedereingliederung des Patienten in den Alltag und um Informationen und Strategien, wie mögliche künftige Probleme frühzeitig erkannt und gelöst werden können (vgl. [795, 796]).

3.6.2.7 Gesprächspsychotherapie

Die Entwicklung der personenzentrierten Psychotherapie, die in Deutschland unter dem Namen „**Gesprächspsychotherapie** (GPT)“ bekannt wurde, ist eng mit der Person von Carl Rogers verknüpft, der als wichtiger Vertreter der humanistischen Psychologie gilt. Rogers ging von einem Menschenbild aus, das dem Menschen Fähigkeiten zur Selbstheilung, zur Problemlösung und zum persönlichen Wachstum zuschreibt. Diese Fähigkeiten kommen in einer Psychotherapie dann zum Tragen, wenn es dem Therapeuten gelingt, eine Beziehung zum Patienten zu entwickeln, die durch folgende Aspekte gekennzeichnet ist: Der Therapeut versteht, was zum Zeitpunkt der Therapie in einem Patienten vorgeht (Empathie) und er ist in der Lage, das Verstandene in aufrichtiger Weise (Kongruenz) und Zugewandtheit (bedingungsfreie positive Beachtung / Wertschätzung) auf- und anzunehmen und es ihm mitzuteilen.

Die gesprächspsychotherapeutische Störungstheorie der Depression geht von einer depressionstypischen Diskrepanz zwischen Selbstbild und Selbstideal aus. Diese Diskrepanz führt zu einer Art Kluft („spezifische Inkongruenz“) zwischen dem Selbstkonzept (Selbstbild und Selbstideal) und dem originären, aber nicht symbolisierten Erleben („organismische Erfahrung“) mit der Folge, dass eigene Ansprüche, vor allem Bedürfnisse nach Selbstbehauptung und Selbstabgrenzung, nicht oder nur verzerrt wahrgenommen und akzeptiert werden [797, 798]. Es resultieren die Neigung zu Selbstabwertung, Selbstunzufriedenheit, leicht zu induzierende Schuldgefühle und ein starkes Bedürfnis nach Bestätigung und Anerkennung. Infolge der letzteren kommt es zu unrealistischen Beziehungserwartungen und damit zu dysfunktionalem Beziehungsverhalten.

Die Therapie depressiver Störungen leitet sich aus der gesprächspsychotherapeutischen Krankheitslehre und der Therapietheorie ab. Hier ist einmal die generell vom Therapeuten geforderte behandelnde, anerkennende Grundhaltung, seine engagierte, interessierte und affirmative Zuwendung zu nennen (bedingungsfreie Wertschätzung; siehe oben), auf die gerade Depressive wegen ihres negativen Selbstkonzeptes angewiesen sind, und die – angemessen kommuniziert – schon von sich aus zu einer Ressourcenaktivierung und Selbstwertstabilisierung führen kann. Das Bemühen um ein verstehendes Nachvollziehen und die (partielle) Perspektivübernahme seitens des Therapeuten ist für Patienten mit depressiven Störungen mit ihrem starken Bedürfnis nach stützender Nähe und Anerkennung besonders wichtig.

Durch die mit diesem Einfühlen verbundenen therapeutischen Angebote wird die Neigung und die Fähigkeit des Patienten zur Selbstexploration, d. h. zu einer vertieften Selbstwahrnehmung und Selbsterfahrung, angeregt. Dadurch wird es auch dem Patienten möglich, diese in sein Selbstkonzept zu integrieren. Die Anerkennung bisher abgelehnter eigener Gefühle und Bedürfnisse ermöglicht es, dass die Überhöhung des Selbstideals zurückgenommen und unangemessene Beziehungserwartungen korrigiert werden können.

Für das konkrete therapeutische Handeln liegen Empfehlungen für ein therapiephasen-spezifisches Vorgehen (Swildens, 1991) und ein Therapiemanual (Finke u. Teusch, 1999) vor.

Grennberg et al. [799] führen im Hinblick auf die „Process – Experiential - Psychotherapy“ einer Ausprägungsform der GPT – drei für depressive Störungen typische Prozesse an: (1) übermäßige Selbstkritik, (2) unbewältigte Erinnerungen und (3) problematische oder vom Patienten als unangemessen empfundene Verhaltensweisen. In der Therapie wird zunächst der für die jeweilige Person wichtigste Prozess identifiziert und mit spezifischen Interventionen bearbeitet. Während der psycho-therapeutischen Sitzungen kommen Veränderungen in Gang, die ihrerseits Veränderungen der depressionstypischen Prozesse ermöglichen. Die Veränderungen auf der Symptomebene bilden den letzten Schritt der Veränderung [799-801]. Die Therapiedauer umfasst in den Studien rund 15-20 Sitzungen [801, 802].

3.6.2.8 Psychotherapie in Gruppen

Die auf die Behandlung der Depression bezogenen Konzepte für Gruppentherapie entsprechen im Wesentlichen denen, die auch in der Einzeltherapie erfolgreich eingesetzt werden [56]. Im deutschen Sprachraum sind verschiedene **Manuale mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen, strukturierten Programmen** über acht- bis 16 doppelstündige Sitzungen für unterschiedliche Zielgruppen veröffentlicht worden [803-807].

3.6.2.9 Paartherapie

Zwischen Partnerkonflikten und Depression besteht eine hohe Konkordanz [808, 809]. Interpersonelle Faktoren scheinen auf den Verlauf depressiver Störungen großen Einfluss auszuüben. Daher kann es sinnvoll sein, bei der Behandlung und bei der Rückfallprophylaxe den Partner in die Therapie einzubeziehen.

Zentrale Therapieelemente beispielsweise der **kognitiv-verhaltenstherapeutischen Ehe-therapie** sind nach de Jong-Meyer et al. [56] Verhaltensbeobachtung und Problemanalyse der partnerschaftlichen Interaktion, Maßnahmen zur Steigerung der positiven Reziprozität, Kommunikations- und Problemlösetraining, kognitive Umstrukturierung von Attributionen und Erwartungen sowie kommunikative Hilfen zur Bewältigung akuter Streitsituationen. Diese Strategien sind im Bereich der Ehe- und Paartherapie etabliert und effektiv [56, 810, 811].

3.6.3 Effektivität psychotherapeutischer Verfahren in der Akuttherapie

Die meisten Belege für eine **psychotherapeutische Monotherapie** liegen für *leichte* und *mittelgradige depressive Störungen* vor. Bei *mittelschweren bis schweren depressiven Episoden* ist eine Differenzialindikation erforderlich. Es ist zu berücksichtigen, dass bei *schweren depressiven Episoden* die Wirksamkeit einer alleinigen Psychotherapie gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie oder einer Kombinationsbehandlung aus Pharmako- und Psychotherapie erhöht sein kann (vgl. [579]). So zeigt beispielsweise auch eine randomisiert-kontrollierte Studie an schwer depressiven Patienten, dass eine KVT, anders als eine Pharmakotherapie, einer Placebobedingung nach acht Wochen hinsichtlich der Response nicht überlegen war. Nach 16 Wochen waren die Responderaten von Pharmako- und Psychotherapie jedoch gleich und beide Placebo signifikant überlegen [812].

Allerdings zeigen einige Studien unabhängig vom Schweregrad der depressiven Episode bereits innerhalb der ersten vier bis fünf Wochen einer kognitiv-behavioralen Psychotherapie [813, 814] eine signifikante Response. Hardy et al. [813] zeigten, dass in 50 % der KVT-Studien „sudden gains“, also „plötzliche und deutliche Verbesserungen“, innerhalb der ersten fünf Wochen auftreten. In der Studie von Hautzinger et al. [224, 587] ließen sich im Studienarm mit alleiniger Psychotherapie bereits in der dritten Woche anhaltende Responder (Therapieende und Ein-Jahres-Katamnese, 51 %) von Nichtrespondern (12 %) signifikant trennen, sowohl bei den ambulanten wie bei den stationären Patienten. Die Übersichtsarbeit von [814] kommt zum Schluss, dass 60-70 % der Therapieresponse bei einer KVT innerhalb der ersten vier Wochen Therapie erzielt wird. Cape et al. [815] berichten in einer **Metaanalyse**, dass durch Psychotherapien mit etwa 10 Sitzungen bereits signifikante Effekte gegenüber TAU erzielt werden können. Allerdings fallen diese Effekte kleiner aus als solche, die aus Studien mit intensiveren bzw. längeren Behandlungen berichtet werden. In einer Studie [581] mit chronisch depressiven Patienten war die Response bei CBASP zunächst später eingetreten im Vergleich zu Antidepressiva; nach acht Wochen war sie jedoch gleich. Dies könnte ein Hinweis sein, dass die Wirksamkeit von der Chronizität abhängt.

Nach einer **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [816] zum Zusammenhang von Studienqualität und der Effektstärke psychotherapeutischer Behandlung fallen die berichteten Effekte für Psychotherapie gegenüber Kontrollbehandlungen in qualitativ hochwertigen Studien durchschnittlich geringer aus. Ohne Berücksichtigung der Studienqualität könnte daher das Ausmaß der Wirksamkeit von Psychotherapie in der Depressionsbehandlung überschätzt werden.

Hinsichtlich des Therapiesettings beruht die meiste Evidenz zur psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression auf Studien zur ambulant durchgeführten Psychotherapie. In einer **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [817] konnte jedoch gezeigt werden, dass auch stationäre Psychotherapien TAU signifikant überlegen sind.

Zur **Wirksamkeit der Gruppentherapie** bei Depression liegen auf Basis der Darstellung von [56] mehrere systematische Reviews und Metaanalysen vor (z. B. [20, 818-821]). Wesentlicher Befund dieser Übersichtsarbeiten ist, dass die kognitiv-verhaltenstherapeutischen ambulanten Gruppenbehandlungen bei *leichten* und *mittelschweren Depressionen* kurzzeitig eine gute und über die Katamnesen hinweg stabile Wirkung auf die Symptomatik haben; McDermut et al. [819] ermittelten eine Effektstärke von 1,0 gegenüber Kontrollen, Kühner fand im Prä-Post-Vergleich über die Studien hinweg eine Effektstärke von 1,45. Bei schwereren Depressionen sind die Effekte allerdings weniger eindeutig [821]. Trotz der positiven Ergebnisse aus den bislang publizierten kontrollierten Studien fehlen noch Untersuchungen mit größeren Stichproben und zu bestimmten Subgruppen depressiver Patienten, insbesondere im höheren Schwerebereich. Zudem ist der Vergleich z. B. mit Antidepressiva bzw. die Überprüfung der additiven Effektivität eine Kombination aus Medikation und Gruppenpsychotherapie noch nicht beforscht. Im deutschsprachigen Raum wurden einige kontrollierte Studien zur Anwendung **kognitiv-verhaltenstherapeutischer Gruppentherapien** bei bestimmten Untergruppen depressiver Patienten durchgeführt. Beispielsweise wurde die Wirksamkeit bei *depressiven Jugendlichen* [822], bei *älteren depressiven Patienten*

ten ([823, 824]: signifikant stärkere Effekte auf Depressivität gegenüber einer Wartegruppe) und zur *Rückfallprophylaxe* ([825]: deutlich geringere Rückfallraten gegenüber TAU mit medikamentöser Behandlung nach individuellem Bedarf) untersucht. Eine **systematische Übersichtsarbeit** von Huntley et al. [826] belegt, dass KVT-basierte Gruppentherapien zu einer signifikant größeren Reduktion depressiver Symptome führt als eine TAU-Behandlung. Im direkten Vergleich von individueller KVT und KVT-basierter Gruppentherapie zeigte sich in derselben Übersichtsarbeit ein kleiner Effekt zugunsten von individueller KVT zu Behandlungsende (Effektstärke von 0.38). Keine Unterschiede zwischen den beiden Formen von KVT konnten zum kurz- (bis zu drei Monate) und langfristigen Follow-up (> drei Monate) identifiziert werden. Die **IPT** wurde bislang kaum als **Gruppenprogramm** in der Behandlung depressiver Störungen untersucht. Eine randomisiert-kontrollierte Studie von [827] zeigte signifikante Prä-Post-Unterschiede im Vergleich zu einer Wartelistengruppe hinsichtlich Depressivität und psychosozialer Funktionsfähigkeit. Als Gruppentherapie modifiziert wurde die IPT auch im stationären Setting bei depressiven Patienten einer psychosomatischen Rehabilitationsklinik untersucht. In dieser Studie zeigten sich gleiche Ergebnisse wie für eine kognitive Gruppentherapie, längerfristig waren die Effekte gegenüber der KVT-Gruppe weniger stabil [828].

In einer **systematischen Übersichtsarbeit** und **Metaanalyse** basierend auf insgesamt acht Studien konnte ein großer Effekt (SMD=-1.28; 95%CI: -1.85 - -0.72) zugunsten von **Ehetherapie** (hauptsächlich KVT-basiert) gegenüber keiner Behandlung aufgezeigt werden [829], allerdings konnten nur zwei Primärstudien für diesen Vergleich einbezogen werden. Keine Unterschiede konnten zwischen Ehetherapie und individueller Psychotherapie (hauptsächlich KVT) in Bezug auf die Reduktion depressiver Symptome nachgewiesen werden. Im Vergleich zu pharmakologischen Interventionen war Ehetherapie mit geringeren Studienabbruchraten verbunden, allerdings war dieses Ergebnis hauptsächlich auf eine Studie zurückführbar. Eine **systematische Übersichtsarbeit** von Henken et al. [830] berichtet eine Überlegenheit von **Familientherapie** gegenüber keiner Behandlung oder Warteliste in Bezug die Reduktion depressiver Symptome und auf eine Steigerung der familiären Funktionsfähigkeit. Allerdings konnten insgesamt nur sechs Primärstudien in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden, von denen bei dreien methodische Mängel identifiziert wurden, auch weisen die Autoren auf teilweise konfligierende Evidenz hin.

3.6.3.1 Kognitive Verhaltenstherapie

Die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ist das **am häufigsten ambulant untersuchte Psychotherieverfahren**. Es liegt eine Vielzahl kontrollierter Studien an überwiegend ambulant behandelten depressiven Patienten vor [742, 831], die zumeist eine höhere oder zumindest äquivalente Wirksamkeit der KVT im Vergleich zu verschiedenen Kontrollbedingungen (Warteliste, Pharmakotherapie, Placebobehandlung, stützende Gespräche, Clinical Management) in der Akutbehandlung zeigen (vgl. auch [832]).

Es gibt eine Reihe qualitätsgeprüfter **Metaanalysen**, die die Wirksamkeit der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) in der Akutbehandlung von unipolaren depressiven Episoden bestätigt. Gloaguen et al. [742] schlossen 48 kontrolliert-randomisierte Studien mit insgesamt 2 765 Patienten ein, die eine *leichtgradige bis mittelschwere depressive Störung* ohne psychotische Merkmale aufwiesen. Als leichtgradig wurde die Depression bei einem BDI-Score von 10-18 und als mittelschwer bei einem Score von 19-29 definiert. Dabei erwies sich die Kognitive Therapie einer Warteliste, einer Antidepressivatherapie und diversen anderen Therapien (psychodynamische Therapie, Interpersonelle Therapie, non-direktive Therapie, supportive Therapie, Entspannungsverfahren und Bibliothherapie) als signifikant überlegen, bezogen auf die Symptomverbesserung zum Therapieende nach durchschnittlich 16 Wochen. Gloaguen et al. errechneten außerdem, dass nach Akuttherapie mit Antidepressiva 60 % der Patienten innerhalb eines Jahres einen Rückfall erlitten, nach KVT durchschnittlich nur 29 % [742].

Diese Ergebnisse decken sich mit den Befunden einer früheren **Metaanalyse** von Dobson [833] zu *leichtgradigen* und *mittelschweren depressiven Störungen*, der unter Einschluss von 28 Studien für die Kognitive Therapie gleichfalls signifikant stärkere Symptomveränderungen gegenüber einer Warteliste, Pharmakotherapie oder anderen Therapieformen (hier einschließlich der Verhaltenstherapie) fand. Gaffan et al. [834] haben die von Dobson inkludierten sowie 37 weitere Studien in eine weitere **Metaanalyse** integriert und die Befunde repliziert.

Eine vergleichbare Wirksamkeit von Psychotherapie (hauptsächlich KVT) und Antidepressiva der zweiten Generation berichten Spielmanns et al. [835] in einer **systematischen Übersichtsarbeit** und **Metaanalyse**, in die 15 Studien mit unterschiedlichen Schweregraden depressiver Störungen eingeschlossen wurden (berücksichtigt wurden die Antidepressiva Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Milnacipran, Mirtazapin, Nefazodon, Paroxetin, Sertralin, und Venlafaxin). DeRubeis et al. [743] untersuchten in ihrer **Metaanalyse** mit originalen Rohdaten die *Unterschiede zwischen KVT und Pharmakotherapie* (Dauer: 16-20 Wochen) bei insgesamt 169 ambulanten Patienten mit einer *schweren depressiven Störung*, wobei als Schweregradkriterium ein Score in der Hamilton Depression Rating Scale von 20 oder mehr und im Beck Depressionsin-

ventar von 30 oder mehr galt. Zwischen Pharmako- und Kognitiver Verhaltenstherapie zeigten sich in der Symptomreduktion im HRSD und im BDI keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zum Behandlungsende.

Thase et al. [579] fanden in ihrer **Metaanalyse**, dass eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie (*KVT* oder *IPT*) bei höherem Schweregrad der Depression ($\text{HDRS} > 19$) der jeweiligen Monotherapie überlegen war, gegenüber alleiniger Psychotherapie sogar signifikant, was die Remissionshäufigkeit und die Wirklatenz angeht.

Tolin et al. [836] fanden in einer **Metaanalyse** zur vergleichenden Wirksamkeit von KVT und anderen Psychotherapieverfahren für verschiedene psychische Störungen keine Unterschiede zwischen KVT und IPT bzw. supportiver Psychotherapie, allerdings zeigte sich ein kleiner signifikanter Effekt zugunsten von KVT gegenüber psychodynamischer Psychotherapie für Studien, in denen Patienten mit einer depressiven Störung behandelt wurden. Kritisiert wurde bei dieser Metaanalyse, dass nur eine selektive Auswahl an Studien einbezogen wurde (vgl. [837]). Keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen Verhaltenstherapie und kognitiver Therapie, psychodynamischer Psychotherapie, humanistischen und integrativen Ansätzen konnten Shinohara et al. [838] in einer **vergleichenden Metaanalyse** basierend auf Daten von insgesamt 25 Studien identifizieren. Auch Mazzucchelli et al. [839] konnten in einer **Metaanalyse** keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen KVT und VT aufzeigen. In einer umfassenden **Netzwerkmetaanalyse** von Barth et al. (2013) [840], basierend auf Daten von insgesamt 198 Studien, konnte gezeigt werden, dass IPT, Verhaltenstherapie, KVT, Problemlösetherapie, soziales Kompetenztraining, psychodynamische Psychotherapie und supportive Psychotherapie einer Wartegruppenbedingung signifikant überlegen waren. Bezüglich der vergleichenden Wirksamkeit der unterschiedlichen Psychotherapieformen kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapieformen vergleichbar ist, die Evidenz für KVT, IPT und Problemlösetherapie auf Grund der gegenwärtigen Studienlage aber robuster als die der anderen untersuchten Therapieformen ist.

In zwei Metaanalysen wurde die Wirksamkeit von KVT in verschiedenen Settings bzw. Personengruppen untersucht. Ebrahim et al. [841] haben in einer **Metaanalyse** individueller Patientendaten aufgezeigt, dass mittels KVT auch bei Patienten, die gegenwärtig Erwerbsunfähigkeitsrenten beziehen, vergleichbare Effekte wie bei nicht erwerbsgeminderten Patienten erzielt werden können. In einer **Metaanalyse** von insgesamt 34 nicht-randomisierten *Effektivitätsstudien* konnten Hans und Hiller [842] die Wirksamkeit ambulanter KVT belegen. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der depressiven Symptome von Beginn bis Ende der Behandlung und die Effekte konnten über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Ende der Behandlung aufrechterhalten werden.

Mehrere Metaanalysen haben die Wirksamkeit von Weiterentwicklungen der Kognitiven Verhaltenstherapie untersucht. In einer **systematischen Übersichtsarbeit** und **Metaanalyse** von Hunot et al. [843] konnten drei Studien zu ACT identifiziert werden, die eine vergleichbare Wirksamkeit von ACT und KVT in Bezug auf die Reduktion depressiver Symptome bei Patienten mit überwiegend *mittelschwerer Depression* zeigten. Allerdings wurde die Evidenzlage von den Autoren zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der geringen Anzahl an Studien und teilweise geringen Studienqualität als „niedrig“ beurteilt. In einer **systematischen Übersichtsarbeit** und **Metaanalyse** von Hofmann et al. [844] wurden moderate Prä-Post-Effektstärken (Hedge's $g = 0.95$) in Bezug auf die Reduktion depressiver Symptome für MBT in Stichproben mit verschiedenen psychischen Störungen und von 0.95 in Stichproben mit affektiven Erkrankungen ermittelt. Auch eine aktuelle **Metaanalyse** [845] über sechs Studien fand einen signifikanten Effekt für MBCT mit kleiner bis mittlerer Effektstärke bezüglich der Symptomreduktion für akute depressive Episoden und zeigt, dass auch depressive Patienten in der Akutphase von MBCT profitieren können.“

3.6.3.2 Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Wenn psychodynamisch orientierte Psychotherapien empirisch evaluiert wurden, handelte es sich um **fokale, zeitlich begrenzte, strukturierte Interventionen** bei **Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen**. Insgesamt ist die Anzahl der randomisiert-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der psychodynamischen Kurzzeittherapie im Vergleich zu anderen Verfahren (z. B. KVT und IPT) gering.

Es liegen **zwei qualitätsgeprüfte Metaanalysen** zur Wirksamkeit von psychodynamischen Kurzpsychotherapien [846] und zur vergleichenden Wirksamkeit von ambulanten fokalen, kurzzeitigen, psychodynamischen Psychotherapien bei *leichten bis mittelgradigen Depressionen* [847] vor, wobei die Behandlungsdauer in der Regel in einem Range von 16-30 Sitzungen lag. Beide Metaanalysen kommen aufgrund von *elf bzw. sechs berücksichtigten Studien* zu dem Ergebnis, dass diese fokalen, d. h. auf spezifische, vor der Therapie formulierte Konflikte oder Themen fokussierenden dynamischen Psychotherapien wirksam und, bezogen auf die Reduktion depressiver Symptome im Vergleich mit Wartekontrollen, mit anderen wirksamen Depressionstherapien (KVT, IPT, siehe oben) vergleichbar sind. Allerdings subsumieren sowohl Crits-Christoph [846] als auch Leichsenring [847] Studien zur IPT unter die psychodynamische Psychotherapie.

Eine **Metaanalyse** von Leichsenring et al. [848] zur Wirksamkeit ambulanter psychodynamischer Kurzzeittherapie (8-20 Sitzungen) *bei verschiedenen Störungsbildern* (neben Depression u. a. PTSD, Bulimia und Anorexia nervosa, Persönlichkeitsstörungen, somatoforme Schmerzstörung, soziale Phobie) schloss zur Evidenzbeurteilung der ambulanten Depressionsbehandlung drei Arbeiten ein, von denen (neben der Studie von Shapiro et al., 1994) zwei spezielle Patientengruppen betroffen haben ([849]: *ältere Klienten*; [850]: *Frauen mit postpartaler Depression*). Die dabei ermittelten Effekte auf Depressivität im Prä-Post-Vergleich waren signifikant. Eine weitere **Metaanalyse** von Leichsenring [851] führt unter Berücksichtigung einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie (insgesamt vier RCTs zu depressiven Störungen auf [n = 314], in denen psychodynamische Kurzzeittherapie in einer Dosis von acht- bis zwanzig Sitzungen untersucht wurden) wiederum im Prä-Post-Vergleich und mit Verhaltenstherapie als Kontrollbedingung vergleichbare signifikante Effektstärken an.

In einer **Metaanalyse** von Abbass et al. [852] wurden psychodynamische Psychotherapien für „allgemeine psychische Störungen“ hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht. Dabei zeigten sich positive Wirksamkeitsbelege psychodynamischer Psychotherapie auf das Outcome Depressivität über alle Störungsbilder hinweg (Angst, Depression, Somatisierung), allerdings wurden nur in vier der eingeschlossenen Studien rein depressive Stichproben behandelt.

In der bereits oben beschriebenen umfassenden **Netzwerkmetaanalyse** von Barth et al. [840] basierend auf Daten von insgesamt 198 Studien konnte gezeigt werden, dass psychodynamische Psychotherapie einer Wartegruppenbedingung signifikant überlegen ist. Jedoch erwies sich die Evidenz aufgrund der geringeren Anzahl an Patienten in den Studienarmen zur Psychodynamischen Psychotherapie als etwas weniger robust im Vergleich zu anderen untersuchten Therapieformen.

In einer **Metaanalyse** von Driessen et al. [853], in die insgesamt Daten aus 23 Studien eingingen, konnte die Wirksamkeit von psychodynamischer Psychotherapie gegenüber Kontroll- und Wartebedingungen belegt werden. Die durch Psychodynamische Psychotherapie erzielte Symptomreduktion war groß ($d=1.34$) und blieb auch ein Jahr nach Behandlungsende erhalten. Im Vergleich von psychodynamischer Psychotherapie mit anderen Psychotherapien zeigten sich kleine, aber signifikante Effekte zu Gunsten anderer Psychotherapien (hauptsächlich Verhaltenstherapie bzw. KVT) direkt zum Behandlungsende, diese Unterschiede waren jedoch zum 3-Monats-Follow-up nicht mehr nachweisbar.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit** von Leichsenring et al. [854] wurden insgesamt 12 RCTs identifiziert, die die Wirksamkeit von psychodynamischer Psychotherapie bei depressiven Störungen untersuchten (bei 10 der 12 Studien wurden Patienten mit der Diagnose einer Major Depression untersucht). Dabei zeigten sich eine vergleichbare Wirksamkeit von psychodynamischer Psychotherapie und Antidepressiva sowie eine Überlegenheit von psychodynamischer Psychotherapie gegenüber Wartegruppen bzw. TAU.

3.6.3.3 Analytische Psychotherapie

Aufgrund der in Kapitel IV. „Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen“ genannten methodischen Restriktionen ist die Wirksamkeitsforschung im Bereich der psychoanalytischen Psychotherapie besonderen Schwierigkeiten ausgesetzt. RCTs wurden nicht vorgelegt, dennoch existieren einige große unkontrollierte naturalistische Studien, die Hinweise auf die Wirksamkeit psychoanalytischer Langzeitpsychotherapie liefern. Diese Studien sind zwar zumeist an diagnostisch heterogenen Patientenkollektiven durchgeführt worden. Bekannt ist aber der hohe Prozentsatz depressiver Patienten in den Studien. Zudem wurden in diesen Studien auch symptomatische Zielvariablen untersucht, die eine hohe Korrelation zum Grad der Depressivität aufweisen. Es wurde in diesen Studien ein starker und auch noch nach Behandlungsende vorhandener Therapieerfolg (vgl. Carry-over-Effekt) auf depressionsassoziierte Symptome für psychoanalytische Langzeittherapie beschrieben [855-863].

In einer **prospektiven quasi-experimentellen Studie** zum Vergleich von analytischer Psychotherapie, tiefenpsychologisch-fundierter Psychotherapie und Verhaltenstherapie fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten einer analytischen Psychotherapie gegenüber Verhaltenstherapie zur Dreijahreskatamnese. Hierbei wurden die gefundene Unterschiede von den Studienautoren als Effekte der deutlich stärkeren Therapiedosis diskutiert [864].

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von de Maat et al. [865] konnten insgesamt 14 Studien identifiziert werden, in denen die Wirksamkeit analytischer Psychotherapie untersucht wurde. Bei den Studien handelte es sich größtenteils um nicht kontrollierte Studien, in denen Patienten mit verschiedenen psychischen Störungen, darunter auch depressiven Störungen behandelt wurden. In den Studien wurde eine Symptomreduktion zwischen Behandlungsbeginn- und ende berichtet.

In einer **randomisiert-kontrollierten Studie** wurde die Wirksamkeit von psychoanalytischer Langzeittherapie mit psychodynamischer Kurzzeittherapie (bis zu 20 Sitzungen) und einer lösungsorientierten Kurzzeitpsychotherapie,

die auf systemischen Ansätzen basiert, in einem Patientenkollektiv mit Depressions- und Angstdiagnosen untersucht [866, 867]. Dabei zeigte sich eine schnellere Symptomreduktion in den Kurzzeiththerapien, jedoch war die psychodynamische Langzeiththerapien den Kurzzeitpsychotherapien zum 3- bzw. 5-Jahres-Follow-up überlegen.

3.6.3.4 Systemische Therapie

Metaanalysen zur Systemischen Therapie beim Störungsbild unipolare Depression liegen bislang nicht vor. Die Evidenzlage beschränkt sich derzeit auf eine Reihe von RCTs zur systemischen Therapie bei Erwachsenen mit unipolaren depressiven Störungen im Rahmen unterschiedlicher Settings. Hinweise für den Nutzen der Systemischen Therapie bei unipolaren depressiven Störungen erbrachten die folgenden randomisiert-kontrollierten Studien:

In einer **randomisiert-kontrollierten Studie** von Leff et al. [868], die ursprünglich als dreiarmlige komparative Studie zum Vergleich von Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum, *Systemischer Paartherapie* und kognitiver Therapie angelegt war, wurde die Wirksamkeit der Systemischen Therapie im Vergleich zu Pharmakotherapie bei depressiven Patienten mit einem „kritischen“ Partner untersucht. Bei einer geringeren Therapieabbruchrate (15 vs. 56 Prozent) zeigte sich für den Behandlungsarm den systemischen Paartherapie im Vergleich zur Pharmakotherapie eine stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik im BDI. Im zweiten Outcome-Instrument, der Hamilton Depression Rating Scale, zeigten sich dagegen in der Intention-to-Treat-Analyse keine signifikanten Unterschiede.

In einer **randomisiert-kontrollierten Studie** von Knekt et al. [866, 867] zeigten sich bei einer gemischten Stichprobe von ängstlichen und depressiven (85 %) Patienten für eine *systemische lösungsorientierte Kurzzeiththerapie* im Vergleich zur *psychodynamischen Langzeiththerapie* signifikant stärkere Reduktionen der depressiven Symptomatik im Selbst- und Fremdrating nach drei und sieben Monaten nach Therapiebeginn sowie höhere Remissionsraten nach sieben bzw. zwölf Monaten, während im Langzeitverlauf nach drei Jahren für die psychodynamische Langzeiththerapie im Selbst- und Fremdrating eine signifikant stärkere Reduktionen der depressiven Symptomatik gezeigt werden konnten. Dabei blieb die Symptomreduktion für die lösungsorientierte Therapie wie auch für die psychodynamische Kurzzeiththerapie über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum stabil.

Weitere Anhaltspunkte für die Wirksamkeit der Systemischen Paartherapie bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen liefert die **randomisiert-kontrollierte Studie** (n=66) von Seikkula et al. [869]. Im Vergleich zur treatment as usual – Kontrollgruppe zeigte sich für die systemische Paartherapie eine signifikant stärkere Symptomreduktion u. a. auf dem GSI der SCL-90 und der HDRS, nicht jedoch auf dem BDI.

3.6.3.5 Interpersonelle Psychotherapie

Für die Wirksamkeit der Interpersonellen Psychotherapie (IPT) in der Akutbehandlung der unipolaren depressiven Störung als alleiniges Therapieverfahren oder als Bestandteil eines Kombinationsverfahrens mit antidepressiver Medikation liegen **zahlreiche Wirksamkeitsnachweise** vor. In Deutschland gehört die IPT nicht zu den von den Krankenkassen erstatteten Richtlinienverfahren. Der Ansatz wird jedoch in internationalen Leitlinien empfohlen (z. B. [226, 227]).

Balslev-Jorgensen et al. [870] fanden in ihrem älteren **systematischen Review** keine Unterschiede zwischen der Wirksamkeit von IPT und KVT in der Akutbehandlung. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollbedingungen verbesserten sich depressive Patienten mit überwiegend *leichter bis mittelschwerer depressive Episode* durch IPT deutlich, während sich zu KVT bzw. zu einer antidepressiven Medikation geringe Unterschiede und nicht signifikante Effektstärken ergaben.

Eine qualitätsgeprüfte **Metaanalyse** von Feijo de Mello et al. [871] schloss *13 randomisiert-kontrollierte Studien* zur Wirksamkeit der IPT bei depressiven Störungen (*depressive Episode, Dysthymie, Double Depression*) in der Akut- und Erhaltungstherapie mit insgesamt 2 199 Patienten ein. Hierbei zeigte sich nach ca. 12-16-wöchiger Akutbehandlung eine signifikante Überlegenheit der IPT gegenüber einer Behandlung mit einem Placebomedikament. Sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie sowie in der Rezidivprophylaxe fanden die Autoren gegenüber einer medikamentösen Behandlung oder einer Kombinationstherapie keine Wirksamkeitsunterschiede. Dagegen schien IPT einer KVT in der Akutbehandlung, gemessen an der zum Behandlungsende erzielten Symptomreduktion, sogar überlegen zu sein, was sich jedoch bei Betrachtung der Remissionsraten nicht mehr zeigte.

Auch in einer **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [872] konnten statistisch signifikante Effekte von IPT gegenüber Kontrollbehandlungen für Patienten mit überwiegend *leichter bis mittelschwerer Depression und Dysthymie* aufgezeigt werden. Im direkten Vergleich mit anderen Psychotherapien ließen sich keine Unterschiede identifizieren.

Im Vergleich mit Antidepressiva zeigte sich ein kleiner, aber statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer medikamentösen Behandlung.

Eine **systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von van Hess et al. [873] konnte ebenfalls keine systematischen klinisch relevanten Unterschiede zwischen IPT und anderen psychotherapeutischen Interventionen und Antidepressiva identifizieren.

In der **Netzwerkmetaanalyse** von Barth et al. [840] basierend auf Daten von insgesamt 198 Studien konnte gezeigt werden, dass IPT einer Wartegruppenbedingung signifikant überlegen ist, dabei basieren die für IPT gefundenen Effekte auf einer robusten Evidenzlage. Im direkten Vergleich zeigte sich eine Überlegenheit von IPT gegenüber supportiver Psychotherapie.

3.6.3.6 Gesprächspsychotherapie

Elliott et al. [874] haben im Anschluss an eine umfangreiche allgemeine Metaanalyse, die sowohl randomisiert-kontrollierte Studien als auch Effektmessungen ohne Kontrollgruppen einschließt und die Gleichwertigkeit von humanistischen Therapien, aber auch der Gesprächspsychotherapie (GPT) gegenüber Kognitiven Verhaltenstherapie und anderen nichthumanistischen Verfahren zum Ergebnis hatte, eine störungsspezifische Auswertung unternommen. Diese ergab unter Berücksichtigung der 16 von 24 Studien zu Depression, die einen Vergleich mit einem nichthumanistischen Verfahren beinhalteten, eine ausgeglichene Bilanz (drei positiv, vier negativ, neun ausgeglichen).

Insbesondere für die „**Process-Experiential Psychotherapy**“ stellt Elliott fest, dass die Therapie nach den Kriterien von Chambless und Hollon [875] „specific and efficacious“ ist [874]. Gestützt werden diese Ergebnisse auch von einer umfangreichen, **kontrollierten Studie** [876], der im Hinblick auf das differenzierte Studiendesign besondere Bedeutung zukommt. In dieser britischen Untersuchung wurden 464 Patienten zum Teil randomisiert, zum Teil unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz einem von drei Behandlungsverfahren zugeteilt: GPT, Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) oder der ausschließlichen Behandlung durch einen Allgemeinarzt. Nach vier Monaten zeigten sich bei den psychotherapeutisch behandelten Patienten eine bessere Symptomreduktion sowie eine höhere Zufriedenheit mit der Behandlung. GPT und KVT konnten gleich gute Verbesserungen erzielen. Nach insgesamt zwölf Monaten waren im Hinblick auf die Symptomatik keine Unterschiede mehr nachweisbar. Die Behandlungszufriedenheit war allerdings bei den Patienten der GPT-Gruppe am größten.

In einer Reanalyse der Daten von 22 Patienten mit depressiven Störungen des Hamburger Kurzpsychotherapie-Vergleichsexperiments [877] beobachteten Meyer et al. [878] gleich starke Verbesserungen bei Patienten, die sich GPT, und solchen, die sich einer analytischen Fokalthherapie unterzogen hatten.

In einer Vergleichsstudie von Teusch et al. [879] mit Add-On-Design zeigte sich, dass bei *leicht bis mittelschwer depressiven Patienten* die zusätzliche Gabe von Psychopharmaka (insbesondere Antidepressiva) nicht zu einer Verbesserung der insgesamt guten Ergebnisse führte. Vor allem bei den nur gesprächspsychotherapeutisch behandelten Patienten konnten ein Jahr nach Behandlungsende weitere Verbesserungen beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse ergab eine Studie in analogem Add-On-Design [880], in der 142 *Patienten mit Persönlichkeitsstörungen* behandelt wurden, von denen 107 auch als depressiv diagnostiziert waren. Die Depressivität war in dieser Untersuchung das entscheidende Änderungskriterium. Die Katamnese belegte die Stabilität der Effekte.

Eine Forschergruppe um Greenberg und Watson evaluierte in mehreren Studien die von ihnen entwickelte Ausprägungsform der GPT, die „**Process-Experiential Psychotherapy**“ (PE-GPT). Die PE-GPT verbindet klientenzentrierte Elemente mit solchen der Gestalttherapie und fokussiert darauf, kognitive und affektive Probleme des Patienten in der Therapie aufzulösen. Greenberg & Watson [802] verglichen in einer **randomisierten Studie** die Effektivität der klassischen GPT mit der PE-GPT bei 34 Patienten mit *leichten bis schweren Depressionen*. Die Patienten erhielten mindestens 15 Sitzungen. Zwischen den beiden Behandlungsformen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Symptomreduktion im BDI oder der SCL-90 R, sowohl am Behandlungsende als auch beim Follow-up.

In einer weiteren **randomisiert-kontrollierten Studie** verglichen Watson et al. [801] die Effektivität der über 16 Wochen durchgeführten PE-GPT mit KVT (n = 93 mit leichten bis schweren Depressionen). Hierbei zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche Effektstärken z. B. im BDI und der SCL-90 R und hinsichtlich der Responderraten. Bezüglich interpersoneller Probleme und der Copingstile ergaben sich im PE-GPT-Arm Vorteile gegenüber der KVT. Diese randomisierten Studien zur PE-GPT werden ergänzt durch weitere Studien, bei denen Aspekte des Therapieprozesses und deren Korrelation mit dem Outcome untersucht werden [800, 881, 882].

3.6.3.7 Empfehlungen zur psychotherapeutischen Akutbehandlung

Die Darstellung der Empfehlungen wird im Folgenden mit den entsprechenden Evidenztabelle dargestellt und weicht daher vom Vorgehen in den anderen Kapiteln ab, da es nicht möglich war, in der Steuerungs- wie in der Konsensgruppe eine Einigung auf Empfehlungen für spezifische Psychotherapieverfahren herzustellen.

Analog zum Vorgehen bei einer pharmakotherapeutischen Behandlung kann bei einer *leichten depressiven Episode* mit dem Beginn einer störungsspezifischen Psychotherapie abgewartet werden, wenn anzunehmen ist, dass die depressive Symptomatik sich ohne Therapie zurückbildet. Innerhalb der nächsten 14 Tage sollte dann jedoch eine erneute Kontrolle der Symptomatik stattfinden („aktiv-abwartende Begleitung“; vgl. Kapitel 3.1.2 „Behandlungsphasen und phasenspezifische Behandlungsziele“) und über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden (vgl. Abbildung 8: Therapie depressiver Störungen). Allerdings sollte schon in dieser Phase durchaus eine psychiatrisch-psychotherapeutisch- Basisbehandlung bzw. psychosomatische Grundversorgung durchgeführt werden (siehe 3.1.2 „Behandlungsphasen und phasenspezifische Behandlungsziele“).

Zu beachten ist zudem, dass sich die zugrundeliegende Evidenz (wie in Tabelle 16 dargestellt) häufig auf psychotherapeutische Interventionen bezieht, die **nicht mit den in Deutschland etablierten Richtlinienverfahren gleichzusetzen** sind. Es liegt beispielsweise eine große Zahl von Studien zur Interpersonellen Psychotherapie als spezifischem Verfahren für die Depressionsbehandlung vor, welches derzeit jedoch in Deutschland nicht im Rahmen einer Richtlinienpsychotherapie erbracht werden kann. Außerdem ist die Interventionsdauer häufig kürzer als bei einer typischen Richtlinien-therapie (mit ca. 25 Stunden), die in den Studien untersucht wurde.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-41 mod 2015</p> <p>Bei einer leichten depressiven Episode kann, wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden.</p> <p>LoE IV: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [417]</p>	0
<p>3-7 mod 2015 (hierbei handelt es sich um die Wiederholung einer Empfehlung zur besseren Verständlichkeit)</p> <p>Hält die Symptomatik einer leichten depressiven Episode nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über eine Intensivierung der Behandlung gesprochen werden. Als Behandlungsmöglichkeiten stehen beispielsweise zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beratung (Counselling) • Psychoedukativ-supportive Gespräche • Qualifizierte angeleitete Selbsthilfe z. B. Selbsthilfebücher / Online-Programme • Problemlöseansätze (Problem-solving) • Psychiatrische-psychotherapeutische Basisbehandlung bzw. psychosomatische Grundversorgung <p>LoE IV: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [417]</p>	0
<p>3-42</p> <p>Sofern die eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten (Empfehlung nach 3-7-mod.) nicht zur Besserung der Symptomatik geführt haben, soll eine Psychotherapie angeboten werden. Dies gilt auch für mittelschwere depressive Episoden.</p>	A

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-11 (hierbei handelt es sich um die Wiederholung einer Empfehlung zur besseren Verständlichkeit)</p> <p>Bei akuten schweren Depressionen soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden.</p>	A
<p>3-43</p> <p>Wenn ein alleiniges Behandlungsverfahren in Betracht gezogen wird, soll bei ambulant behandelbaren Patienten mit akuten mittelschweren bis schweren depressiven Episoden eine alleinige Psychotherapie gleichwertig zu einer alleinigen medikamentösen Therapie angeboten werden.</p>	A
<p>3-44 mod 2015</p> <p>Depressive Patienten mit psychotischen Merkmalen sollten in jedem Falle eine medikamentöse Therapie erhalten.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	KKP

Tabelle 16: Psychotherapie als Akuttherapie bei leichter bis mittelschwerer Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	<p>KVT > AD, andere Therapieverfahren [742, 833, 834]</p> <p>KVT = AD [883]</p> <p>KVT = ACT [843]</p> <p>KVT > Wartegruppe [840]</p> <p>KVT = AD [835]</p> <p>KVT = IPT, Supp. PT [836]</p> <p>KVT > STPP [836]</p> <p>KVT = STPP [838]; bei (Follow-up) [853]</p>
	Review	KVT ≥ AD [870]
	RCTs ^a	KVT ≥ AD [224, 225, 440, 587, 883-887]
Interpersonelle Psychotherapie	Metaanalyse	<p>IPT > AD [871]</p> <p>IPT > KVT [871]</p> <p>IPT+AD = IPT [872]</p> <p>IPT > Kontrolle [872]</p> <p>IPT > Supp. PT [840]</p> <p>IPT > Wartegruppe [840]</p>
	Review	IPT = AD, KVT [870]
	RCTs ^a	<p>IPT = KVT [440]</p> <p>IPT + AD > AD + CM [888]</p> <p>IPT = AD [888, 889]</p> <p>IPT > TAU [889]</p>

	Studientyp	Ergebnisse
Psychodynamische Kurzzeittherapie	Metaanalysen	STPP > TAU (verschiedene Störungen) [848, 851] ^b STPP > Kontrolle [853] [840] STPP < KVT [853] Behandlungsende [836] STPP = KVT (Follow-up) [853] STPP = KVT [838]
	RCTs	STPP = KVT [890] SPSP + AD > AD [585, 891] STPP + AD = STPP [583] STPP > Wartegruppe [840]
Analytische Langzeitpsychotherapie	RCT	Psychodynamische Langzeittherapie > Psychodynamische Kurzzeittherapie, Lösungsorientierte Therapie nach 3 Jahren [866, 867]
Gesprächspsychotherapie	RCTs	GPT = KVT [801, 876, 892] GPT > TAU [876]

a: Diese RCTs wurden lediglich zur Differenzierung der Ergebnisse aus Metaanalysen und Reviews aufgenommen; sie bilden die Evidenz aus RCTs nicht vollständig ab.
b: [848] umfasst nicht alleine Studien mit depressiven Patienten. Die Metaanalysen [847] und [846] wurden in dieser Tabelle nicht integriert, weil beide Arbeiten Studien zur IPT in die Analyse aufgenommen haben.
c: Hinweise zur Wirksamkeit analytischer Langzeitpsychotherapien bei depressiven Störungen (Symptomreduktion in der SCL 90-R und Reduzierung interpersoneller Probleme im IIP-D) liefert eine Reanalyse von Daten aus vier naturalistischen Studien [Göttinger Studie: [856]; Frankfurt-Hamburg-Studie: [855, 893]; Münchner Psychotherapie-Studie: [894-899]; Heidelberg-Berlin-Studie: [858, 859] [860].

Tabelle 17: Psychotherapie als Akuttherapie bei schwerer Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	KVT = AD [743] KVT + AD > KVT [578, 579, 900] KVT + AD > AD [578, 579]
	RCT	KVT = AD [900] (bei erfahrenen Therapeuten)
Interpersonelle Psychotherapie	Metaanalysen	IPT + AD > IPT [578, 579] IPT + AD > AD [578, 579]
	RCT	IPT < AD + CM [901] IPT > Placebo [901]

3.6.4 Effektivität psychotherapeutischer Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression

Bei Patienten mit **Dysthymien**, **Double Depression** und **chronischer Depression** wurden bisher vergleichsweise wenige Psychotherapiestudien durchgeführt [17]. Markowitz (1994) kommt in seinem **systematischen Review** zur *Psychotherapie der Dysthymie*, das vorwiegend unkontrollierte und nichtrandomisierte Studien mit zumeist kognitivem Therapieansatz einschloss, zum Ergebnis, dass unter einer KVT-Standardbehandlung (20 Sitzungen) nur bei 41 % der Patienten mit *Dysthymie* oder *Double Depression* (nach DSM-III-R-Kriterien) eine Response erreicht wird. Die Evidenz stützt eher pharmakologische Interventionen; gleichwohl scheint Psychotherapie ein effektives zusätzliches Behandlungsangebot darzustellen bzw. eine Alternative zu einer antidepressiven Medikation in solchen Fällen zu sein, in denen Patienten diese ablehnen [902].

In einer **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [903], basierend auf 16 RCTs, wurde die Überlegenheit kombinierter Behandlungen gegenüber einer psychotherapeutischen oder pharmakologischen Monotherapie bei *chronischer*

Depression (Störungsdauer \geq zwei Jahre) aufgezeigt. Weiterhin wiesen die Ergebnisse auf eine *Unterlegenheit* einer rein psychotherapeutischen gegenüber einer rein pharmakologischen Behandlung hin. Diese Effekte waren auf Studien zurückführbar, in denen ausschließlich Patienten mit einer Dysthymie behandelt wurden und als pharmakologische Intervention SSRIs eingesetzt wurden.

In einer systematischen Übersichtsarbeit und **Metaanalyse** bzw. **Netzwerkmetaanalyse** von von Wolff et al. [904] bzw. Kriston et al. [905] wurde ebenfalls die Effektivität psychotherapeutischer und kombinierter Interventionen bei chronischer Depression untersucht. Beim direkten Vergleich pharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen zeigte sich für *IPT* eine *Unterlegenheit* gegenüber pharmakologischen Interventionen, keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit bestanden für *CBASP* und pharmakologische Behandlungen. Zwar lagen für einige psychotherapeutische Interventionen positive Wirksamkeitsnachweise in Kombination mit pharmakologischen Interventionen im Vergleich zu rein pharmakologischen Interventionen vor, jedoch bestand eine hohe Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen einzelner Primärstudien, beispielsweise für *CBASP* [581, 906]. Die Ergebnisse der Moderatorenanalysen für diesen Vergleich deuten darauf hin, dass eine kombinierte Behandlung dann zu einer höheren Wirksamkeit als eine reine pharmakologische Behandlung führt, wenn (1) die Patienten unter anderen Formen chronischer Depression als Dysthymie leiden, es sich (2) bei der zugrundeliegenden pharmakologischen Intervention nicht um eine Behandlung mit SSRIs handelt und (3) *CBASP* als psychotherapeutisches Verfahren eingesetzt wird.

Die Unterschiede zwischen den zwei **Metaanalysen** sind im wesentlichen auf strengere Einschlusskriterien bezüglich der methodischen Qualität der Primärstudien bei von Wolff sowie Kriston et al. [904, 905] und auf die Ergebnisse einer erst nach der Metaanalyse von Cuijpers erschienenen großen Studie [906] zur Wirksamkeit von *CBASP* zurückzuführen, die die bisher durch die Studie von Keller et al. (2000) dominierten Effekte relativierte. In beiden Übersichtsarbeiten finden sich konsistente Hinweise auf die geringere Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen bei der Subgruppe der Patienten mit einer Dysthymie.

Cuijpers et al. fanden in sieben Studien mit Patienten mit *Dysthymie* (Subgruppenanalyse in einer Metaanalyse zur Behandlung chronischer Depression und Dysthymie) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pharmakotherapie (Standard Mean Difference (SMD) 0,47, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,18-0,75) [907].

Imel et al. fanden in einer **Moderatorenanalyse** (in einer Metaanalyse zur Behandlung unipolarer Depression und Dysthymie) statistisch signifikant größere Unterschiede zwischen Pharmakotherapie und Psychotherapie bei Dysthymie als bei akuter depressiven Episode, mit einer Überlegenheit der Pharmakotherapie [908].

Kriston et al. fanden in einer **Moderatorenanalyse** (in einer Netzwerkmetaanalyse zur Behandlung persistenter depressiver Störungen) keinen statistisch signifikanten Effekt der Diagnose (Dysthymie vs. chronische Major Depression) auf den Unterschied zwischen Pharmakotherapie und Psychotherapie. Sie zeigten aber in der gesamten Patientenpopulation eine statistisch signifikante Überlegenheit von Pharmakotherapie im Vergleich zu Interpersoneller Psychotherapie und Supportiver Psychotherapie, während kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pharmakotherapie und kognitiv orientierten Therapieformen (*CBASP* und *KVT*) gezeigt wurde [909].

3.6.4.1 Empfehlungen zur Psychotherapie bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression

Insgesamt bleibt für die Interpretation dieser RCTs zur Psychotherapie, insbesondere bei *Dysthymie* und *Double Depression*, kritisch anzumerken, dass die **Stichproben teilweise relativ klein** und auch die **Behandlungszeiträume teils relativ kurz** bemessen waren. Bei Dysthymien, Double Depression und chronischer Depression ist eine aktive Suche nach individuell-lebensgeschichtlichen Störungsfaktoren angezeigt. Da es um längere Krankheitsdauern geht, sollten unter Umständen auch längere Therapiedauern mit Aufarbeitung individueller störungsbedingender und aufrechterhaltender Faktoren bedacht werden, wobei zur Absicherung dieser Aussage weitere Studien nötig sind. Die Evidenzlage deutet darauf hin, dass bei Patienten, die ausschließlich an einer Dysthymie leiden, eine Pharmakotherapie wahrscheinlich wirksamer ist als eine alleinige Psychotherapie, wobei insgesamt nur wenige Studien zur psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit einer Dysthymie vorliegen und Wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Psychotherapieverfahren bei diesen Patienten nicht auszuschließen sind.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-45 mod 2015 Bei Double Depression und chronischer Depression soll der Patient darüber informiert werden, dass eine Kombinationstherapie mit Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber einer Monotherapie wirksamer ist. LoE Ia: Metaanalysen [903-905]</p>	A
<p>3-46 NEU 2015 Bei Dysthymie sollte eine Psychotherapie angeboten werden. LoE Ia: Metaanalyse [905]</p>	B
<p>3-36 (hierbei handelt es sich um die Wiederholung einer Empfehlung zur besseren Verständlichkeit) Bei Dysthymie und Double Depression soll eine pharmakologische Behandlung angeboten werden. LoE Ia: Metaanalysen [907-909]</p>	A

Tabelle 18: Psychotherapie bei Dysthymie

	Studientyp	Ergebnisse
Psychotherapie	(Netzwerk-)Metaanalyse	Psy < AD [903] Psy + AD = AD [904, 905]
Kognitive Verhaltenstherapie	Review	KVT < AD [902] KVT + AD > AD [902, 910]
	4 RCTs	KVT = Placebo [911] KVT + AD > AD [911] KVT = AD [912] KVT + AD > AD (als Weiterbehandlung nach 8 Wochen AD) [912] Problemlösetherapie > Placebo [913]
Interpersonelle Psychotherapie	2 RCTs	IPT < IPT + AD, AD [914] IPT + AD = AD [915] IPT = supportive Kurzzeittherapie [915]

Tabelle 19: Psychotherapie bei Double Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Review	KVT < AD [902] KVT + AD > AD [902]
	1 RCT	KVT + AD > AD [916]
Interpersonelle Psychotherapie	1 RCT	IPT < IPT + AD, AD [914]

Tabelle 20: Psychotherapie bei chronischer Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Psychotherapie	(Netzwerk-) Metaanalyse	Psy + AD > AD [903] Psy + AD > Psy [903] Psy + AD > AD [904, 905]
Kognitive Verhaltenstherapie	2 RCTs	CBASP + AD > CBASP, AD [581] CBASP < AD (bei Patienten ohne frühe Traumatisierung) [917] CBASP > AD (bei Patienten mit früherer Traumatisierung) [917] Response nach Switching von CBASP auf AD oder von AD auf CBASP bei ursprünglicher Non-Response [918]

3.6.5 Effektivität von Psychotherapie bei älteren Patienten

In **15 Reviews** bzw. **Metaanalysen** zur Psychotherapie bei Depressionen im Alter wurden Patienten im Mittel zwischen 68,4 und 79,8 Jahren einbezogen. Hochbetagte Patienten (> 85 Jahre) wurden nur vereinzelt im Rahmen von Psychotherapiestudien behandelt. Über die verschiedenen Studien hinweg wurden Menschen mit allen Schweregraden einer Depression, inklusive Dysthymie, eingeschlossen. Die Studienqualität der eingeschlossenen und aussagekräftigen, kontrollierten, randomisierten Studien ist gut bis sehr gut. Die untersuchten Psychotherapien umfassen die *Kognitive Verhaltenstherapie* (KVT), die *Problemlösetherapie* (PST), die basierend auf verhaltenstherapeutischen Techniken die Verbesserung der Selbstkontrolle eines Individuums im Umgang mit Problemen fördert, die *Interpersonelle Psychotherapie* (IPT), die *Reminiszenztherapie* (RT), bei der das Erinnern persönlich bedeutsamer vergangener Erfahrungen zur Lösung vergangener Konflikte eingesetzt wird und die *psychodynamische Psychotherapie* (STPP).

Die Effektivität von *KVT* gegenüber nicht aktiven Kontrollinterventionen (z. B. Wartegruppe) und herkömmlicher Behandlung konnte in drei **Metaanalysen** aufgezeigt werden [919-921]. Die Befunde blieben bis 12 Monate nach Behandlungsende stabil [922]. Die Effektivität von *KVT*, in Kombination mit Pharmakotherapie (Desipramin) gegenüber *KVT* allein und gegenüber Pharmakotherapie allein, zeigte eine größere Symptomreduktion sowohl im Fremd- als auch im Selbstrating für die Kombinationstherapie, wobei die Effekte der Kombinationstherapie gegenüber den Monotherapien für schwerere Depressionen größer ausfielen. Eine Überlegenheit von *KVT* gegenüber einer anderen psychotherapeutischen (*IPT*, *PST*, *RT*, *STPP*) oder einer medikamentösen Behandlung konnte nicht nachgewiesen werden [923]. Auch im Gruppenformat erwies sich *KVT* als effektiv [924].

IPT in einem stationären Setting zeigte zu Behandlungsende bezogen auf die Depressionsschwere keine Überlegenheit gegenüber einer herkömmlichen Behandlung (TAU). Allerdings konnten 6 Monate später signifikante Verbesserungen in der *IPT*-Gruppe im Vergleich zu TAU beobachtet werden [923]. Die Effektivität von *IPT* gegenüber herkömmlicher Behandlung (TAU) konnte in einem primärärztlichen Setting nicht nachgewiesen werden [921].

PST erwies sich im Rahmen von 5 Einzelstudien bezogen auf die Depressionsschwere und die Beurteilung des Funktionsniveaus gegenüber Wartegruppe, herkömmlicher Behandlung (TAU) und anderen Interventionen (z. B. Reminiszenztherapie, aktiv unterstützende Therapie) als überlegen [923].

RT und „*Life Review*“ zeigten in 4 Einzelstudien verglichen mit herkömmlicher Behandlung (TAU), einer nicht aktiven Kontrollbedingung und keiner Behandlung signifikante Vorteile hinsichtlich einer reduzierten depressiven Symptomatik. Gegenüber *PT* erwies sich *RT* weniger wirksam und führte deutlich seltener zu einer Remission [919, 923].

STPP führte zu positiveren Effekten gegenüber einer Wartegruppe [925]. Gegenüber *KVT* als aktive Kontrollintervention ist *STPP* in ihrer Wirksamkeit auf die depressive Symptomatik vergleichbar. In einer Studie blieben die Effekte auch nach 2 Jahren erhalten.

3.6.5.1 Empfehlungen zur Psychotherapie bei älteren Patienten

Die Behandlung älterer, insbesondere multimorbider und eingeschränkter Menschen geht mit besonderen Herausforderungen einher. Hohe Dropout-Raten bei alten Studienteilnehmern lassen sich auf typische Probleme zurückführen, wie z. B. Transportprobleme aufgrund eingeschränkter Mobilität, somatische Komorbidität und senso-

rische Beeinträchtigungen. Gleichwohl existieren altersspezifische Adaptionen der Therapiemanuale [926-928]. Psychotherapie wird von älteren Patienten geschätzt, wenn sie Erfahrung damit machen können [929]. Besonderheiten im therapeutischen Vorgehen (bei Hochbetagten und Komorbiden) werden zunehmend wahrgenommen. Versorgungsangebote auch für in der Mobilität Eingeschränkte (aufsuchende Psychotherapie, Internetbasierte Psychotherapie) werden entwickelt und selbst depressive ältere Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung profitieren von diesen Interventionen [930]. Die Bedeutung des Alters als Prädiktor für den Behandlungserfolg ist bislang unklar [921, 931, 932]. Die Tabelle 21 fasst die vorliegende Evidenz für psychotherapeutische Ansätze mit älteren Patienten zusammen. Die umfangreichste Befundlage und sicherste Evidenz existiert für die *Kognitive Verhaltenstherapie* und die *Problemlösetherapie*. Effektivitätsnachweise existieren auch in der Behandlung subklinischer Störungen [933]. Es gibt Befunde, die zeigen, dass eine Kombinationsbehandlung gegenüber einer alleinigen medikamentösen Behandlung signifikant überlegen ist [921, 934]. Doch liegen auch Befunde vor, die dem widersprechen [737, 919]. Der Schweregrad moderiert die Effekte, indem bei schwereren Depressionen die Kombination aus KVT und Antidepressivum bessere Effekte erzielt als ein Antidepressivum alleine.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-47 NEU 2015</p> <p>Bei Depressionen im höheren Lebensalter (ab 65 Jahre) soll Betroffenen eine Psychotherapie angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [919-921, 923]</p>	A
<p>3-48 NEU 2015</p> <p>Bei schweren Formen einer Depression im Alter sollte eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [737, 919, 921, 934]</p>	B
<p>3-49 NEU 2015</p> <p>Bei leichten kognitiven Einschränkungen und einer Depression im Alter sollte eine Psychotherapie (bevorzugt als Einzeltherapie) angeboten werden.</p> <p>LoE Ib: RCT [930]</p>	B

Tabelle 21: Psychotherapie bei älteren Patienten

Therapieform	Studientyp	Zusammenfassung
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	KVT > Wartegruppe [919-921] KVT = RT [923]
Interpersonelle Therapie	Metaanalyse	IPT = TAU, stationäres Setting [923] IPT = TAU, primärärztliches Setting [921]
Problemlösetherapie	Metaanalyse	PST > Wartegruppe, TAU [923]
Reminiszenztherapie und Life-Review	Metaanalyse	RT > TAU, keine Behandlung RT < andere Psychotherapie [919, 923]
Psychodynamische Therapie	RCT	STPP > Wartegruppe STPP = KVT [925]

3.6.6 Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie

Psychotherapie wird in der Praxis im Rahmen der Behandlung depressiver Störungen häufig mit einer Pharmakotherapie kombiniert. Hierbei lassen sich drei Formen unterscheiden:

1. Psychotherapie wird nach einer Pharmakotherapie in der Akutbehandlungsphase eingeführt (sequenziell; vgl. Kapitel 3.5.7 „Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie“).
2. Die eine oder andere Behandlungsform wird zusätzlich bei Nicht- bzw. geringer Effektivität einer alleinigen Behandlungsform eingeführt (augmentierend) bzw. wenn Aspekte hinzukommen, die eine spezifische Indi-

kation zur Pharmakotherapie oder zur Psychotherapie ergeben (vgl. Kapitel 3.5.7 „Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie“).

3. Beide Behandlungsformen werden gleichzeitig angewendet.

Bezüglich der Akutbehandlung depressiver Patienten fanden **Metaanalysen** und **Übersichtsarbeiten** keine zusätzlichen, d. h. additiven bzw. synergistischen Effekte auf die Symptomreduktion für eine Kombination aus psychotherapeutischen Verfahren (KVT oder IPT) und verschiedenen Pharmakotherapien (z. B. Trizyklika oder SSRIs) [578, 584, 587, 935-939]. Dem stehen Befunde gegenüber, dass depressive Patienten bei einer Kombinationstherapie (Antidepressiva und Psychotherapie) eine höhere Medikamentencompliance aufweisen, weniger häufig die Behandlung abbrechen, besser kooperieren, weniger zusätzliche Behandlungsangebote in Anspruch nehmen (Kosteneffizienz), eine höhere soziale Anpassung zeigen und längerfristig die günstigsten Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit aufweisen [225, 584, 587, 886]. Auch in einer aktuellen **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [872] zeigte sich keine allgemeine Überlegenheit einer kombinierten Behandlung aus IPT und Pharmakotherapie gegenüber IPT zu Behandlungsende.

Für spezifische Subgruppen liegen hingegen hinreichende Studienbelege vor, die eine Differenzialindikation zur Kombinationstherapie von Antidepressiva und Psychotherapie erlauben: Für *schwere depressive Episoden* [380, 579], *chronisch depressive Patienten* [581], *rezidivierende Depressionen* [302, 582, 608] sowie *ältere (59-70 Jahre alte) depressive Patienten* [607] sind statistisch signifikante additive Effekte einer Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Psychotherapie (bei schweren) oder einer alleinigen Pharmakotherapie (bei chronisch depressiven sowie älteren depressiven Patienten) nachgewiesen.

In einer **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [940] finden sich Hinweise, dass eine kombinierte Behandlung von Psycho- und Pharmakotherapie zu einer stärkeren Symptomreduktion führt als eine Kombination aus Psychotherapie und einem pharmakologischen Placebo, wobei der Effekt für schwerer depressive Patienten größer ausfiel. In einer weiteren **Metaanalyse** von Cuijpers et al. [941] konnte zudem gezeigt werden, dass eine kombinierte Behandlung aus Psycho- und Pharmakotherapie zu signifikant größeren Effekten führt als eine rein psychotherapeutische Intervention. Der Effekt war größer bei Patienten mit chronischer Depression, einer komorbiden HIV-Erkrankung und älteren Patienten.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-50 mod 2015</p> <p>Bei schweren und rezidivierenden sowie chronischen Depressionen und Double Depression sollte die Indikation zur Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und geeigneter Psychotherapie vorrangig vor einer alleinigen Psychotherapie oder Pharmakotherapie geprüft werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [940, 941]</p>	B
<p>3-51 mod 2015</p> <p>Studienergebnisse liefern Hinweise, dass die Compliance (bzw. Adhärenz) bei einer medikamentösen Therapie höher ist, wenn zugleich auch eine Psychotherapie stattfindet.</p> <p>LoE Ib: RCTs [225, 577, 580]</p>	Statement

3.6.7 Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie

Wegen des häufig rezidivierenden Verlaufs depressiver Störungen und der sich daraus ergebenden Notwendigkeit von Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Therapieerfolgs und zur Rezidivprophylaxe haben psychotherapeutische Strategien, die einen einmal eingetretenen Behandlungserfolg beibehalten helfen, wachsende Bedeutung, ebenso geeignete Verfahren zur Behandlung einer Residualsymptomatik bei partieller Remission [942, 943].

Aus **naturalistischen Studien** an behandelten depressiven Patienten sind Rückfall- bzw. Wiedererkrankungsrate von ca. 30-40 % innerhalb eines Jahres und von ca. 40-50 % innerhalb zweier Jahre nach Remission bekannt [213, 223]. Da schon die ausschließlich in der Akutphase angewendeten Psychotherapien bei leichten bis mittelschweren Depressionen, insbesondere die KVT, zu günstigeren längerfristigen Effekten führen als die Pharmako-

therapie, wurde in den vergangenen Jahren verstärkt deren Potenzial als Erhaltungstherapien sowie zur Rückfallprophylaxe und langfristigen Erfolgssicherung untersucht und bestätigt [56].

Psychotherapeutische Maßnahmen (KVT oder IPT) realisieren dabei die bereits im Rahmen der Akuttherapie angewandten Elemente, z. T. ergänzt um weitere spezielle Interventionen. Der Umfang der Erhaltungstherapien liegt zwischen zehn und 36 (einzeltherapeutischen) Sitzungen, verteilt über einen mehrmonatigen, z. T. auch mehrjährigen Zeitraum (sechs- bis 36 Monate). Die Katamnesen reichen bis zu sechs Jahren. Das Grundprinzip dabei ist, dass Psychotherapie potenziell Bewältigungsfähigkeiten, gerade bei kritischen Lebensereignissen, steigern und somit Trigger für rezidivierende depressive Episoden reduzieren kann [56].

Daten zur Wirksamkeit liegen aus drei unterschiedlichen Quellen (siehe unten) vor: (1) **Carry-over-Effekte aus der psychotherapeutischen Akutbehandlung** auf mögliche Rückfälle innerhalb von ein oder zwei Jahren; (2) **Psychotherapien als alleinige Erhaltungstherapien**; (3) **Psychotherapien als Bestandteil einer Kombinationstherapie** in der Erhaltungsphase.

3.6.7.1 Carry-over-Effekte von Psychotherapie

Unter Carry-over-Effekten versteht man Nachwirkungen, die über das Therapieende hinaus anhalten. Diese nachhaltigen Carry-over-Effekte werden auch von der Akuttherapie auf spätere Phasen erwartet, in denen keine Therapie mehr stattfindet (z. B. eine anschließende Erhaltungstherapie oder Therapie zur Rezidivprophylaxe; vgl. [56, 944]). Patienten, die von einer **Pharmakotherapie** profitiert haben, ihre Medikation nach der Behandlung in der Akutphase (z. B. aufgrund des Studiendesigns) jedoch nicht fortgeführt haben, wiesen innerhalb eines Follow-up-Zeitraums von zwölf oder 24 Monaten eine *hohe Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs* auf [945-947].

Im Vergleich hierzu wiesen Patienten, die mit **KVT** behandelt wurden, *signifikant geringere Rückfallraten* auf. In der Studie von Simons et al. [945] hatten 20 % der mit KVT therapierten Patienten gegenüber 66 % derjenigen Patienten, die ihre Medikation abgesetzt hatten, einen Rückfall innerhalb von zwölf Monaten. In der Studie von Evans et al. [947] hatten wiederum 20 % der KVT-behandelten Patienten einen Rückfall gegenüber 50 % der Patienten, die ihre Medikation unterbrochen hatten.

In einem naturalistischen Follow-up der NIMH-Studie [948, 949] gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen bezüglich des Anteils der Patienten, die während eines 18-Monats-Follow-up-Zeitraums ihre Remission beibehalten konnten, und jener Patienten, die nach einer Remission ein Rezidiv erlitten hatten [949]. Gleichwohl waren die Remissionsraten in allen Interventionen relativ gering: bei KVT 30 %, bei IPT 26 %, bei Imipramin und Clinical Management 19 % und bei Placebo mit Clinical Management 20 %. Unter jenen Patienten, die ursprünglich eine Remission erreicht hatten, betrug die Rückfallraten 36 % (KVT), 33 % (IPT), 50 % (Imipramin und Clinical Management) bzw. 33 % (Placebo und Clinical Management). Nach zwölf Monaten hatten diejenigen Patienten, die mit KVT behandelt worden waren, die geringste Rückfallrate. Eine Schlussfolgerung der Autoren geht dahin, dass eine lediglich 16-wöchige Akutbehandlung zu kurz und daher insuffizient für die meisten Patienten ist, um eine volle Remission zu erreichen und zu erhalten.

Zusammengefasst ist festzustellen, dass auch dann Rückfälle und Rezidive im Langzeit-Follow-up auftreten können, wenn Carry-over-Effekte aus der Akutbehandlung mit KVT oder IPT nachweisbar sind (vgl. [950]).

Tabelle 19: Carry-over-Effekte von Psychotherapie

	Studientyp	Ergebnisse ^a
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	Rückfallhäufigkeit: KVT < AD [951, 952]
	5 RCTs	KVT < AD [953-955] KVT = IPT [948, 949] KVT/IPT < AD + CM [948, 949] KVT/IPT < Placebo + CM [948, 949]
Interpersonelle Psychotherapie	2 RCTs	IPT = KVT, AD + CM, Placebo + CM [948, 949]

a: Studien zur Langzeitwirkung psychoanalytischer Therapien, in die auch depressive Patienten eingeschlossen waren, zeigen gleichfalls Carry-over-Effekte vom Therapieende bis zum 1-Jahres-Katamnesezeitpunkt ([859]: GSI der SCL 90-R und IIP-Score; [860]: GSI und Depressionsskala der SCL 90-R und IIP-Score).

3.6.7.2 Psychotherapie als alleinige Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe

Eine **vergleichende Metaanalyse zur Wirksamkeit der KVT** (als Akut- und/oder Erhaltungstherapie) zur Verringerung von Rückfällen und Rezidiven schloss 28 Studien (n = 1 880) ein [956]. Patienten, die in der Akutphase mit einer alleinigen KVT oder mit KVT als Teil einer Kombinationstherapie mit Antidepressiva behandelt wurden, hatten gegenüber mit einer alleinigen Pharmakotherapie behandelten depressiven Patienten eine signifikant erhöhte Chance auf ein besseres Behandlungsergebnis (d. h. in einem mittleren Zeitraum von ca. 60 Wochen keinen Rückfall oder kein Rezidiv zu erleiden). Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass mit einer KVT als Erhaltungstherapie behandelte Patienten im Vergleich zu nicht-aktiv behandelten Kontrollgruppenpatienten (und tendenziell auch gegenüber aktiv mit Antidepressiva behandelten Kontrollgruppen) eine signifikant höhere Chance auf ein besseres Behandlungsergebnis aufwiesen. Zudem hatten sie ein signifikant reduziertes Risiko für einen Rückfall oder ein Rezidiv zum Ende der Erhaltungstherapiephase. Auch eine alleinige KVT als Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe nach einer Pharmakotherapie in der Akutphase reduziert Rückfälle oder Rezidive [303, 956-958].

In einer **Übersichtsarbeit** von de Jong-Meyer et al. wurden ebenfalls Belege für die Wirksamkeit kognitiv-verhaltenstherapeutischer Psychotherapie in Bezug auf die Verringerung von Rückfällen und Rezidiven identifiziert [56].

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von Galante [959] wurde die Wirksamkeit von *MBCT als zusätzliche Psychotherapie* zu TAU untersucht. Für den Zeitpunkt des Ein-Jahres-Follow-ups lagen Daten aus 5 Studien vor, in denen die Rückfallrate in Behandlungsarmen mit MBCT im Schnitt um 40 % reduziert war.

In einer **Metaanalyse** von Piet & Hougaard [960] wurde ebenfalls die Wirksamkeit von MBCT als zusätzliche Psychotherapie zu TAU bzw. einer Placebo-Behandlung untersucht. Dabei konnten insgesamt sechs Studien identifiziert werden. Für den Zeitpunkt des Follow-ups (14-18 Monate) zeigt sich in der Gruppe von Patienten mit drei oder mehr Episoden in der Vorgeschichte eine Reduktion des Rückfallrisikos um 43%.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von Clarke et al. [961] konnten 27 Studien identifiziert werden, in denen psychotherapeutische Interventionen (KVT, MBCT und IPT) im Anschluss an eine pharmakologische oder psychotherapeutische Akutintervention eingesetzt wurden. Dabei zeigte sich eine Reduktion der Rückfallhäufigkeit um 22% zum Zeitpunkt des Follow-ups (12 Monate).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-52 Zur Stabilisierung des Therapieerfolgs sowie zur Senkung des Rückfallrisikos soll im Anschluss an eine Akutbehandlung eine angemessene psychotherapeutische Nachbehandlung (Erhaltungstherapie) angeboten werden.	A

Die Ergebnisse zur Erhaltungstherapie korrespondieren mit Expertenmeinungen zu den Psychotherapievereinbarungen (so genannte Festlegung der Behandlungskontingente): Danach schließt sich die Erhaltungstherapie zur Stabilisierung der erzielten Effekte sowie zur Rezidivprophylaxe „quasi“ in einem Guss an die ambulante psychotherapeutische Akutbehandlung gleich welchen Therapieverfahrens an, wenn nachhaltige Langzeiteffekte erzielt werden sollen.

3.6.7.3 Psychotherapie als Teil einer Kombinationsbehandlung

In einer **Übersichtsarbeit** von de Jong-Meyer et al. konnten teilweise Belege für additive Effekte einer zusätzlichen KVT bzw. IPT zur medikamentösen Erhaltungstherapie identifiziert werden [56].

In einer **systematischen Übersicht und Metaanalyse** von Cuijpers et al. [872] konnten fünf Studien identifiziert werden, in denen remittierte Patienten im Anschluss an die Akutbehandlung mit einer Kombination aus *IPT und Pharmakotherapie* oder *Pharmakotherapie* alleine behandelt wurden. Die Rate der Rückfälle war dabei in der Gruppe der kombinierten Behandlung signifikant geringer als in der Gruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-53 Längerfristige stabilisierende Psychotherapie (Rezidivprophylaxe) soll Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv angeboten werden.	A

Tabelle 20: Psychotherapie als Erhaltungstherapie bzw. zur Rezidivprophylaxe

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalyse	KVT ≥ AD [956] KVT > TAU [956]
	14 RCTs	KVT > CM [303, 962-967] KVT = AD [885] KVT > TAU [825] MBCT + TAU > TAU (für Patienten mit ≥ 3 Episoden) [968, 969] CBASP > unspezifische KG [970] AD + KVT = AD + CM [971] AD + KVT > AD + CM [958]
Interpersonelle Psychotherapie	Metaanalyse	Rückfallhäufigkeit: IPT+AD > AD [872]
	6 RCTs	IPT + AD > IPT [302, 943, 972] IPT > CM + AD [302, 943, 972] IPT > Placebo (ältere Patienten) [607, 734] IPT < AD (ältere Patienten) [734] IPT + AD > IPT, AD (ältere Patienten > 70 J.) [607, 734] IPT + AD akut und AD als Erhaltungstherapie > IPT, AD, IPT + AD [973]

3.6.8 Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression

Als behandlungsresistent werden nach allgemein akzeptierter Definition [974, 975] depressive Störungen angesehen, wenn Patienten auf mindestens zwei unterschiedliche, adäquat (auf-)dosierte Antidepressiva aus verschiedenen Wirkstoffklassen keine Response gezeigt haben. Insgesamt bleibt jedoch eine definitorische Unschärfe bei der Unterscheidung einer *chronischen unipolaren Störung mit mehr als zwei Jahren Dauer* einerseits und einer *behandlungsresistenten Depression* andererseits.

Psychotherapeutische Verfahren wurden bislang nur **äußerst selten in randomisiert-kontrollierten Studien** systematisch auf ihre Effektivität in der Behandlung von auf einer Pharmakotherapie therapieresistenten depressiven Störungen hin evaluiert, obwohl Psychotherapie gemeinhin als Verfahren der Wahl gilt, wenn eine Antidepressivatherapie keine Response bewirkt. Studien zur Wirksamkeit von Psychotherapie bei gegenüber bisheriger Psychotherapie behandlungsresistenter Depression liegen bislang nicht vor (Wechsel des Therapieverfahrens).

In einem **Review** werden nach Einschluss von vier kontrollierten Studien hohe Effektstärken berichtet (gemessen mit der Hamilton Rating Scale for Depression), die durch *KVT* anhand der Verbesserung gegenüber einem neuen Antidepressivum gezeigt wurden (zwei Studien, einmal *Kombination von KVT und AD*), Warteliste oder Selbsthilfemanual) [976-979]. Diese Studien weisen jedoch sehr kleine Fallzahlen auf, und die Validität bzw. Generalisierbarkeit der Befunde ist daher eher eingeschränkt [980].

In einer **systematischen Übersichtsarbeit** von Trivedi et al. [981] wurden sieben Studien identifiziert, in denen *Psychotherapie (hauptsächlich KVT)* als Augmentation oder Alternative zur medikamentösen Behandlung bei behandlungsresistenter Depression untersucht wurde. Dabei zeigte sich in 3 qualitativ hochwertigen, einer qualitativ mittelwertigen und zwei Studien mit methodischen Einschränkungen, dass Psychotherapie einen zusätzlichen Nutzen als Substitution oder Augmentation zur medikamentösen Behandlung erzielen kann. Nur in einer qualitativ mittelwertigen Studie erwies sich *KVT* als unterlegen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung.

Die gegenwärtige Datenlage macht deutlich, dass es einen Bedarf an randomisiert-kontrollierten Studien zur Effektivität psychotherapeutischer Verfahren für Patienten mit behandlungsresistenter Depression gibt. Bei therapieresistenten Verläufen können auch psychotherapeutische Behandlungsformen mit deutlich erweiterten Behandlungskonzepten und höherer Anzahl von Behandlungssitzungen erforderlich sein, deren adäquate Überprüfung der Effektivität durch RCTs bisher noch nicht hinreichend konzipiert und konsentiert worden ist. In Hinsicht auf die Bewertung des medizinischen Nutzens ist die Bedeutung versorgungsnaher kontrollierter oder Feldstudien gegenüber der Relevanz von RCT-Studien abzuwägen.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-54 Bei pharmakotherapieresistenter Depression sollte den Patienten eine angemessene Psychotherapie angeboten werden.	B

Tabelle 21: Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Reviews	<i>KVT</i> > <i>AD</i> , Warteliste, Selbsthilfemanual [980] <i>KVT (+ AD)</i> > <i>AD</i> [981]

3.6.9 Geschlechtsunterschiede in der Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren

Frauen tragen ein ca. doppelt so hohes Risiko, an Depression zu erkranken wie Männer, während Unterschiede im Krankheitsverlauf weniger gut dokumentiert sind [24]. Eine aktuelle Studie an mehr als 1 000 gegen Geschlechtlichen Zwillingspaaren [982] zeigt darüber hinaus unterschiedliche Pfade in die Entwicklung einer Depression in Abhängigkeit von geschlechtsspezifischen Belastungsklustern: Während für Frauen Persönlichkeitsfaktoren wie *Neurotizismus* sowie *wahrgenommenes Versagen mit und Unzufriedenheit in interpersonalen Beziehungen* die wichtigsten Prädiktoren darstellten, waren für Männer *frühere expansive Psychopathologie, frühere depressive Episoden* sowie *finanzielle, arbeitsbezogene und juristische Akutstressoren* am bedeutsamsten. In diesem Kontext wurde die Frage aufgeworfen, ob depressive Frauen möglicherweise besser von Psychotherapie profitieren als Männer, da ihre Depression enger mit Neurotizismus und interpersonellen Stressoren assoziiert zu sein scheint [983]. Allerdings findet sich hierzu keine überzeugende Evidenz. So untersuchten einzelne Studien zur *Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT)* das Geschlecht als möglichen Moderator des Therapieerfolgs und fanden keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei Männern und Frauen [984-987]. Eine stationäre Studie zur *Interpersonellen Therapie (IPT, [988])* fand vergleichbare Responderaten nach 5 Wochen Behandlung. Dagegen hatten Männer etwas niedrigere Depressionswerte (HAMD) und höhere Remissionsraten (89,5% versus 61,8%) bei Entlassung, nach 3-12 Monaten waren jedoch keine geschlechtsbezogenen Unterschiede mehr deutlich. Eine systematische Übersichtsarbeit über Einzelstudien mit verschiedenen psychotherapeutischen Treatments [989] schlussfolgert, dass keine konsistente Evidenz für Geschlechtsunterschiede bezüglich des Psychotherapieerfolgs vorliegt.

In Psychotherapiestudien nehmen i.d.R. deutlich mehr Frauen als Männer teil, hauptsächlich bedingt durch deren höhere Depressionsprävalenz und Inanspruchnahme psychotherapeutischer Angebote. Was die Patientenpräferenz angeht, zeigt eine **Metaanalyse** von 34 Studien, die Pharmako- und Psychotherapie verglichen, dass Frauen signifikant häufiger Psychotherapie bevorzugen [990]. Zudem sind in Studien direkte Vergleiche zwischen

Männern und Frauen i.d.R. a priori nicht geplant. Beide Faktoren tragen dazu bei, dass die statistische Power häufig zu gering ist, um eventuell bestehende Geschlechtsunterschiede in Einzelstudien nachweisen zu können. Eine Lösung bieten hier Metaanalysen, welche die Ergebnisse verschiedener Studien aggregieren. Eine Variante von Metaanalysen stellen Metaregressionen dar, die über den prozentualen Anteil von Frauen bzw. Männern in den eingeschlossenen Studien allerdings nur indirekte Aussagen über mögliche Geschlechtsunterschiede im Therapieerfolg machen können. Eine solche Analyse über 34 Psychotherapiestudien zeigte, dass *KVT* etwas erfolgreicher war als andere Verfahren, wenn der Frauenanteil in Studien höher war [991]. Eine **Metaregression** von Cuijpers et al. fand [992], dass Männer und Frauen in stationärer Psychotherapie gleichermaßen von der Behandlung profitierten. Eine vergleichbare Analyse von von Wolff et al. [993] fand zudem keine Hinweise dafür, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf alleinige Pharmakotherapie versus Kombination mit Psychotherapie reagierten. Bezüglich *Psychotherapie bei somatischer Komorbidität* waren die Effekte von Psychotherapie auf die psychische Symptomatik in zwei Metaanalysen mit Patienten mit Krebserkrankungen [994] und Patienten mit koronarer Herzerkrankung [995] ähnlich gut für Frauen und Männer. Im Bereich psychosozialer Interventionen mit geringer Intensität berichtet ein **Review** [921] ebenfalls keine Effekte des Geschlechts auf die Symptomatik bei älteren Patienten. Ähnlich untersuchte Pinquart et al. [996] in einer Metaanalyse Effekte von *Reminiszenz-Interventionen* bei älteren Patienten, auch hier zeigten die eingeschlossenen Studien keine Geschlechtsunterschiede in der Wirksamkeit.

Die bislang einzige **Metaanalyse** mit individuellen Patientendaten zur Frage von Geschlechtsunterschieden in der Effektivität von face-to-face Therapien schloss Originaldaten aus 14 randomisierten Studien mit 1 793 Patienten ein, die Vergleiche von *KVT*, Pharmakotherapie und Kontrollbedingungen enthielten [997]. Die hier durchgeführten Analysen zeigen, dass a) beim direkten Vergleich zwischen *KVT* und Pharmakotherapie Männer und Frauen ähnlich gut von beiden Therapiemodalitäten profitierten, b) über alle Modalitäten hinweg (*KVT*, Pharmakotherapie und Kontrollbedingung) die Effekte für Frauen und Männer vergleichbar waren und c) das Geschlecht kein spezifischer Prädiktor für das Therapieergebnis darstellte, wenn es darum ging, Effekte der beiden aktiven Verfahren mit den Kontrollbedingungen zu vergleichen.

Die hier referierten Befunde unterliegen einigen Einschränkungen. So untersuchten die weitaus meisten Studien Varianten der Kognitiven Verhaltenstherapie, während zu anderen Psychotherapien (z. B. Psychodynamische Therapien, Interpersonelle Psychotherapie, Gesprächspsychotherapie, sog. Dritte Welle der Verhaltenstherapie) zur Frage des Geschlechts als Prädiktor oder Moderator des Therapieerfolgs keine oder nur vereinzelt Arbeiten vorliegen. Auch wurden i. d. R. nur Kurzzeiteffekte betrachtet, Aussagen zu möglichen Geschlechtsunterschieden bezüglich der Langzeiteffektivität von Psychotherapien lassen sich daraus nicht ableiten. Welchen Einfluss eine mögliche geschlechtsabhängig unterschiedliche Präferenz für die einzelnen Therapien hat, kann ebenfalls nicht abgeschätzt werden.

Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen lässt sich jedoch konstatieren, dass sich nach derzeitiger Befundlage **keine überzeugenden Evidenzen** dafür zeigen, dass **Männer und Frauen unterschiedlich gut von Psychotherapie profitieren** oder sich **geschlechtsdifferenzielle Effekte bezüglich Psychotherapie versus Pharmakotherapie** identifizieren lassen. Diese Aussagen werden gleichermaßen durch Studien unterstützt, die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression ohne und mit somatischer Komorbidität einschlossen, wie auch durch solche, die Interventionen in Settings mit hoher bzw. niedriger Therapieintensität anbieten.

3.7 Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren

3.7.1 Elektrokonvulsive Therapie (EKT)

3.7.1.1 Elektrokonvulsive Therapie als Akutbehandlung

Die **elektrokonvulsive Therapie (EKT)** ist als wirksame Behandlung therapieresistenter und schwerer depressiver Störungen anerkannt. Der Wirkeintritt erfolgt in der Regel rasch. Obwohl vor allem Patienten mit ungünstigen Krankheitsverläufen mit EKT behandelt werden, können in 60-80 % der Fälle Remissionen erzielt werden mit einer maximalen Response nach zwei bis vier Wochen [227, 998]. Bei Patienten mit psychotischen Symptomen liegt die Remissionsrate unter EKT bei ungefähr 90 %, mit einer zu erwartenden Entlastung des Patienten nach zehn bis 14 Tagen [999]. Es gibt Hinweise, dass das Suizidrisiko durch EKT rasch reduziert wird [1000].

Der **Anwendungsbereich der EKT** beinhaltet zu etwa 80 % die **therapieresistente Depression**. Wenn zwei le-ge artis durchgeführte Behandlungen mit Antidepressiva unterschiedlicher Wirkstoffklassen zu keiner Besserung geführt haben, ist eine Behandlung mit EKT indiziert und der Patient sollte über diese Therapieoption aufgeklärt

werden. Daneben kommt die EKT bei **schweren depressiven Episoden** primär zum Einsatz, wenn eine der folgenden Situationen vorliegt:

- andere Behandlungen sind kontraindiziert, beinhalten ein höheres Risiko oder stärkere Nebenwirkungen;
- es liegt ein besonders dringliches Zustandsbild vor (z. B. vital bedrohlich oder schwer suizidal);
- der Patient wünscht die Behandlung ausdrücklich;
- es wird ein gutes Ansprechen auf EKT erwartet (Erfahrung aus vorausgehenden EKT Behandlungen [663] oder prognostische Hinweise wie z. B. psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung [226, 227, 246, 998, 1001-1004]).

Die **Ansprechrate** unter EKT gilt als besser, wenn biologische Aspekte der Erkrankung wie hohe Erkrankungsrate innerhalb der Familie, gut abgrenzbare Phasen oder eine melancholische Ausprägung der Depression überwiegen [1005]. Ältere Patienten profitieren von einer EKT-Behandlung noch deutlicher als jüngere [1006]. Bei diesen ist die EKT insbesondere dann vorteilhaft, wenn unter Pharmakotherapie aufgrund von hohem Lebensalter oder körperlichen Begleiterkrankungen verstärkt Nebenwirkungen auftreten. Es müssen jedoch technische Modifikationen bei der Durchführung der EKT und die höhere Rate an kognitiven Störungen bei vorbestehenden hirnorganischen Störungen beachtet werden [1007-1010].

Juristisch unterscheidet sich die EKT nicht von anderen medizinischen Maßnahmen: nach ausführlicher Aufklärung muss der Patient in die Narkose und die Behandlung schriftlich einwilligen, bei mangelnder Einwilligungsfähigkeit der gesetzliche Vertreter. Behandlungen gegen den natürlichen Willen des Patienten beschränken sich auf Ausnahmefälle [1011]. Soweit der Patient einverstanden ist, sollten Angehörige im Sinn des **Triadlogs** bei der Aufklärung anwesend sein, um einen gemeinsamen Konsens zu erzielen und eine weitreichende Unterstützung für die Behandlung sicherzustellen [1012]. Wichtig erscheint zudem, Patienten rechtzeitig und adäquat über EKT aufzuklären [1013-1016]. Manchmal bestehen bei Patienten und deren Angehörigen **erhebliche Vorbehalte gegenüber der EKT**, die eine rationale Abwägung von Nutzen und Risiko erschweren kann. Soweit Bedenken im Aufklärungsgespräch erkennbar werden, sollten sie thematisiert werden. Die EKT wird im internationalen Maßstab in Deutschland eher selten eingesetzt, die **Häufigkeit** nimmt jedoch in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich zu [1011].

Die **Durchführung der EKT** erfolgt während einer wenigen Minuten dauernden Kurznarkose unter Muskelrelaxierung gemeinsam durch einen Psychiater und einen Anästhesisten. Es wird über Maske oder Larynxmaske beatmet, eine Intubation ist nur extrem selten erforderlich. Über Oberflächenelektroden an der Kopfhaut wird mit einer Folge rechteckförmiger Stromimpulse (Dauer meist unter 1 Millisekunde, Gesamtdauer der Stimulation unter 8 Sekunden) ein therapeutischer generalisierter Krampfanfall ausgelöst, der infolge der Relaxierung äußerlich kaum in Erscheinung tritt und nach 30-90 Sekunden selbständig sistiert. In einer Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung wird initial meist die rechte Hemisphäre (unilateral) stimuliert, soweit erforderlich auch beide Hemisphären (bilateral) [1014, 1017, 1018]. Das iktale Elektroenzephalogramm beider Hemisphären und die Behandlungsparameter werden dokumentiert. Abgesehen von einer kurzen Nachbeobachtungszeit kann der Patient danach an den üblichen Aktivitäten bei stationärer Behandlung teilnehmen.

Eine **Therapieserie** besteht aus durchschnittlich 10 Einzelbehandlungen, die in einer Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung meist zwei bis dreimal pro Woche durchgeführt werden [1019]. Eine EKT Behandlung sollte nicht beendet werden, bevor **potenzierende Maßnahmen**, wie z. B. Wechsel der Elektrodenposition und Steigerung der Stimulusintensität, ausgeschöpft sind [1020]. Eine **Kombination** des Verfahrens mit Pharmakotherapie und Psychotherapie ist unter Berücksichtigung weniger Einschränkungen gut möglich [1014, 1021]. Obwohl EKT meist bei stationären Patienten eingesetzt wird, nimmt die Anwendung **im ambulanten Bereich** zu, vor allem in der Erhaltungstherapie. Ambulante EKT kann nur einer sorgfältig selektierten Patientenpopulation angeboten werden [227, 1022].

Der **Wirkmechanismus** beruht auf dem generalisierten Anfall als therapeutisches Agens [1023]. Dieser stimuliert nach heutigem Erkenntnisstand neurotrophe hirneigene Prozesse, insbesondere die Neubildung und plastische Veränderung von Zellen und Synapsen [1024-1027]. Es ist davon auszugehen, dass EKT neuroregenerativ und nicht neurodestruktiv wirkt. Diese tierexperimentellen Ergebnisse decken sich gut mit einer umfangreichen Metaanalyse, die keine Belege für strukturelle Hirnschäden unter EKT finden konnte [1028].

In **Metaanalysen** von Pagnin et al. [1003] und der britischen ECT Review Group [998] erwies sich **EKT im Vergleich** zu Placebo (Sham-EKT), Antidepressiva im Allgemeinen, MAO-Hemmern und Trizyklika als signifikant wirksamer in Studien, in denen unterschiedliche Subgruppen von depressiven Patienten behandelt wurden (z. B. Depression mit und ohne psychotische Symptome). Die meisten der zugrunde liegenden Studien stammen aus der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts und sind mit den damals verfügbaren Methoden und Substanzen durch-

geführt worden. Zum Vergleich von EKT und modernen Antidepressiva liegen wenige Untersuchungen vor [1003, 1029]. Kontrollierte Studien legen die Annahme nahe, dass bei Patienten, die auf Antidepressiva nicht ansprechen, auch die Responderate auf EKT verringert ist [1030, 1031] und erhöhte Rückfallraten innerhalb von sechs Monaten auftreten [1032, 1033].

Es liegen nur wenige Belege aus prospektiven Studien vor, dass die Responderate durch eine **Kombination von EKT mit Antidepressiva oder anderen Psychopharmaka** erhöht werden kann [1034, 1035]. Trotzdem verabreichen die meisten Behandelnden parallel zur EKT psychotrope Substanzen [1012] mit pragmatischen Argumenten: ein Absetzen könnte die Symptomatik weiter verschlechtern und die EKT könnte durch Veränderungen der Blut-Hirnschranke die Wirksamkeit der Medikamente steigern. Die Kombination von EKT mit Antidepressiva sollte mit Umsicht erfolgen, insbesondere bei Lithium und bei trizyklischen Antidepressiva.

Zur **Kombination von EKT und Psychotherapie** in der Akutphase liegen ebenfalls nur wenige Daten vor. Trotzdem scheint eine psychotherapeutische Begleitung aus pragmatischen Gründen sinnvoll. Im Erfolgsfall kann die relativ plötzliche Besserung der Beschwerden zu Anpassungsschwierigkeiten im Umgang mit sich und der Umgebung führen. Diese sollten mit dem Betroffenen und ggf. den Angehörigen besprochen werden. Bleibt andererseits der Therapieerfolg aus, muss der Behandelnde dem Patienten vermitteln, dass er ihn nicht aufgibt, sondern mit anderen Therapieoptionen weiter begleitet [1014].

3.7.1.2 Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil der EKT

EKT ist ein **sicheres Behandlungsverfahren**, bei dem die Mortalitäts- und Morbiditätsraten extrem gering sind [227, 246]. Solange eine Kurznarkosefähigkeit gegeben ist, gibt es keine absoluten Kontraindikationen. Einige zerebrale und extrazerebrale Erkrankungen gelten als relative Kontraindikationen, wie z. B. erhöhter intrakranieller Druck oder ein kürzlich überstandener Herz- oder Hirninfarkt. EKT kann bei Jugendlichen und geriatrischen Patienten, bei Herzschrittmacher, Gravidität und länger zurückliegendem Herz- oder Hirninfarkt eingesetzt werden. Allerdings erfordern alle **besonderen Konstellationen** eine sorgfältige Abklärung, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, eine spezifische Aufklärung und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen.

Im Zusammenhang mit der Behandlung können **Komplikationen** wie Herzrhythmusstörungen, Blutdruckdysregulationen und prolongierte Anfälle auftreten. Kopfschmerzen, Schwindel und Muskelkater sind häufig genannte **Nebenwirkungen**, die symptomatisch behandelt werden. Selten kommt es zu einem **Switch** in eine (hypomanische Symptomatik). Dann sollte weiterbehandelt werden, da EKT auch antimanisch wirksam ist [1036].

Kognitive Nebenwirkungen nach EKT können als postiktale Verwirrheitszustände sowie anterograde und retrograde Amnesien auftreten. Risikofaktoren sind z. B. bilaterale Applikation, hohe Stimulusintensität, hohe Behandlungsfrequenz. Da diese Behandlungsparameter in der Regel mit einer stärkeren Wirkung der EKT einhergehen, muss eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung getroffen werden. In den meisten Fällen bilden sich Defizite rasch und vollständig zurück, so dass die kognitiven Funktionen ab einem Zeitraum von 15 Tagen nach der EKT Behandlung im Mittel besser sind als vor der Behandlung [1037]. Selten, schwer objektivierbar, aber glaubhaft beklagen wenige Patienten persistierende retrograde Amnesien in Form von inselförmigen Erinnerungslücken im Langzeitgedächtnis, unter denen sie stark leiden [1038, 1039]. Aufgrund einer Vielzahl von Untersuchungen ist festzustellen, dass sich unter EKT keine strukturellen Hirnschäden darstellen lassen [1028].

3.7.1.3 EKT als Erhaltungstherapie

Nach erfolgreicher EKT besteht ohne prophylaktische Maßnahmen eine **hohe Rückfallgefahr** wegen der Chronizität und Therapieresistenz der behandelten Störungen. Zwischen 50 % und 95 % der Patienten, die auf eine EKT hin remittiert sind, erleiden innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall. **Prädiktoren** hierfür sind eine vor der Behandlung mit EKT bestehende Therapieresistenz auf Pharmakotherapie und ein höher Schweregrad der Depression [227]. Prophylaktische Maßnahmen können Kombinationen von medikamentöser Behandlung, EKT-Erhaltungsbehandlung und Psychotherapie beinhalten [1040, 1041].

Es liegt eine **randomisierte und doppelblinde Studie** zur **rezidivverhütenden Pharmakotherapie** im Erhaltungstherapiezeitraum nach Remission unter EKT vor [1042]. Im sechsmonatigen Studienzeitraum kam es unter Placebo bei 84 % der Patienten, unter Nortriptylin bei 60 % der Patienten und unter einer Nortriptylin-Lithium-Kombination bei 39 % der Patienten zu einem Rezidiv (jeweils signifikante Unterschiede). Ein **systematisches Review** [1043] zeigt eine Halbierung des Rückfallrisikos unter Medikation (37,7 %) im Verhältnis zu Placebo in den ersten sechs Monaten nach EKT. Unter EKT-Erhaltungstherapie betrug das Rückfallrisiko 37,2 %.

Nach erfolgreicher Behandlungsserie kann EKT selbst als **Erhaltungstherapie** genutzt werden. In der Regel wird eine Gesamtdauer von mindestens sechs Monate gewählt, mit Behandlungsintervallen allmählich zunehmend

von einmal wöchentlich bis einmal im Monat [1002, 1014, 1020, 1029, 1032]. Eine **randomisiert-kontrollierte Studie** mit 201 Teilnehmern, die EKT, eine Pharmakotherapie und ein Placebo hinsichtlich ihrer Effektivität als sechsmonatige Erhaltungstherapie untersuchte, zeigte ähnliche Wirkungen von EKT und Antidepressiva und eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo (Rückfallrate innerhalb von sechs Monaten: bei EKT 37,1 %, bei Antidepressiva 31,6 %; stabile Remission: bei EKT 46,1 %, bei Antidepressiva 46,3 %) [1044]. Zwei **systematische Reviewarbeiten** der letzten 3 Jahre kommen zu dem Schluss, dass EKT-Erhaltungstherapie wirksam ist [1045, 1046].

Eine **randomisiert-kontrollierte Studie** mit erfolgreich behandelten EKT Patienten mit Psychopharmaka als prophylaktische Maßnahme konnte einen **Zusatznutzen von kognitiver Gruppen-Verhaltenstherapie** zeigen, jedoch nicht von EKT [1047].

Es besteht somit eine weitgehende Übereinstimmung der genannten Untersuchungen, dass nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie auf eine Erhaltungstherapie nicht verzichtet werden kann. Falls eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend hilft oder eine Unverträglichkeit besteht, sollte ersatzweise EKT zum Einsatz kommen [1020]. EKT als Erhaltungstherapie beinhaltet ein weniger hohes **Risiko für kognitive Nebenwirkungen** als die Behandlungsserie, möglicherweise bedingt durch längere Intervalle zwischen den Behandlungen [1048].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-55 mod 2015 EKT soll bei schweren, vital bedrohlichen oder therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden. LoE Ia: Metaanalysen [983, 1003]</p>	A
<p>3-56 NEU 2015 Nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie sollte eine Erhaltungstherapie mit Pharmakotherapie und Psychotherapie erfolgen, mit oder ohne zusätzliche EKT. LoE Ia: Metaanalysen [1043, 1045, 1046]</p>	B
<p>3-57 mod 2015 Eine EKT-Erhaltungstherapie nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie sollte eingesetzt werden bei Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • unter einer adäquaten sonstigen Rezidivprophylaxe in der Anamnese einen Rückfall erlitten hatten bzw. • eine Unverträglichkeit gegenüber einer Rezidivprophylaxe aufweisen bzw. • eine entsprechende Präferenz haben. <p>LoE Ib: Metaanalysen [1045, 1046], RCT [1044] und Referenzleitlinien [999, 1020]</p>	B

3.7.2 Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)

Partieller Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte beziehungsweise **vollständiger Schlafentzug** ist die einzige antidepressive Intervention mit ausgeprägten und sichtbar positiven Wirkungen noch am gleichen Tag. Angesichts ihrer relativ leichten Umsetzbarkeit in einem ambulanten oder stationären Setting, Nichtinvasivität, Kosteneffizienz und raschen Wirkung kann die Wachtherapie als ein die antidepressive Therapie ergänzendes Element eingesetzt werden, besonders wenn eine rasche Response notwendig ist oder bei Schlafentzug als Add-On-Therapie, die Effekte einer ungenügenden medikamentösen Therapie augmentiert werden sollen [944, 1049-1051]. Wachtherapie kann auch bei nichtmedizierten Patienten verwendet werden [663].

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Schlafdeprivation, bei der Patienten für bis zu 40 Stunden wach gehalten werden, depressive Symptome vorübergehend bessern kann [1052-1054]. Bei ca. 60 % der Patienten kommt es zu einer kurzfristigen Besserung der depressiven Symptomatik [1053, 1054]. Besonders Patienten, die eine innerhalb eines Tages oder von Tag zu Tag variierende Stimmung aufweisen, profitieren von dieser Behandlungsmethode [1054]. Der **antidepressive Effekt ist jedoch gewöhnlich nicht anhaltend**, so dass die meisten Patienten sogar nach einer Nacht des Schlafens (so genannten Erholungsnacht) wieder einen Rückfall erleiden. Bis

zu 15 % der Patienten in klinischen Studien zeigen jedoch eine anhaltende Response nach völligem Schlafentzug [944].

Üblicherweise führt man einen partiellen Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte einmal wöchentlich unter stationären Bedingungen durch, bis eine deutliche Remission eingetreten ist. Voraussetzung für eine häufigere Behandlung ist, dass etwa zweimal getestet wird, ob überhaupt der Patient positiv darauf reagiert. Die antidepressive Wirkung durch wiederholten vollständigen Schlafentzug [1055] oder die Kombination von Schlafentzug mit einer Schlafphasenverschiebung (Vorverschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus um ca. sechs Stunden, „phase advance“) ist ebenfalls mit Daten belegt [1056, 1057]. Meist ist es für Patienten einfacher, wenn der Schlafentzug in einer kleinen Gruppe von Mitpatienten durchgeführt wird. Alle anderen therapeutischen Maßnahmen werden – bis natürlich auf die Schlafmedikation - weitergeführt.

Eine weitere Strategie, den antidepressiven Effekt zu verstetigen, besteht in einer **Kombination aus Schlafentzug und antidepressiver Medikation, Lithium, Pindolol- oder Schilddrüsenhormonbehandlung und Lichttherapie** [944, 1054]. Placebokontrollierte Studien sind für eine solche Behandlung schwer umsetzbar, aber mehrere kontrollierte Studien zur Schlafentzugstherapie unterstützen diese kombinierten Strategien [944]. Patienten mit bekannten Krampfleiden oder einer wahnhaften Depression sowie akut suizidale und/oder multimorbide Patienten sollten nicht oder nur unter intensiver kontinuierlicher Überwachung mit Schlafentzug behandelt werden, da es unter Schlafentzug bei entsprechend vorbelasteten Patienten zu zerebralen Krampfanfällen und einer Verschlechterung der wahnhaften Symptomatik kommen kann.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-58 Wachtherapie sollte in der Behandlung depressiver Episoden als Behandlungsform erwogen werden, wenn eine rasche, wenn auch kurz anhaltende Response therapeutisch gewünscht wird oder eine andere leitliniengerechte Behandlung ergänzt werden soll.	B

3.7.3 Lichttherapie

Die **saisonal abhängige Depression** (*saisonale depressive Störung* nach F33) ist ein bestimmter *Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung*, die mit einem saisonalen Muster auftritt. Dabei ist die „Winter“-Depression die am meisten verbreitete Art der saisonal abhängigen Depression, bei der Patienten Symptome einer klinischen Depression zeigen, speziell im Herbst und Winter, mit einer vollständigen Remission im Frühling und Sommer.

Lichttherapie („Phototherapie“) oder die **Medikation mit SSRI** gelten als Behandlung erster Wahl bei *saisonal abhängiger Depression* [1058-1060]. Das bevorzugte Gerät für die Lichttherapie ist eine Lichtquelle, die weißes, fluoreszierendes Licht abgibt, bei dem der UV-Anteil herausgefiltert wird, und das Lichtintensitäten größer als 2 500 Lux erzeugt [944, 1061]. Die anfängliche Dosis bei der Lichttherapie beträgt 10 000 Lux für 30-40 Minuten pro Tag, die jeden Morgen (so rasch wie möglich nach dem Erwachen) wenigstens zwei- bis vier Wochen lang verabreicht wird. Bei Verwendung von Lichtquellen mit einer Intensität von 2 500 Lux erhalten Patienten zwei Stunden Lichttherapie pro Tag [1061]. Eine richtige Platzierung während der Therapie ist wichtig; Patienten sollen höchstens ca. 50-80 Zentimeter von der Lichtquelle entfernt sitzen. Die Augen müssen hierbei geöffnet sein und dürfen nicht mit einer Sonnenbrille oder anderem verdeckt werden. Patienten zeigen normalerweise innerhalb einer Woche eine messbare Besserung, jedoch kann es bis zu vier Wochen dauern, bis eine vollständige Response erreicht wird.

Die Wirksamkeit von Lichttherapie bei saisonal abhängigen Stimmungsstörungen ist durch eine **Metaanalyse** aus 23 randomisiert-kontrollierten Studien [1062], mehrere große **randomisiert-kontrollierte Studien**, die Lichttherapie mit plausiblen Placebos vergleichen [1063, 1064], **Metaanalysen** [1060] sowie publizierte Leitlinien [944, 1061] belegt. Die Responderate auf Lichttherapie liegt bei 60-90 %, wobei die Response innerhalb von zwei- bis drei Wochen auftritt [944].

Die meisten Patienten, jedoch nicht alle, zeigen eine rasche Wiederkehr der depressiven Symptome nach dem Absetzen der Lichttherapie. Daher sollen Patienten die Lichttherapie während der gesamten Zeitperiode eines erhöhten Risikos für eine Winterdepression fortführen und während der asymptomatischen Sommermonate absetzen [944, 1061] sowie ihre sonstige Behandlung unverändert weiterführen.

Die **Wirksamkeit von Lichttherapie** für *nichtseasonal abhängige depressive Störungen* ist **weniger gut belegt**. Ein **Cochrane-Review** [1065] auf der Basis von 49 randomisierten kontrollierten Studien kommt dennoch zu der Schlussfolgerung, dass Lichttherapie eine bescheidene, wenngleich nachweisbare Wirksamkeit bei nichtseasonaler Depression aufweist. Aufgrund kleiner Stichproben und kurzer Behandlungsdauern (ein- bis vier Wochen) kann derzeit jedoch keine Behandlungsempfehlung ausgesprochen werden.

Es existieren **keine Kontraindikationen für Lichttherapie** oder Hinweise darauf, dass sie mit Augen- oder Retinaschäden assoziiert wäre [663]. Jedoch sollten Patienten mit Risikofaktoren für die Augen vor der Behandlung einen Augenarzt aufsuchen. Die **häufigsten Nebenwirkungen** einer Lichttherapie in klinischen Studien sind *überanstrengte Augen, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Agitation* oder *Übelkeit, Sedierung* oder sehr selten *hypomanische oder manische Symptome* [227, 663]. Diese Nebenwirkungen treten jedoch nur vorübergehend auf und sind meist nur mild ausgeprägt; sie nehmen mit der Zeit ganz ab oder verringern sich mit der Abnahme der Lichtdosis [1061]. Die Kombination von Lichttherapie mit einem Antidepressivum kann die Wirksamkeit der Behandlung erhöhen; jedoch sollten mögliche photosensibilisierende Wirkungen von Phenothiazin-Neuroleptika (z. B. Perazin), trizyklischen Antidepressiva, Lithium und Hypericum berücksichtigt werden [227, 663]. Patienten, die beide Behandlungsformen erhalten, wird geraten, angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu treffen [226].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-59 Lichttherapie soll als Behandlungsform bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, erwogen werden.	A
3-60 Mit Lichttherapie behandelte Patienten mit saisonal abhängiger depressiver Episode, die auf diese Therapieform ansprechen, können die Lichttherapie den gesamten Winter über fortsetzen.	O

3.7.4 Körperliches Training

Körperliche Aktivität hat positive Effekte auf die Gesundheit und wird von der WHO für alle gesunden Personen empfohlen [1066]. *Körperliches Training* wird nach den Richtlinien des American College of Sports Medicine (ACSM) definiert als *geplante, strukturierte und wiederholte körperliche Aktivität zur Erhaltung oder Verbesserung einer oder mehrerer Bereiche körperlicher Fitness* [1067]. Die aktuellen Empfehlungen beinhalten aerobes Ausdauertraining in moderater Intensität für mindestens 30 Minuten an mindestens fünf Tagen pro Woche oder intensives Training für mindestens 20 Minuten an mindestens drei Tagen pro Woche, bzw. eine Kombination aus beiden. Es sollte ein Energieverbrauch von mindestens 500 bis 1000 metabolischen Einheiten (MET)-Minuten pro Woche erreicht werden. An zwei bis drei Tagen pro Woche sollte zudem Krafttraining für alle großen Muskelgruppen sowie Gleichgewichts- und Koordinationstraining durchgeführt werden [1068].

Die **optimale Dauer und Intensität** für die Behandlung der Depression ist noch nicht wissenschaftlich ausreichend untersucht bzw. belegt. Die NICE-Leitlinie „Depression“ (2009) empfiehlt als Intervention für *leichte bis mittelschwere Depressionen* strukturierte, supervidierte Bewegungsprogramme drei Mal pro Woche für die Dauer von je 45 bis 60 Minuten über 10 bis 14 Wochen [449].

Eine Vielzahl von Publikationen unterschiedlicher Qualität untersuchte den Einfluss von körperlichem Training auf die Stimmung und depressive Erkrankungen. Die Cochrane Collaboration erstellte seit dem Jahr 2001 wiederholt Reviews zur Wirksamkeit von körperlichem Training bei Depressionen. Die vierte und derzeit aktuellste Version stammt aus dem Jahr 2013 und fasst in einer **Metaanalyse** 35 Studien mit über 1.300 Probanden zusammen [1069]. Es wurden randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) berücksichtigt, die depressive Personen einschlossen (definiert durch klinische Interviews oder durch Cut-off-Werte in Selbst- oder Fremdbeurteilungsskalen), unabhängig vom Schweregrad. Studien, die Depressivität bei Gesunden, Patienten mit einer postnatalen Depression oder Dysthymie einschlossen, wurden nicht berücksichtigt. Die Interventionen entsprachen den Definitionen für körperliches Training des ACSM und beinhalteten Gehen, Laufen (auch Laufband), Fahrradfahren (auch Ergometer), Tanzen, Rudern und Krafttraining. Die eingeschlossenen RCTs wiesen Kontrollgruppen mit einer Warteliste, Placebo- oder Standardintervention, einer sonstigen Intervention oder Bewegungstherapie als Zusatzintervention auf. Kontrollgruppen mussten keine oder Placebointerventionen oder Bewegung zusätzlich zu einer identischen Intervention in beiden Armen beinhalten. Weitere Behandlungsarme (Pharmakotherapie, Psycho-

therapie oder alternative Verfahren) waren möglich. Die Dauer der Therapien variierte von 10 Tagen bis zu 16 Wochen. Die Autoren ermittelten eine *moderate Effektstärke* (Standard mean difference) von -0.62 (95%-Konfidenzintervall: $-0.81 - -0.42$, $p < 0.00001$) für die Wirksamkeit von körperlichem Training auf depressive Symptome. Allerdings bestand eine erhebliche Heterogenität ($I^2: 63\%$). Unter ausschließlicher Berücksichtigung von Studien aus dieser Metaanalyse, bei denen die Diagnose einer Depression anhand klinischer Kriterien gestellt wurde (23 Studien, 967 Probanden), wurde ebenfalls eine *moderate Effektstärke* von -0.57 (95%-Konfidenzintervall $-0.81 - -0.32$, $p < 0.00001$) bei moderater Heterogenität ($I^2: 63\%$) ermittelt [1069].

Wurden Studien betrachtet, die Langzeitdaten berichteten (8 Studien, 377 Probanden), ergab sich eine *geringere Effektstärke* von -0.33 (95%-KI $-0.63 - 0.03$, $p = 0.029$) bei moderater Heterogenität. Bei einer Auswertung von Studien besonders hoher Qualität, die kombiniert einen verdeckten randomisierten Studieneinschluss, eine Intention-to-treat-Analyse und eine geblindete Auswertung beinhalteten (lediglich 6 Studien mit 464 Probanden), blieb die *Effektstärke* unter $0,2$ (SMD -0.18 ; 95% KI -0.47 bis 0.11 , $p=0,22$) und unterhalb der Signifikanzschwelle.

In einer **Metaanalyse** von Krogh et al. [1070], die Studien einschlossen, bei denen die Probanden die Diagnose einer Depression durch einen professionellen Behandelnden erhielten, konnte nur ein geringer und kurz wirksamer Effekt der Intervention gezeigt werden (SMD $-0,40$; 95% KI $-0,66$ bis $-0,14$), der nicht über die Dauer der Intervention anhielt. Wurden ausschließlich qualitativ hochwertige Studien ($n=3$) berücksichtigt (Kriterien identisch wie [1069]), fand sich nur noch *eine geringe und nicht signifikante Effektstärke* (SMD -0.19 ; 95%-KI -0.7 bis 0.31).

Daten zu sekundären Outcomes, z. B. zur Besserung der Lebensqualität, waren ungenügend und nicht signifikant. Vergleichsstudien mit Psychotherapie oder Pharmakotherapie als sekundäre Endpunkte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Allerdings kann daraus nicht eine ähnliche Wirksamkeit von körperlichem Training und Pharmako- oder Psychotherapie abgeleitet werden. Ein RCT zeigte eine signifikante Überlegenheit von körperlicher Aktivität im Vergleich zu Lichttherapie [1071].

Subgruppenanalysen ergaben *stärkere Effektstärken für Krafttraining* ($-1,03$) und *gemischte Interventionen* ($-0,85$) versus *aerobes Ausdauertraining* ($-0,55$) bei allerdings großen Konfidenzintervallen [1069]. Eine eindeutige Aussage über die Überlegenheit von Krafttraining im Vergleich zu aerobem Ausdauertraining kann aber nicht abgeleitet werden.

Ein starker Effekt wurde auch in einer anderen **Metaanalyse** festgestellt, die den Effekt für *Spaziergänge* ab 20 Minuten analysierte. Es fand sich aber eine große Heterogenität der Interventionen und eingeschlossenen Personengruppen, so dass eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse fraglich bleibt [1072]. Die Subgruppenauswertung zur Trainingsintensität zeigte heterogene Ergebnisse mit einer Tendenz stärkerer Wirkeffekte für höhere Intensitäten. Ähnlich waren längere Interventionsdauern tendenziell mit höherer Effektstärke assoziiert [1069].

Untersuchungen an weiteren Subgruppen konnte für *ältere Personen* ebenfalls eine Effektivität von körperlichem Training auf depressive Symptome zeigen [1073, 1074], wobei es Hinweise gibt, dass Effekte aeroben Ausdauertrainings in dieser Population länger anhalten als Krafttraining. In der **Metaanalyse** von Bridle fand sich ein *kleiner signifikanter Effekt* auch bei Probanden, bei denen die klinische Diagnose einer *Major Depression* gestellt wurde (SMD -0.38 , 95% KI -0.67 bis -0.10). Die Heterogenität und Risk of Bias wurde als moderat angegeben. Keine ausreichende Datenbasis liegt für die Effektivität von körperlichem Training für die Untergruppe von Depressiven mit Demenz vor [1075].

Eine weitere **Metaanalyse** untersuchte den *Effekt von kardiologischen Rehabilitationsprogrammen bei Patienten mit Herzerkrankung und Depression* [1076], allerdings handelte es sich überwiegend um multimodale Interventionen, sodass ein isolierter Effekt des körperlichen Trainings nicht extrahiert werden konnte. Auch für Patienten mit depressiven Symptomen, die einen *Schlaganfall* überlebten, konnte *kein eindeutiger Effekt* körperlichen Trainings auf depressive Symptome gefunden werden [1077].

Eine **Metaanalyse**, die die *Effekte von körperlichem Training bei Tumorkranken mit Depressionen* untersuchte [1078], fand eine *signifikante kleine Effektstärke* der Intervention (-0.22 KI -0.43 bis -0.09). Eine weitere Metaanalyse fand ebenfalls eine *kleine Effektstärke bei Brustkrebspatientinnen* [1079]. Am effektivsten waren supervidierte, höherfrequente Programme. Am meisten profitierten Personen im Alter zwischen 47 und 62 Jahren. Allerdings hatten die meisten eingeschlossenen Studien Depression nicht als primären Endpunkt und die Diagnosen wurden nicht durchgehend anhand klinischer Diagnosekriterien gestellt.

Unklar bleibt, *welche Art von körperlichem Training am effektivsten ist*. Die meisten Untersuchungen liegen zu **aerobem Ausdauertraining** vor. Subgruppenauswertungen zeigten höhere Effektstärken bei **Krafttraining** oder einer **Mischung aus Kraft- und Ausdauertraining**. Eindeutige Aussagen zu optimaler Art, Dauer und Intensität des körperlichen Trainings können anhand der Datenlage noch nicht gegeben werden. Andere Formen regelmä-

ßiger körperlicher Aktivität wie **Thai Chi** oder **Qigong** scheinen *ebenfalls positive Effekte auf depressive Symptome* aufzuweisen [1080-1082]. Sie sind eine Mischung aus körperlichem Training und mentalen Effekten mit Elementen aus Meditation und Entspannungsverfahren, erfüllen aber nicht die allgemeinen Kriterien von körperlichem Training nach ACSM.

Insgesamt bestehen methodische Probleme bei der Untersuchung von Bewegung bei Depression u. a. darin, dass eine Verblindung hinsichtlich der körperlichen Aktivität kaum möglich ist und dass eine Kontrolle der Bewegung im Alltag außerhalb der Intervention schwierig ist. Die meisten Metaanalysen wiesen große Heterogenitäten der Studien auf. Viele Studien waren recht klein und generierten die Probanden nicht aus klinischen Kollektiven. Auch ist mit einem Publikationsbias zu rechnen.

Zusammenfassend liegen eine größere Anzahl von RCTs als und mehrere Metaanalysen zur Effektivität von körperlichem Training bei Depressionen vor. Diese legen einen **moderaten Effekt der körperlichen Aktivitäten** nahe. Die Qualität dieser Aussage wurde von Cooney et al. [1069] als moderat eingestuft. Werden nur methodisch sehr hochwertige RCTs berücksichtigt, ist ein **geringer Effekt körperlichen Trainings** nur kurzzeitig und über die Interventionszeit hinaus nicht mehr eindeutig nachweisbar. Unklar bleibt auch die additive Wirkung von körperlichem Training und Pharmako- und/oder Psychotherapie.

Körperliches Training hat nach aktueller Datenlage einen **kleinen Effekt in der Behandlung der Depression**, insbesondere während der Phase der körperlichen Aktivitäten bzw. Intervention. Allerdings konnten die wenigen qualitativ hochwertigen Studien und Studien mit Langzeit-Follow-up keine eindeutigen Effekte nachweisen. Es ist noch nicht eindeutig belegt, dass dieser Effekt langfristig über die Dauer der Intervention hinaus anhält. Eine Empfehlung zu Art, Intensität und Häufigkeit körperlichen Trainings kann derzeit noch nicht gegeben werden.

Die **Referenzleitlinie NICE** empfiehlt, körperliche Aktivierungsprogramme (Intensität siehe oben) bei Personen mit leichter oder mittelschwerer Depression im Gruppensetting durch einen geeigneten Übungsleiter durchzuführen [449]. Die **schottische Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)** kommt zum Schluss, dass strukturiertes körperliches Training als eine Behandlungsoption bei Personen mit Depressionen berücksichtigt werden kann (Grad B-Evidenz) [1083].

Formal liegt ein Evidenzgrad A (mehrere Metaanalysen) vor. Da die Ergebnisse jedoch eine deutliche Heterogenität aufweisen und nicht ausreichend Studien sehr hoher Qualität vorliegen, die diese Aussage unterstützen, ist die Evidenzlage noch vorläufig und als geringer (entsprechend Grad B) zu bewerten.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-61 mod 2015</p> <p>Patienten mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollte die Durchführung eines strukturierten und supervidierten körperlichen Trainings empfohlen werden.</p> <p>LoE Ib: Metaanalysen [1069, 1070, 1072, 1075, 1078] und Referenzleitlinien [449, 1083]</p>	B

3.7.5 Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten

3.7.5.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Die **repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS)** ist eine neue Technologie, um nichtinvasiv kortikale Neurone durch elektromagnetische Induktion zu stimulieren. Für die Behandlung depressiver Störungen wird wiederholt (über drei bis sechs Wochen hinweg täglich) der linke oder rechte dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) durch ein starkes, zeitlich veränderliches Magnetfeld (Pulsdauer 100-400 µs, Intensität 1,5-2,5 Tesla) stimuliert [1084-1086]. Im Rahmen der Therapie wird die rTMS mit Frequenzen von 1-50 Hz und Impulsserien über 10 bis 30 Minuten durchgeführt. Die rTMS ist eine nicht invasive und nebenwirkungsarme Stimulationsform [1087, 1088]. In seltenen Fällen wurden epileptische Anfälle beschrieben [1088, 1089]. Die diesbezüglich definierten Sicherheitskriterien sollten beachtet werden [1090].

Ursprünglich wurde die Einzelpuls-TMS als diagnostisches Verfahren in der Neurologie verwendet und später als rTMS für experimentell neurowissenschaftliche Anwendungen weiterentwickelt. Auf der Basis von Bildgebungsuntersuchungen bei Depressionen wurde die rTMS des DLPFC als neue antidepressive Behandlungsform etabliert.

Eine große Zahl von Studien unterstützt den Befund, dass die hochfrequente (10-20 Hz) rTMS des linken DLPFC **akute antidepressive Effekte** besitzt [1084, 1090]. Unter diesen Studien sind auch **zwei große multizentrische, placebokontrollierte Studien**, in denen untersucht wurde, ob eine hochfrequente rTMS des linken DLPFC als Monotherapie antidepressive Effekte bei Patienten zeigt, die auf mindestens einen pharmakologischen Therapieversuch nicht angesprochen haben [1091, 1092]. Beide Studien belegen die akute antidepressive Wirkung der rTMS im Vergleich zu einer Placebostimulation.

Eine dritte große **multizentrische, placebokontrollierte Studie** zeigte zudem, dass die sog. Deep TMS, eine abgewandelte Spulenform mit geringerer Fokalität und somit höherer Eindringtiefe, als Monotherapie bei Patienten mit 1-2 erfolglosen pharmakologischen Therapieversuchen in der Vorgeschichte eine akute antidepressive Wirkung im Vergleich zu einer Placebostimulation besitzt [1093]. Diese Effekte waren bei Patienten mit geringerer (1-2 Behandlungsversuche) und höherer (3-4 Behandlungsversuche) Therapieresistenz vergleichbar und über 12 Wochen Erhaltungstherapie stabil.

Die antidepressive Wirksamkeit der rTMS wird auch durch eine Reihe von **Metaanalysen** belegt (u. a. mit der jüngsten Metaanalyse von 29 Studien mit 1 371 Patienten [1094] sowie evidenzbasierten Leitlinien [1090], in denen 26 positive und 14 negative Studien identifiziert wurden, die in der Summe die antidepressive Wirksamkeit auf einem hohen Evidenzlevel zeigen.

Die **Stärke und klinische Relevanz** der gefundenen Effekte wird noch kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit psychotischer Depression ist die rTMS der EKT unterlegen, bei Fehlen psychotischer Symptome ist die Datenlage bezüglich einer Überlegenheit der EKT nicht eindeutig [1090]. Der direkte Vergleich von rTMS und antidepressiver Medikation wurde bislang nur in zwei Studien (1 Hz rTMS des rechten DLPFC versus Venlafaxin) untersucht. Beide Studien zeigten zwar keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, besaßen jedoch auch keine ausreichende statistische Power und weitere methodische Limitationen, um die vergleichbare Wirksamkeit von rTMS und Pharmakotherapie nachzuweisen [1095].

Eine weitere multizentrische Placebo-kontrollierte Studie untersuchte, ob eine Behandlung mit Mirtazapin oder Venlafaxin wirksamer ist, wenn man eines der beiden Antidepressiva ab Behandlungsbeginn bereits mit rTMS kombiniert [1096]. In dieser Studie zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen einer Verum-rTMS im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung. Auch hier erlaubt die Fallzahl der Studie mit 127 Patienten keine eindeutige Interpretation des negativen Ergebnisses da in der Regel deutlich höhere Fallzahlen für den Nachweis der Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung im Vergleich zu einer anderen wirksamen antidepressiven Therapie benötigt werden.

Bezüglich spezifischer Kombinationen von rTMS mit Pharmakotherapie oder Psychotherapie besteht daher ebenso Forschungsbedarf wie hinsichtlich klinischer oder neurobiologischer Prädiktoren für ein Ansprechen, differentieller Indikationen und Erhaltungstherapieformen mit rTMS.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-62 NEU 2015 Eine hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) kann bei Patienten eingesetzt werden, die primär nicht auf eine antidepressive Pharmakotherapie angesprochen haben. LoE Ib: Metaanalyse [1094], RCTs [1091-1093, 1095, 1096] und Referenzleitlinie [1090]	0

3.7.5.2 Vagus-Nerv-Stimulation

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist eine weitere Technologie zur **nicht invasiven Gehirnstimulation**, die in der Behandlung therapieresistenter Epilepsiepatienten seit 1994 in Europa zur Verfügung steht [1097]. Sie beinhaltet das Implantieren eines Schrittmachers und die Herstellung einer Verbindung mit dem linken Nervus vagus. Letzterer sendet autonome elektrische Signale über das Mittelhirn zum limbischen System und zu kortikalen Gebieten. Bezüglich der Sicherheit der VNS existieren Daten aus Studien an Epilepsiepatienten. Danach führt VNS zu signifikanten Gesundheitsrisiken einschließlich Veränderungen in der Stimme, Husten, Dyspnoe, Nackenschmerzen, Dysphagie, Laryngismus, Parästhesien und Pharyngitis [1098], die aber im Verlauf der Behandlung fortschreitend abnehmen [1099].

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** [1100] konnten 13 unkontrollierte Studien identifiziert werden, die Hinweise für eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik bei Behandlung mit VNS

lieferten, die einzige randomisiert-kontrollierte Studie zeigte jedoch keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-63 mod 2015</p> <p>Für die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) gibt es noch zu wenig Evidenz, um Empfehlungen für ihre allgemeine klinische Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können.</p> <p>LoE Ib: RCT [1098]</p>	<p>Statement</p>

3.7.6 Unterstützende Therapieverfahren und therapeutische Maßnahmen

3.7.6.1 Ergotherapie

Ergotherapie zielt auf eine sinnerfüllte Betätigung im Alltag ab. Entsprechend arbeiten Ergotherapeuten nach einem alltagsbezogenen und handlungsorientierten Ansatz [159]. Im Fokus der Ergotherapie steht die Wiederherstellung und den Erhalt von Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität in für den Einzelnen wichtigen Lebensbereichen (z. B. Selbstversorgung, Haushaltsführung, Wirtschaftliche Eigenständigkeit, Beruf, Ausbildung und Freizeit). Eingesetzt werden dazu spezifische, für den Patienten sinnstiftende und zielgerichtete Aktivitäten, Maßnahmen der Umwelanpassung und Beratung. Dabei gehört zur Ergotherapie ggf. auch die Möglichkeit, dass Patienten ihre eigenen kreativen Potenziale wiederentdecken und durch die Erkrankung verloren gegangene Fähigkeiten wiedererlangen. Ergotherapeutische Behandlungsmaßnahmen gehören zum modernen Standard jeder Art von psychiatrischer Therapie. Im ambulanten Bereich erfolgt die Verordnung von Ergotherapie nach der Heilmittelrichtlinie. Ambulante arbeitstherapeutische Ergotherapie zusätzlich zur ambulanten Routinebehandlung (in Form von Psychoedukation, kognitiv-verhaltenstherapeutischen Techniken und bei Bedarf medikamentöser Behandlung) führte in einer **randomisierten kontrollierten Studie** dazu, dass die Patienten im Durchschnitt drei Monate früher ihre Arbeit wieder aufnehmen konnten und in den ersten 18 Monaten nach Randomisierung signifikant häufiger und mehr arbeiteten als die Patienten in der Routinebehandlung. Auch scheint die Ergänzung der ambulanten Routinebehandlung um Ergotherapie zu höherer Kosteneffektivität zu führen [1101]. Im stationären Bereich wurde ebenfalls in einem **RCT** gezeigt, dass tägliche Ergotherapie bei *Depression* im Vergleich zur unspezifischen Beschäftigung durch Pflegekräfte Symptombelastung, Angst, Verstimmungsstörungen, Sensitivität (d. h. durch Verstimmung bedingte Einschränkungen im Leistungs-, Erlebens- und Verhaltensbereich) sowie soziale Kontaktstörungen verbessern kann. Auch aus Sicht der Patienten war die Ergotherapie der unspezifischen Beschäftigung deutlich überlegen [1102]. Dies bestätigt andere Befunde, wonach die Ergotherapie einen hohen Beitrag zur Patienten- und Angehörigenzufriedenheit leistet (vgl. z. B. [1103, 1104]).

3.7.6.2 Soziotherapie

Soziotherapie stellt eine Unterstützung und Handlungsanleitung für chronisch psychisch kranke Menschen zur Überwindung krankheitsspezifischer Defizite und daraus entstehender Beeinträchtigung im sozialen Umfeld dar. Depressive Patienten, die schwer erkranken, sind häufig nicht in der Lage, Leistungen, auf die sie Anspruch haben, selbständig in Anspruch zu nehmen. Soziotherapie soll ihnen die Inanspruchnahme ärztlicher und ärztlich verordneter Leistungen ermöglichen. Sie soll dem Patienten durch Motivierung und strukturierte Trainingsmaßnahmen helfen, psychosoziale Defizite abzubauen. Der Patient soll in die Lage versetzt werden, die erforderlichen Leistungen zu akzeptieren und selbständig in Anspruch zu nehmen. Soziotherapie bietet koordinierende und begleitende Unterstützung und Handlungsanleitung für schwer psychisch Kranke auf der Grundlage von definierten Therapiezielen. Dabei kann es sich auch um Teilziele handeln, die schrittweise erreicht werden sollen (vgl. Kapitel 3.2.1.4 „Leistungserbringer weiterer therapeutischer Maßnahmen“). Wesentliches Ziel soziotherapeutischer Behandlung ist die Unterstützung der Therapieadhärenz. Zu diesem Therapieangebot liegen bislang keine Studien vor.

3.7.6.3 Häusliche psychiatrische Krankenpflege

Häusliche psychiatrische Krankenpflege (HKP) ist ein gemeindeorientiertes Versorgungsangebot. Sie soll dazu beitragen, dass psychisch kranke Menschen ein würdiges, eigenständiges Leben in ihrem gewohnten Lebenszusammenhang führen können. Durch die Pflege vor Ort soll das Umfeld beteiligt und die soziale Integration gewährleistet werden. Im Kontext des „Home Treatment“-Konzeptes, das Behandlung auch Schwerkranker im häus-

lichen Milieu ermöglicht, ist die HPK ein wesentlicher Bestandteil. Die ambulante psychiatrische Pflege kann wiederkehrende Klinikaufenthalte, die von den Betroffenen und dem sozialen Umfeld häufig als stigmatisierend empfunden werden, vermeiden. Die **ambulante Pflege** soll mit ihren flexiblen, aufsuchenden Angeboten Behandlungsabbrüchen vorbeugen. Sie dient der Stärkung des Selbsthilfepotenzials und der Kompetenzerweiterung des Patienten im Umgang mit seiner Krankheit und Kenntnis von Maßnahmen zur Rückfallprophylaxe. Rechtzeitiges Erkennen von Krisen und sachgerechtes Bewerten von Symptomen einer Krise sind wesentliche Elemente, die eine Abschwächung des Verlaufes einer Krise bewirken sollen. Eine umfassende Darstellung dieser Maßnahmen und Empfehlungen sind der S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ zu entnehmen.

3.8 Therapie bei Komorbidität

Ziel dieses Kapitels ist es, die Behandlung von **komorbider Depression** oder begleitender depressiver Symptomatik im Zusammenhang **mit anderen psychischen Störungen oder körperlichen Erkrankungen** darzustellen. „Komorbidität“ ist in der Praxis häufig und meint das Auftreten von zwei oder mehr verschiedenen Krankheiten zur selben Zeit.

Folgende Einschränkungen gelten für dieses Kapitel: Es gibt im Vergleich zur Pharmako- und Psychotherapie insgesamt **weniger Therapiestudien**, die spezifisch depressive Episoden bei komorbiden psychischen Störungen und/oder körperlichen Erkrankungen adressieren. Häufig stellen komorbide Störungen sogar ein Ausschlusskriterium bei Studien dar. Oftmals fehlen, wenn depressive Störungen im Fokus von Untersuchungen zur Komorbidität stehen, Angaben zum Schweregrad der Depression bzw. wurde keine klassifikatorische Diagnostik vorgenommen, so dass die Interpretation der Studienergebnisse erschwert sein kann. Es liegen jedoch sehr viele Studien vor, die beispielsweise psychosoziale Belastungen und/oder depressive Symptome bei körperlichen Erkrankungen und ihre Therapie untersucht haben und Depressivität als wichtiges Zielkriterium zumeist im Fokus hatten, z. B. in der Psychoonkologie.

Grundsätzlich gilt, wenn nicht anders in dem vorliegenden Kapitel thematisiert, dass die Empfehlungen dieser Leitlinie auch für Depressionen mit komorbiden Störungen gelten.

3.8.1 Depression und komorbide psychische Störungen

Komorbidität von psychischen Störungen ist klinisch sehr bedeutsam. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass das gleichzeitige Auftreten zweier oder mehrerer komorbider Störungen bei einem Individuum in der Regel den Verlauf kompliziert und die Therapie erschwert [1105]. Tritt zu einer Depression eine andere Erkrankung hinzu oder umgekehrt, führt dies fast zu einer Verdopplung der jährlichen Krankheitskosten [1106] bzw. einer wesentlichen Verlängerung stationärer Behandlungsdauern [1107]. Bei komorbiden Störungen kommt es überdies gehäuft zu Therapieresistenz [1108, 1109].

3.8.1.1 Angst- und Zwangsstörungen

Epidemiologische, klinische und Familienstudien weisen auf eine starke Verbindung von **Angststörungen** und **depressiven Störungen** hin. Ungefähr 50-60 % jener Patienten in Bevölkerungsstichproben, die die Kriterien für eine *depressive Episode* (Lebenszeitprävalenz) erfüllten, wiesen auch in der Vorgeschichte oder aktuell eine *komorbide Angststörung* auf [51, 80, 1110]. Die am meisten verbreiteten Angststörungen unter Patienten, die irgendwann in ihrem Leben auch an einer depressiven Störung erkrankt waren, waren in einer nationalen US-amerikanischen Studie *spezifische Phobien*, gefolgt von *Agoraphobie*, *sozialer Phobie*, *Panikstörung* sowie *Zwangsstörung* [1111].

Patienten mit einer *primären generalisierten Angststörung* weisen in 29-46 % der Fälle auch eine *komorbide depressive Episode* auf [1111, 1112]. Die Angststörung wird häufig erkannt, während depressive Störungen bei Patienten mit gemischter Angst und Depression tendenziell unterdiagnostiziert bleiben [1113].

Versuche über drei Jahrzehnte hinweg, depressive und Angst-Syndrome diagnostisch voneinander zu differenzieren, stehen in Kontrast zu sich überlappenden neurobiologischen Befunden [1114-1116]. Veränderungen bei Schlaf und Konzentration, Anspannungserleben, exzessives Grübeln, Panikattacken und Befürchtungen sind sowohl depressiven als auch Angststörungen gemeinsam [1117]. Die diagnostische Konvention sieht vor, dass die Diagnose einer Angststörung nicht berechtigt ist, solange Angstsymptome nicht unabhängig von depressiven Symptomen auftreten [85, 1118].

Komorbide Syndrome aus depressiver und Angststörung sind mit erhöhter Symptomstärke, Chronizität, stärkeren funktionellen Einschränkungen und höherem Leidensdruck verbunden, außerdem mit einer **schlechteren Response** auf eine antidepressive psychopharmakologische und psychotherapeutische Monotherapie und einer **höheren Suizidrate** [85, 87, 88, 1119]. Eine ausbleibende Remission nach einer depressionsspezifischen Behandlung kann durch hohe Ausgangswerte bei symptomatischer Angst, starke Traitangst und eine Angststörung in der Vorgeschichte prädiziert werden [1120].

Grundsätzlich sollen alle auftretenden Krankheiten gleichzeitig und nicht nacheinander behandelt werden. Die Frage, welche Störung ggf. mit einem besonderen Schwergewicht behandelt werden sollte, ist nicht eindeutig zu beantworten. Entscheidungshilfen ergeben sich aus der Symptompräsentation, also danach, welche Symptomatik im Vordergrund steht, dem zeitlichen Verlauf der Symptome sowie der Schwere des depressiven Syndroms [1119]. Unter den pharmakologischen Alternativen haben sich bei *komorbider Angstspektrumsstörung und depressiver Störung* SSRI (v. a. *Paroxetin* und *Sertralin*) sowohl für Panikstörung, soziale Phobie, Zwangsstörung, generalisierte Angststörung und PTSD als auch in der Reduzierung depressiver Symptome als wirksam erwiesen. Der *SSNRI Venlafaxin* ist als wirksam nicht nur bei Depressionen, sondern auch bei sozialer Phobie, Generalisierter Angststörung und Panikstörung nachgewiesen, *Clomipramin* bei komorbider Zwangsstörung (vgl. [1119]).

Auch *KVT* und *IPT* haben sich in Studien bzgl. der Behandlung von Depression und komorbid vorliegender (insbesondere generalisierter) Angststörungen als wirksam erwiesen [1121-1124]. Zudem gibt es Hinweise, dass die (augmentierende) Ergänzung einer Pharmakotherapie durch eine KVT, v. a. bei Patienten mit chronischer und schwerer depressiver Episode und komorbider Angststörung, konsistent zu Verbesserungen führt [793] und das depressive Rückfallrisiko stärker reduziert [1125].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-64 mod 2015</p> <p>Bei Vorliegen von depressiven Episoden und komorbiden Angststörungen sollten sowohl Psychotherapie (empirische Belege liegen vor für KVT und IPT) als auch Pharmakotherapie (empirische Belege liegen vor für SSRIs und Venlafaxin) als wirksame Behandlungsverfahren angeboten werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf RCTs [1121-1124]</p>	<p>KKP</p>

3.8.1.2 Alkoholabhängigkeit

Ungefähr ein Drittel der Patienten mit affektiven Störungen weist, auf die Lebenszeit bezogen, einen **Substanzmissbrauch** auf [23, 90]. Soyka und Lieb [1126] berichten in einer Übersichtsarbeit, dass bei 24 % aller alkoholkranken Männer und sogar 48 % aller alkoholkranken Frauen Depressionen auftreten. Da sowohl Depressionen als auch Suchterkrankungen mit einer erhöhten Suizidalität einhergehen, ist hierauf besonderes Augenmerk zu richten. Gegebenenfalls sind die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Schritte einzuleiten.

Abhängigkeitserkrankungen können auf dem Boden einer Depression („*primäre Depression*“) entstehen und depressive Syndrome können als Folge der Abhängigkeitserkrankung („*sekundäre Depression*“) auftreten. Auch ein „zufälliges“ gleichzeitiges Vorkommen beider Erkrankungen ist möglich. Die Entwicklung einer sekundären depressiven Symptomatik ist unter anderem möglich als direkte Folge der psychotropen Eigenschaften des Suchtstoffes, als Teil eines Entzugssyndroms oder der Nachwirkungen des Rausches („Kater“), als psychosoziale Folge oder als Folge der organischen Schädigung des Gehirns. Die Entwicklung einer Sucht aus einer primären Depression heraus ist zum Beispiel möglich als Folge einer ungeeigneten Selbstmedikation mit dem Suchtstoff. Sekundäre depressive Syndrome auf dem Boden einer primären Abhängigkeitserkrankung scheinen häufiger zu sein (bei 12-50 % der Alkoholabhängigen), während primäre Depressionen nur bei 2-12 % der Alkoholabhängigen in der Anamnese zu finden sind (Übersicht bei [1126]).

Die Diagnose einer depressiven Störung kann erschwert sein, wenn gleichzeitig ein Substanzgebrauch vorliegt, weil eine Differenzierung zwischen depressiven Symptomen, die sekundär nach Substanzmissbrauch auftreten, und vorbestehenden affektiven Störungen kaum möglich ist, vor allem, wenn Patienten noch aktuell Substanzen konsumieren [1127]. Eine substanzinduzierte depressive Störung klingt typischerweise während fortgesetzter Abstinenz (in der Regel zwei- bis vier Wochen) signifikant ab.

Bei einer *primären depressiven Störung* hingegen sollten die depressiven Symptome stärker ausgeprägt und bereits vor dem Substanzmissbrauch aufgetreten sein und während der Abstinenz persistieren. Eine antidepressive

pharmakologische oder psychotherapeutische Behandlung ist bei Persistenz depressiver Symptome entsprechend erst nach Ende der Entzugsbehandlung sinnvoll [1128].

Entscheidend für die therapeutisch sehr wichtige Einschätzung eines depressiven Syndroms bei einem Abhängigkeitserkrankten als primär oder sekundär ist die möglichst exakte Eigen- und auch Fremdanamnese des zeitlichen Verlaufs und der Abfolge von depressiver Symptomatik einerseits und Suchtentwicklung mit den typischen Abhängigkeitsmerkmalen (wie Unfähigkeit zur Abstinenz, Zwang zum Trinken, Kontrollverlust, Trinken um der Wirkung willen, Dosissteigerung und Toleranzentwicklung, Entzugssymptome, heimliches Trinken, Einengung der Interessen auf den Alkohol, fortgesetzter Konsum trotz erkennbarer Folgeschäden) andererseits.

Im Falle der *sekundären Depression* steht die konsequente Behandlung der Suchterkrankung (qualifizierter Entzug, Entwöhnung/Rehabilitation, langfristige Nachsorge) mit dem vorrangigen Ziel der Abstinenz im Vordergrund der Behandlung, die spezifischen Behandlungsempfehlungen sind in der S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" (AWMF - Register Nr. 076 - 001, Stand April 2015) beschrieben. Die Priorität der Suchtbehandlung ist begründet dadurch, dass zum einen unter Abstinenz häufig eine Remission auch der depressiven Symptomatik erreicht wird, und dass zum anderen eine psycho- oder pharmakotherapeutische Depressionsbehandlung bei fortgesetztem Substanzkonsum vermindert, gar nicht, kontraproduktiv oder unsicher wirkt. Besteht die depressive Symptomatik auch unter mehrwöchiger Abstinenz fort, sollte sie konsequent therapiert werden.

Wirksamkeitsnachweise bei der Reduzierung depressiver Symptome, aber auch der Wahrscheinlichkeit für einen Alkoholorückfall liegen für *Fluoxetin* [1129], *Desipramin* [1130] und *Mirtazapin* [1131] vor. Auch für die *Kognitive Verhaltenstherapie* als Einzeltherapie [1132], als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Pharmaka (Antidepressiva und/oder Anticravingsubstanzen wie Acamprosat oder Naltrexon) [1128, 1133] oder in Ergänzung einer alkoholspezifischen Psychotherapie [1132] ist die Wirksamkeit hinsichtlich der Reduzierung der depressiven Symptomatik nachgewiesen.

Eine **systematische Übersichtsarbeit** von Torrens et al. [1134] konnte 9 RCTs identifizieren, in denen die *Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit komorbider Depression und Alkoholabhängigkeit* untersucht wurde. Zwar zeigte sich in den meisten Studien eine signifikante Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion depressiver Symptome, die Autoren kommen jedoch zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreichend für einen eindeutigen Wirkungsnachweis ist. Begründet wird dies durch die teilweise geringen Fallzahlen sowie methodische Mängel der Primärstudien.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von Nunes et al. [1135, 1136] konnte ein kleiner Effekt zugunsten von *Antidepressiva gegenüber Placebo zur Behandlung komorbider Depressionen bei Alkoholabhängigkeit* identifiziert werden.

In einer **Metaanalyse** von Iovenio et al. [1137] zeigte sich eine *signifikant größere Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo für Patienten mit einer Depression oder Dysthymie und komorbider Alkoholabhängigkeit*. Die Effekte konnten für TZA und Nefazodon, nicht aber für SSRI aufgezeigt werden.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-65 mod 2015</p> <p>Bei Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und depressiver Störung kann eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva (empirische Belege liegen vor für Fluoxetin, Desipramin und Mirtazapin) zur Reduktion der depressiven Symptome sowie der Wahrscheinlichkeit eines Alkoholorückfalls (empirische Belege liegen vor für Fluoxetin, Desipramin und Mirtazapin) eingesetzt werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf Metaanalysen [1134-1137] und Referenzleitlinie [1138]</p>	<p>KKP</p>
<p>3-66 mod 2015</p> <p>Bei Vorliegen einer depressiven Störung und einer komorbiden Alkoholabhängigkeit sollte eine antidepressive Psychotherapie zur Reduktion der depressiven Symptome, sowohl als alleiniges Verfahren als auch als Teil einer Kombinationsbehandlung mit einer Pharmakotherapie oder einer suchtspezifischen Psychotherapie (empirische Belege liegen für die KVT vor), angeboten werden.</p>	<p>KKP</p>

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
LoE: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [1138]	
<p>3-67 mod 2015</p> <p>Unabhängig von einer möglicherweise notwendigen Krisenintervention sollte bei Komorbidität von depressiver Symptomatik und Alkoholabhängigkeit eine Depressionsbehandlung nicht vor einer 2-4-wöchigen Abstinenz begonnen werden, da erst dann eine valide Depressionsdiagnostik und entsprechende Indikationsstellung möglich ist. In einer akuten Situation (z. B. bei schwerer depressiver Episode oder bestehender Suizidalität) ist der Behandlungsbedarf sofort gegeben.</p> <p>LoE IV: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [1138]</p>	B

In der S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" sind folgende Empfehlungen für Patienten mit komorbider Alkoholabhängigkeit und Depression aufgeführt [1138], dort ist auch der ausführliche Hintergrundtext zu den entsprechenden Empfehlungen zu finden:

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3.6.1.3.2	<p>Intensität der Intervention bei Alkoholabhängigkeit und Depression</p> <p>Eine intensivere Intervention sollte bei Personen mit komorbiden depressiven Störungen vorgesehen werden, da die Betroffenen üblicherweise schwerer gesundheitlich betroffen sind und eine ungünstigere Prognose aufweisen, als Personen mit einer einzelnen Erkrankung.</p>	B
3.6.1.3.4	<p>Integrierte/Gleichzeitige Therapie bei Depression und alkoholbezogenen Störungen</p> <p>Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und einer komorbiden Störung sollte die Behandlung für die beiden Störungen integriert in einem Setting bzw. durch ein Therapeutenteam erfolgen. Wenn das nicht möglich ist, sollte eine Koordination der Behandlung, z. B. durch Case Management, gewährleistet sein.</p>	KKP
3.6.3.2.1	<p>Diagnostik von Depression bei alkoholbezogenen Störungen</p> <p>Komorbide psychische Störungen (Depressionen) sollen bei Alkoholabhängigen 3-4 Wochen nach dem Entzug auf ihre Behandlungsindikation überprüft werden.</p>	A
3.6.3.2.2	<p>Psychotherapie bei alkoholbezogenen Störungen und Depression</p> <p>Kognitive Verhaltenstherapie sollte als Behandlungsverfahren bei Personen mit komorbiden psychischen Störungen (Depressionen) zur Besserung des Trinkverhaltens und der depressiven Symptomatik angeboten werden. Zu anderen Psychotherapieverfahren kann aufgrund unzureichender Daten keine Empfehlung ausgesprochen werden.</p>	B
3.6.3.2.3	<p>Antidepressiva bei Depression und alkoholbezogenen Störungen</p> <p>Antidepressiva sollen Patienten bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Depression und alkoholbezogenen Störungen zur Besserung der depressiven Symptomatik angeboten werden.</p>	A
3.6.3.2.4	<p>SSRI bei Depression und alkoholbezogenen Störungen:</p> <p>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer sollen bei komorbiden Personen nicht als alleinige Therapie zur Reduktion des Alkoholkonsums eingesetzt werden.</p>	A

	Empfehlungen	Empfehlungsgrad
3.6.3.2.5	<p>Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie bei Depression und alkoholbezogenen Störungen</p> <p>Die Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie mit einem Antidepressivum sollte bei der Behandlung komorbider alkoholbezogener Störungen und (bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren) Depressionen angeboten werden.</p>	B
3.6.3.2.6	<p>Unzureichende Wirkung von Einzeltherapien bei Depression und alkoholbezogenen Störungen</p> <p>Bei unzureichender Wirkung einzelner Psycho- und Pharmakotherapieverfahren können KVT, SSRI und Naltrexon kombiniert werden (Depression und Alkoholabhängigkeit)</p>	KKP

3.8.1.3 Essstörungen

Die Lebenszeitprävalenz einer **komorbiden Depression** bei **Essstörungen** liegt einigen Studien zufolge bei 75 % [1139-1141]. Dabei ist die Diagnose einer depressiven Störung bei *Anorexie* oder *Bulimia nervosa* erschwert, weil die Symptome sich überlappen können, insbesondere Affektarmut oder emotionale Instabilität, reduzierter Antrieb, herabgesetzte Libido, Appetitverlust und Schlafstörungen. Symptome wie Entmutigung, Bestrafungserwartungen und Unentschlossenheit sagen bei Patienten mit *Bulimia nervosa* eine depressive Störung vorher, während bei *Anorexia nervosa* der Verlust des Interesses an anderen Menschen, Gewichtsverlust, Bestrafungserwartungen und die Unfähigkeit zu arbeiten prädiktiv für eine Depression sind [1142]. Depressive Störungen können darüber hinaus zu einer Exazerbation von Essstörungen führen.

Der Beginn einer Behandlung der depressiven Störung, wenn zugleich auch eine Essstörung vorliegt, unterliegt bestimmten Charakteristika: Patienten mit Bulimie und Anorexie zeigen in der Regel erst eine typische Response auf eine antidepressive Medikation, wenn sie seit ca. ein- bis zwei Monaten Verbesserungen beim Ernährungszustand und der Gewichtszunahme erfahren haben und diese aufrechterhalten können [1141]. Bei Patienten, die dem so genannten „Purging-Typ“ angehören und selbstinduziert erbrechen bzw. abführen, ist die Absorption von Medikamenten reduziert. Entsprechend ist eine Voraussetzung auch für eine antidepressive Medikation, dass keine Maßnahmen zum „Purging“ mehr stattfinden [1141].

Patienten mit *komorbider Bulimia nervosa und depressiver Episode* zeigten auf eine Behandlung mit *Fluoxetin* eine signifikante Besserung sowohl bezüglich der Depressivität als auch des Essverhaltens [1143, 1144]. Andere Studien wiederum zeigen, dass der in Deutschland nicht zugelassene MAO-Hemmer *Phenelzin* bei *Bulimia nervosa* und komorbider Depression einen positiven Effekt auf die Häufigkeit des „Binge eatings“ und die affektive Problematik bewirkt [1145, 1146]. Bezüglich des Essverhaltens können *Patienten mit komorbider Bulimia nervosa und depressiver Episode* weniger gut auf eine antidepressive Behandlung ansprechen als Patienten mit *Bulimia nervosa* ohne depressive Episode [1147]. Obwohl es nicht generell notwendig ist, die Dosis auf der Basis des Körpergewichts zu reduzieren, kann es bei manchen Patienten angeraten sein, eine geringere Dosis als üblich zu verordnen, wenn diese starke Nebenwirkungen wahrnehmen [1141].

Auch wenn psychotherapeutische Interventionen bei Essstörungen das Therapieverfahren der Wahl sind, gibt es **bislang keine Studien zur Psychotherapie bei Komorbidität von Essstörungen und depressiven Störungen** (vgl. [1148]).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-68</p> <p>Zur Psychotherapie der komorbiden Depression bei Essstörungen existieren keine systematischen Untersuchungen, so dass über die störungsbezogenen Empfehlungen zur Behandlung der Essstörungen und der Depression hinaus keine evidenzbasierten Empfehlungen bei dieser Komorbidität gegeben werden können.</p>	Statement

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-69 mod 2015</p> <p>Bei einer Komorbidität von depressiver Episode und Bulimia nervosa sollte eine Pharmakotherapie (empirische Belege liegen für Fluoxetin vor) zur Verbesserung der depressiven Symptomatik angeboten werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf RCTs [1143-1146]</p>	KKP
<p>3-70 mod 2015</p> <p>Bei der Pharmakotherapie der Depression bei Essstörungen sollten substanzspezifische Effekte auf die jeweilige Essstörung beachtet werden, z. B. Gewichtszunahme unter Mirtazapin, Mianserin und sedierenden trizyklischen Antidepressiva, Übelkeit und Appetitreduktion unter SSRI. Eine Reduktion von Essattacken ist für Fluoxetin empirisch belegt.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf RCTs [1143, 1144]</p>	KKP

3.8.1.4 Persönlichkeitsstörungen

Zwischen **depressiven Störungen** und **Persönlichkeitsstörungen** besteht verschiedenen Studien und Metaanalysen zufolge eine hohe, jedoch abhängig von der Erfassungsmethode und den verwandten Kriterien stark variierende Komorbidität in einer Häufigkeit von 6-87 % [94, 96, 1149-1157]. In klinischen Stichproben liegt die Komorbidität bei 30-40 %, wobei die am häufigsten berichteten komorbiden Persönlichkeitsstörungen die *ängstlich-vermeidende*, die *Borderline-* und die *paranoide Persönlichkeitsstörung* sind [1158, 1159].

Ätiologische Vorstellungen gehen davon aus, dass Persönlichkeitsstörungen die Entwicklung einer Depression begünstigen bzw. eine individuelle Vulnerabilität darstellen. Darüber hinaus wird ein Übergang zwischen Persönlichkeitsstörungen und Depression postuliert, z. B. in Form *chronischer depressiver Störungen* (vgl. [94, 789]). Zugleich bestehen auch Symptomüberlappungen bei depressiven Störungen und Persönlichkeitsstörungen, so beispielsweise die emotionale Instabilität mit depressiver Stimmung bei der *Borderline-Persönlichkeitsstörung* bzw. affektive Labilität bei der *histrionischen Persönlichkeitsstörung*, Gefühle von Minderwertigkeit bei der *ängstlich-vermeidenden Persönlichkeitsstörung* oder Gefühle von Hilflosigkeit und Inkompetenz bei der *dependenten Persönlichkeitsstörung*.

Die **meisten Therapiestudien zur Komorbidität** beziehen sich auf die **Borderline-Persönlichkeitsstörung**. Soweit andere, zur Depression komorbid vorliegende Persönlichkeitsstörungen in Studien erwähnt wurden, wurden diese i. d. R. nachträglich als komplizierender Faktor identifiziert.

Bei Depression und komorbider Persönlichkeitsstörung wird die **depressive Störung den Primat in der Behandlung** haben, weil typisch depressive Symptome wie Antriebslosigkeit, niedergedrückte Stimmung, Konzentrationsreduzierung und insbesondere ausgeprägte Suizidgedanken die Behandlung deutlich erschweren können [1157, 1160]. Komorbide Persönlichkeitsstörungen und maladaptive Persönlichkeitsstile beeinflussen jedoch verschiedenen Studien zufolge nachteilig die Wirkung und Wirksamkeit von **Kurzzeitpsychotherapie** [1151, 1161-1163], **Pharmakotherapie** [1163-1167] und **EKT** [1149, 1168, 1169] bei depressiven Störungen. Diese ungünstigen Effekte der Komorbidität betreffen ein *verzögertes Ansprechen* auf die Therapie, eine *geringere Response- oder Remissionsrate*, eine *höhere Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall* nach Remission bzw. ein Rezidiv sowie eine *höhere Wahrscheinlichkeit für eine Chronifizierung der depressiven Störung*. Drei größere Studien [976; 991; 992] fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung und der Responderate auf eine Pharmakotherapie bei (chronischer) Depression. In den erwähnten Studien wurde die komorbide Persönlichkeitsstörung als Kovariate und nicht im Sinne eines Einschlusskriteriums erfasst. Spezifische Untersuchungen zur Komorbidität einzelner Persönlichkeitsstörungen liegen nur vereinzelt vor. Umgekehrt wurden in Studien, die spezifisch die Therapie von Persönlichkeitsstörung adressiert haben, auch depressive Störungen als Kovariate hinsichtlich ihres Einflusses auf das Therapieergebnis geprüft (z. B. [95]). Die Datenbasis für die Komorbidität aus Depression und Persönlichkeitsstörung stammt also weitgehend aus unspezifischen Therapiestudien.

Daten aus offenen Studien zur **Pharmakotherapie** legen den Nutzen von *Paroxetin* in der Behandlung von Patienten mit *Borderline-Störung* und *depressiver Episode* nahe [1170, 1171]. Außerdem gibt es Hinweise, dass die MAO-Hemmer *Phenelzin* (in Deutschland nicht zugelassen) und *Tranylcypromin* bei Patienten mit Borderlinestörung und depressiver Episode antidepressiv und hinsichtlich der Reduzierung von Feindseligkeit und Ärger wirksam sind [1172-1174].

In einer **Metaanalyse** [1175] fanden sich insgesamt keine positiven Belege für den Einsatz von **Antidepressiva** bei Patienten mit Borderline-Störung zur allgemeinen Reduktion depressiver Symptomatik. In dieser Arbeit wurden neben Studien, die explizit komorbide Patienten mit Depression und Borderline eingeschlossen haben, allerdings auch Studien berücksichtigt, in denen keine explizite komorbide Depressionsdiagnose vorlag.

Kognitive Verhaltenstherapie [1151, 1162, 1163, 1176], **Interpersonelle Therapie** [971; 982] und die **psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie** [1162, 1177-1179] wurden bislang in ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit Depression und komorbider Persönlichkeitsstörung untersucht. Hierbei zeigte sich einerseits ein *verzögertes Ansprechen* auf die Psycho- und Pharmakotherapie ([1161]: nach mehr als 8 Monaten) bzw. eine *schlechte Response* [1151, 1163, 1177, 1179].

In anderen Untersuchungen hingegen fanden sich keine Unterschiede zwischen depressiven Patienten mit und ohne komorbide Persönlichkeitsstörung [1162, 1176]. Eine Studie zur **Kombinationstherapie** aus **psychodynamischer supportiver Kurzzeittherapie** versus **Pharmakotherapie** bei Patienten mit depressiver Störung und Persönlichkeitsstörung (paranoid, ängstlich-vermeidend, abhängig und Borderline) zeigte eine Überlegenheit der kombinierten Therapie [1180]. Auch Bellino et al. [1181] fanden in ihrer Studie zur vergleichenden Wirksamkeit von alleiniger Pharmakotherapie mit Fluoxetin gegenüber einer **Kombinationstherapie mit IPT** bei Patienten mit depressiver Episode und Borderline-Persönlichkeitsstörung, dass die kombinierte Behandlung hinsichtlich der Reduzierung depressiver Symptome sowie der Verbesserung der Lebensqualität und des interpersonellen Funktionsniveaus effektiver war.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-71</p> <p>Für die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie mit einem SSRI oder einem MAO-Hemmer oder einem atypischen Antipsychotikum bei Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und Borderline-Persönlichkeitsstörung liegen empirische Belege vor.</p>	Statement
<p>3-72 mod 2015</p> <p>Bei Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und Persönlichkeitsstörung (Borderline, paranoid, ängstlich-vermeidend und dependent) kann eine Psychotherapie als alleiniges Verfahren oder als Teil einer Kombinationsbehandlung mit Pharmakotherapie (empirische Hinweise existieren für die KVT, die IPT und die psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie) angeboten werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf RCTs [971, 982, 1151, 1162, 1163, 1176-1179]</p>	KKP

3.8.1.5 Somatoforme Störungen

In der Kategorie **somatoforme Störungen** erfasst die ICD-10 die *Somatisierungsstörung*, die *somatoforme autonome Funktionsstörung*, die *anhaltende somatoforme Schmerzstörung*, die *dissoziative oder Konversionsstörung*, die *hypochondrische Störung* sowie die *dysmorphophobe Störung*. In stationären klinischen Stichproben wurde für die Komorbidität mit depressiven Störungen eine Häufigkeit zwischen 50 und 90 % unter somatoform gestörten Patienten gefunden [1182, 1183]. Studien zur Pharmako- oder Psychotherapie bei depressiver Störung und komorbider somatoformer Störung liegen jedoch bislang nicht vor. Entsprechend gelten die evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen der S-3-Leitlinie „Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden“ [1184]. Zum chronischen Schmerz siehe Kapitel 3.10.2.4 „Therapieplanung nach der Akutsituation“.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-73 mod 2015</p> <p>Obwohl depressive Störungen und somatoforme Störungen relativ häufig gemeinsam auftreten, können aufgrund der unzureichenden Studienlage keine Empfehlungen über eine Pharmako- oder Psychotherapie bei dieser Komorbidität ausgesprochen werden. Entsprechend gelten die evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen für beide Störungen, siehe auch die S-3-Leitlinie „Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden“.</p> <p>LoE IV: Expertenkonsens</p>	<p>Statement</p>

3.8.2 Depression und komorbide somatische Erkrankungen

Depression und somatische Erkrankungen treten häufig gemeinsam auf. Die Lebenszeitprävalenz für eine depressive oder eine Angststörung bei somatisch Kranken liegt bei ca. 40 % und ist damit ungefähr doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung [22, 48, 58, 104, 1185-1188]. *Neurologische, endokrine und kardiovaskuläre Erkrankungen* sowie *Tumor- und Schmerzkrankungen* werden häufig durch depressive Störungen kompliziert. Methodisch gute repräsentative epidemiologische Studien aus Kanada zeigen eine deutlich höhere 12-Monats-Prävalenz einer depressiven Episode (MDE) bei explizit chronisch somatisch erkrankten Patienten (9 %) in allerdings deutlicher Abhängigkeit von der jeweiligen somatischen Erkrankung. Abgesehen von Erkrankungen wie der sog. Fibromyalgie, des chronischen Müdigkeitssyndroms und der Chemikalienhypersensitivität zeigen insbesondere chronische Darmerkrankungen (ca. 16 %), chronisch neurologische Erkrankungen (bis zu 16 % bei Multipler Sklerose), Atemwegserkrankungen (ca. 13 %), chronische Wirbelsäulenerkrankungen (13 %), Tumorerkrankungen (12 %) und rheumatologische Erkrankungen (ca. 10 %) erhöhte Prävalenz einer Depression; aber auch bei chronisch kardialen, vaskulären oder sonstigen somatischen Erkrankungen war die Prävalenz erhöht [129]. Das gleichzeitige Vorhandensein einer depressiven Störung kann eine *Verstärkung der körperlichen Symptome*, eine *schlechtere Anpassung an die Erkrankung*, eine *reduzierte Behandlungadhärenz* sowie *vermehrte psychosoziale Funktions- sowie Teilhabebeeinträchtigungen* prädisponieren (vgl. Kapitel 1.2 „Deskriptive Epidemiologie“).

Bezüglich somatopsychischer Komorbiditäten bzw. der Komorbidität von depressiven Störungen und somatischen Erkrankungen bestehen verschiedene **Assoziationsmöglichkeiten** [1189]:

- Die somatische Erkrankung oder zur Behandlung eingesetzte Medikamente verursachen oder lösen auf biologischer bzw. physiologischer Ebene die psychische Störung aus (Beispiel: eine Schilddrüsenunterfunktion löst depressive Symptome aus).
- Die somatische Erkrankung geht der Entwicklung einer psychischen Störung bei genetisch vulnerablen Patienten zeitlich voraus (Beispiel: ein Morbus Cushing geht einer depressiven Episode voraus).
- Die psychische Störung entwickelt sich als Reaktion auf eine somatische Erkrankung und ihre Behandlung (Beispiel: eine Krebserkrankung löst eine depressive Anpassungsstörung bzw. depressive Episode aus).
- Eine psychische Störung geht dem Beginn körperlicher Symptome bzw. Erkrankungen voraus und/oder kann sie ungünstig beeinflussen (Beispiel: eine unbehandelte depressive Störung beeinflusst den Übergang von akuten zu chronischen Rückenschmerzen).
- Die somatische Erkrankung und psychische Störung sind kausal nicht miteinander verknüpft, sondern zeitlich koinzident (Beispiel: eine depressive Episode und eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung liegen gleichzeitig vor).
- Die depressive Störung und die somatische Erkrankung können sich aufgrund eines gemeinsamen Risikofaktors oder einer gemeinsamen pathophysiologischen Veränderung entwickeln. Beispielsweise ist bekannt, dass ungünstige intrauterine Bedingungen sowohl ein Risiko für die Entwicklung einer Depression als auch für Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung darstellen.

Psychische Belastungen beeinflussen zumindest zeitweise das Erleben der körperlich Erkrankten entscheidend, erfüllen in der Mehrzahl der Fälle jedoch nicht die Kriterien für eine psychische Störung. Aber auch *unterschwellige psychische Störungen* weisen einen negativen Zusammenhang mit somatischen Erkrankungen auf: Metaanalytische Ergebnisse bei koronaren Herzerkrankungen zeigen beispielsweise, dass Symptome, die nicht schwer genug oder nicht genug in der Anzahl sind, um zu einer Diagnose zu führen (so genannte „**subthreshold**“-

Syndrome, z. B. Depressivität), Krankheitswert erlangen können und die Prognose der Betroffenen deutlich verschlechtern [118, 1190]. Dies ist jedoch **nicht Gegenstand dieser Leitlinie**.

Systematische Übersichtsarbeiten und **Metaanalysen** von Studien zu depressiven Symptomen bei Patienten mit verschiedenen körperlichen Erkrankungen weisen darauf hin, dass sowohl **pharmakologische als auch psychotherapeutische Interventionen** depressive Symptome bei einer Reihe somatischer Erkrankungen wirksam reduzieren [733, 1191-1194]. In der Mehrheit der in Übersichtsarbeiten zusammengefassten Primärstudien wurden jedoch meist Patienten behandelt, bei denen zwar depressive Symptome vorlagen, jedoch keine formale Depressionsdiagnose gestellt wurde. Die häufige fehlende Diagnostik bezüglich der komorbiden depressiven Erkrankung sowie die zumeist eingeschränkte Evidenz aufgrund nur weniger klinischer Studien je zugrundeliegender körperlicher Erkrankung führen dazu, dass differenzierte Aussagen und Empfehlungen zur Wirksamkeit spezifischer Pharmako- und Psychotherapie bei einer Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen nur mit Einschränkungen möglich sind.

Im Weiteren werden die Studienergebnisse bezüglich der Therapie der Komorbidität von Depression und kardiovaskulären und zerebrovaskuläre Erkrankungen (Kapitel 3.7.2.1), Tumorerkrankungen (Kapitel 3.7.2.2), Diabetes mellitus (Kapitel 3.7.2.3), Chronische Schmerzerkrankungen (Kapitel 3.7.2.4) sowie Demenz und Morbus Parkinson (Kapitel 3.7.2.5) beschrieben.

3.8.2.1 Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen

Im Bundesgesundheitsurvey wiesen diejenigen Patienten, die eine **chronische Herzerkrankung** (z. B. *Myokardinfarkt, chronische ischämische Herzkrankheit* oder *Aortenklappenkrankheiten*) hatten, in ca. 15 % der Fälle (Männer: 10,4 %; Frauen: 19,9 %) auch eine depressive Störung auf [1188]. In Bezug auf die Altersnorm bedeutet dies in etwa eine Verdopplung der 12-Monatsprävalenz. Die Auftretenswahrscheinlichkeit scheint abhängig von dem Ausmaß kardiovaskulärer Erkrankungen zu sein, mit nur leicht erhöhten Prävalenzen bei Bluthochdruckpatienten und höheren Prävalenzraten nach Herzinfarkt-Ereignissen (ca. 20 %) [1195, 1196]. Eine *depressive Störung* gilt als **Risikofaktor** sowohl für die *Entwicklung einer KHK* (signifikant gehäuftes Vorkommen unter prämorbid depressiven Patienten; [1197]) als auch für die *Mortalität* (signifikant *zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit depressiven Symptomen und Myokardinfarkt*; [118]), eine *reduzierte Lebensqualität* [128] und *höhere Gesundheitskosten* [124]. Bezüglich der Ätiologie werden hierbei u. a. Änderungen auf der Verhaltensebene, die mit der Depression im Zusammenhang stehen (z. B. Einfluss der somatischen Symptome auf die körperliche Verfassung, verminderter Antrieb und daraus folgende reduzierte Bereitschaft zur Mitarbeit in der Therapie und zur Einnahme von Medikamenten) diskutiert [1187, 1198-1203].

In einer **Metaanalyse** basierend auf drei Studien konnte die Wirksamkeit pharmakologischer Interventionen gegenüber Placebo aufgezeigt werden [1204].

Bei KHK-Patienten müssen **medikamentöse Behandlungsmaßnahmen** insbesondere auf ihre kardiale Verträglichkeit und ihre möglichen Nebenwirkungen überprüft werden. Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei KHK-Patienten haben **ungünstige Effekte trizyklischer Antidepressiva (TZA)** festgestellt bzw. abgeleitet [1205, 1206]: TZA können die kardiale Leitfähigkeit verlangsamen und damit zu kardialen Arrhythmien und Überleitungsstörungen bis hin zum Herzstillstand führen [1206, 1207]. Das **Infarktrisiko** ist durch diese Medikation **um den Faktor 2,2 erhöht** [1208]. Für Medikamente aus der Gruppe der *selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer* (SSRI) werden bislang weniger gravierende Auswirkungen angenommen, wenngleich die bei diesen Medikamenten üblichen Nebenwirkungen dennoch auftreten können [1205, 1209] und mögliche medikamentöse Interaktionseffekte, insbesondere bei somatisch und psychisch multimorbiden Patienten mit einem komplexen Medikamentenregime, zu beachten sind. Dynamik im Hinblick auf die Behandlung von KHK-Patienten mit Antidepressiva kam allerdings in die Diskussion durch die Veröffentlichung der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde **FDA** und zwei in Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellten **Rote-Hand-Briefen** der Herstellerfirma von **Citalopram** und **Escitalopram**, welche von **dosishängigen Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG** mit dem potentiellen Risiko (lebensgefährlicher) *Torsade des Pointes-Arrhythmien (TdP)* berichteten [1210, 1211]. Infolge dessen wurde die zugelassene *Höchstdosis von Citalopram von 60 mg täglich auf 40 mg täglich* abgesenkt. Die zugelassene Höchstdosis von 20 mg Escitalopram täglich blieb unverändert. Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, eingeschränktem Cytochrom P450 2C19-Metabolisierungs-Status (poor metabolizer), einem Alter über 60 Jahren oder die Medikamente einnehmen, die CYP 2C19 hemmen, gilt eine Höchstdosis von 20 mg Citalopram am Tag. Aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens hoher Dosierungen empfiehlt diese Leitlinie jedoch ohnehin, SSRIs nur in Standarddosis zu verordnen (siehe Empfehlung 3-26). Ferner sollte Citalopram nur mit Vorsicht bei Patienten mit Herzerkrankungen und gar nicht bei Patienten mit einem anderweitigen zusätzlichen Risiko für eine QT-Intervall-Verlängerung

verordnet werden. Vor dem gleichen Hintergrund begrenzte der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief die Maximaldosis für Escitalopram bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren auf 10mg täglich. Unabhängig von dieser Diskussion muss auch das leicht erhöhte Risiko für das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse unter dauerhafter SSRI-Therapie bei Therapieentscheidungen beachtet werden [1212, 1213].

Die Frage, ob eine antidepressive Therapie erneute akute kardiovaskuläre Ereignisse oder die Mortalität beeinflusst, ist trotz mehrerer großer, insbesondere Kohorten-Studien, noch nicht sicher beantwortet. Oben genannte Metaanalyse berichtet eine signifikante Abnahme der Rehospitalisierungsrate (zumeist aus kardiologischen Gründen) [135]. Auch eine **Fall-Kontroll-Studie** bei Myokardinfarkt- vs. Nicht-MI-Patienten (bei ca. 700 zu 22.800 Fällen) konnte Hinweise auf eine Risikominderung unter langdauernder SSRI-Einnahme erbringen. Eine Kohorten-Studie mit ca. 8.000 depressiven vs. ca. 32.000 nicht depressiven Personen zeigte zwar eine 1,5-fache Erhöhung des Risikos für einen Myokardinfarkt innerhalb von neun Jahren (depressiv vs. nicht depressiv), aber eine Verminderung akuter kardiovaskulärer Ereignisse durch Antidepressiva (SSRI und TZA) [1214]. In der Zusammenschau der Daten erscheint die Behandlung *schwerer depressiver Episoden* durch SSRI durch die Datenlage hinreichend untermauert, nicht aber die von *leichten* oder *mittelschweren Depressionen*. Hinweise bestehen in Richtung eines prophylaktischen Effekts zur Vermeidung weiterer kardiovaskulärer Komplikationen. Hier bedarf es aber, auch vor dem Hintergrund der möglichen QTc-Zeit-Verlängerungen, längerfristiger Evaluationen.

Zur **psychotherapeutischen Behandlung** von depressiven Störungen bei Patienten mit KHK liegen einige klinische Studien vor, deren Ergebnisse in einer Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zusammengefasst wurden. In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von Baumeister et al. [1204] konnten 6 Studien identifiziert werden, in denen die Wirksamkeit psychotherapeutischer Intervention bei Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen und komorbider Depression untersucht wurde. Dabei zeigten sich im Vergleich zu TAU kleine Effekte zugunsten von Psychotherapie in Bezug auf die depressive Symptomatik. Zu weiteren Zielkriterien lagen jeweils Informationen aus einzelnen Studien vor. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Bedingungen in Bezug auf Mortalitätsraten, kardiologischen Ereignissen, stationären Aufnahmen und der allgemeinen Lebensqualität mit Ausnahme der psychischen Lebensqualität.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit** von Dekker et al. [1215] konnten 14 Studien identifiziert werden, in denen die Wirksamkeit von *Kognitiver Verhaltenstherapie* bei Patienten mit Herzinsuffizienz und komorbider Depression untersucht wurde. 8 der Studien lieferten Hinweise, dass Kognitive Verhaltenstherapie zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik führt. Die gemischten Befunde führen die Autoren darauf zurück, dass häufig mehr als nur eine Intervention gleichzeitig zum Einsatz kam, in den meisten Studien keine Kontrollgruppe ohne Intervention vorhanden war, häufig kleine Stichproben untersucht wurden und die Untersuchungszeiträume sehr kurz waren, so dass eine Generalisierbarkeit der gefundenen Effekte auf Grund der bisher vorliegenden Evidenz erschwert ist.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaregressionsanalyse** von Dickens [1216] wurde, basierend auf 46 Studien, untersucht, welche *psychotherapeutischen Interventionen* wirksam zur Reduktion depressiver Symptome bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beitragen. Dabei zeigten sich für verschiedene Interventionen kleine Effekte auf die depressive Symptomatik (Problemlösetraining, Psychoedukation, Fähigkeitentraining, KVT und Entspannungsverfahren), allerdings konnten in Studien mit gesicherter Diagnose der komorbiden Depression nur für KVT kleine statistisch signifikante Effekte nachgewiesen werden.

In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von Rutledge et al., welche sehr heterogene Studien (in Bezug auf Therapieverfahren und Therapiedauer) eingeschlossen hat [995], wurde schließlich der Effekt von Antidepressiva, Psychotherapie und kardiologischer Rehabilitation auf die depressive Symptomatik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht. Dabei zeigte sich in Studien, in denen Patienten mit einer gesicherten Depressionsdiagnose behandelt wurden, vergleichbare moderate Effekte für KVT und Antidepressiva in Bezug auf die Reduktion depressiver Symptomatik.

Die Ergebnisse der *ENRICHD-Studie* (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) [1217-1219] belegen im Rahmen **eines multizentrischen RCT** die klinische Wirksamkeit einer *verhaltenstherapeutischen und edukativen Intervention* bei depressiven KHK-Patienten: Sechs Monate nach dem kardialen Ereignis waren die psychotherapeutisch behandelten Patienten sowohl in der Fremdeinschätzung als auch in der Selbsteinschätzung weniger depressiv als Patienten der Kontrollgruppe. Allerdings betrug der Unterschied beim BDI lediglich ca. drei Punkte und bei der Hamilton Rating Skala ca. zwei Punkte, was klinisch als wenig bedeutsam zu bezeichnen ist.

Zur **protektiven Wirkung psychosozialer Behandlungsmaßnahmen** für körperliche Risikofaktoren sowie Morbidität und Mortalität bei KHK-Patienten **liegen widersprüchliche Befunde vor** [1220-1223]. Carney und Kolle-

gen [1224] fanden bei Patienten der ENRICHD-Studie positive Veränderungen der Herzrate und der Herzratenvariabilität nach der Einzeltherapie. Bei ENRICHD konnte hinsichtlich Morbidität und Mortalität nach einem durchschnittlichen Katamnesezeitraum von 29 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen psychotherapeutisch behandelten und Kontrollgruppenpatienten festgestellt werden, wobei die schwerer depressiven Patienten zusätzlich mit Sertralin mediziert worden waren.

Kritisch anzumerken bleibt, dass die in den Studien geprüften psychotherapeutischen Verfahren häufig recht kurz angewendet wurden, so dass Aussagen über ihre Wirksamkeit eingeschränkt bleiben. Auch zeigen Ergebnisse aus Medikamentenstudien (z. B. [1225]), dass die mittel- bis langfristige Wirksamkeit bislang nicht untersucht worden ist (keine Katamnesen) [1204, 1226]. Daher sollte die Validität und Homogenität der Diagnose und der Behandlung der Depression bei akuten Koronarsyndromen überdacht werden (vgl. [1225, 1227]). Dies könnte zu Behandlungsstrategien führen, die sich von der allgemeinen Behandlung der Depression unterscheiden, aber besser an die kardiologische Versorgung adaptiert sind.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-74 mod 2015</p> <p>Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung soll eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit SSRI angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [995, 1204-1213]</p>	A
<p>3-75</p> <p>Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung sollen trizyklische Antidepressiva wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen nicht verordnet werden.</p>	A
<p>3-76 mod 2015</p> <p>Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung soll eine Psychotherapie angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [995, 1204, 1215, 1216]</p>	A

Affektive Störungen nach Schlaganfall sollten in der Bewertung gesondert betrachtet werden, da hier ein vaskulär-ischämisches bzw. hämorrhagisches Ereignis das Gehirn und somit das Organ von primärer Relevanz für psychische Erkrankungen betrifft. **Post-Stroke-Depressionen (PSD) sind häufig.** Nach einer aktuellen Metaanalyse [1228] liegt ihre Prävalenz knapp über 30%. Der Umfang des zerebralen Insults und die damit zusammenhängenden Funktionsausfälle weisen einen engen Zusammenhang mit dem Auftreten von PSD auf (vgl. [1229]). Aufgrund des anatomischen Zusammenhangs und der eher hohen Komorbiditäten sind hier nicht nur Therapiestudien bei manifester depressiver Episode, sondern auch Untersuchungen zur Prophylaxe relevant. Zur Therapie bzw. einer Prophylaxe der PSD liegen bislang nur **wenige klinische Studien** vor. In einer Interventionsstudie zur Beeinflussung multipler Risikofaktoren nach Schlaganfall (Blutdruck, Blutfette, Adipositas, Diabetes, Homocystein, Rauchen, Alkoholmissbrauch, Bewegungsmangel, gesunde Ernährung) konnte die Häufigkeit von Depression und Angst nach 12 Monaten signifikant gesenkt werden [1230].

Ein systematischer **Review** von Hackett et al. [1231], welcher allerdings Studien bis zu einer Definition herab von „abnormal mood“ einschloss, kam zum Ergebnis, dass die bisher beobachteten geringen Effekte einer Stimmungsverbesserung durch **Pharmakotherapie** außer beim Vorliegen einer *mittelgradigen bis schweren depressiven Episode* keine ausreichende Basis für eine evidenzbasierte Indikationsstellung für depressive Syndrome nach einem Schlaganfall darstellten (vgl. auch [1232]).

Eine **Metaanalyse** von Iovieno et al. mit strengeren Einschlusskriterien (MDD) berücksichtigte sechs RCTs. Die Ansprechraten waren mit 56 % vs. 42 % signifikant unterschiedlich zu Placebo. Es gab aber keine höheren Responderaten, verglichen mit den ebenfalls untersuchten HIV- oder Tumor-Erkrankungen [1233]. Insgesamt muss berücksichtigt werden, dass die Studien zur Effektivität einer antidepressiven psychopharmakologischen Therapie bei Depressionen nach Schlaganfall unter der Heterogenität von Einschlusskriterien und Protokollen sowie an kumulativ geringen Fallzahlen leiden.

Eine **Metaanalyse** von Hackett et al. zur Behandlung von Depressionen nach Schlaganfall kommt zu dem Ergebnis, dass pharmakologische, nicht aber psychotherapeutische Interventionen eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik bedingen [1234]. Die S3-Leitlinie „Schlaganfall“ (Registernummer 053 - 011) kommt zu dem Ergebnis, dass eine antidepressive Therapie (Psychotherapie oder medikamentöse Behandlung) bei Depression nach Schlaganfall wirksam ist zur Reduktion der depressiven Symptome [1235].

Von Therapiestudien bei nachweislicher depressiver Störung nach Schlaganfall muss die **Evaluation der prophylaktischen Verabreichung antidepressiver Substanzen nach Schlaganfall** getrennt werden. Diese verfolgt neben der Prophylaxe des Auftretens depressiver Syndrome auch das Ziel eines verbesserten Rehabilitationsverlaufs und das verminderte Auftreten erneuter zerebrovaskulärer Ereignisse. In einer **Metaanalyse** von Yi et al. zur prophylaktischen Wirksamkeit von Fluoxetin [1236], welche neben der englischsprachigen Literatur auch primär in China publizierte Daten einbezog, wurden die Ergebnisse von sechs RCTs berücksichtigt. Allerdings zeigten sich die Studien heterogen in Bezug auf die Endpunkte. Nur drei Studien berichteten über das Auftreten von definierten Depressionen, während vier Studien Fragebogen-Ergebnisse berücksichtigten. Auf der Grundlage dieser Daten wurde eine signifikante Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit depressiver Episoden beschrieben (bei n=176), während keine signifikanten Reduktionen in den Depressionsratings beschrieben wurden (n=217). Der neurologische Verlauf schien sich unter Fluoxetin zu verbessern (n=157). Aufgrund der kurz ausgelegten Studienprotokolle konnte keine Aussage zum langfristigen Wiederauftreten von zerebrovaskulären Ereignissen getroffen werden.

Eine weitere **Metaanalyse**, die sich nicht nur auf SSRI-Studien (SSRI: 6 von 10 Studien) stützte, ergab eine signifikante Reduktion der Auftrittswahrscheinlichkeit einer PSD von 29 % zu 13 % [1237].

Eine Studie zu *Escitalopram* zeigte, dass die Inzidenz von depressiven Episoden im Vergleich zu einem Placebo signifikant reduziert werden konnte. Auch der Einsatz von Problemlösetherapie reduzierte tendenziell (im Vergleich zu Placebo) die Inzidenz, was aber nach der ITT-Analyse der Daten nicht mehr signifikant nachweisbar war [1238].

Es gibt Hinweise darauf, dass insbesondere bei Schlaganfallpatienten bei der Verwendung von *tri- und tetrazyklischen Antidepressiva* vermehrt mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen ist, während dies bei *selektiven Serotonin- und/oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern* nicht beobachtet wird [1229, 1239]. Hier ist allerdings die geringe Power der in den Metaanalysen inkludierten Fallzahlen in Betracht zu ziehen. Berücksichtigt werden muss diesbezüglich auch die Metaanalyse zum generellen Risiko von SSRI in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von ischämischen und hämorrhagischen zerebralen Insulten [1212], die eine signifikante Risikoerhöhung mit einem relativen Risiko von 1.5 bzw. 1.3 ergaben.

Vor dem Hintergrund zwar deutlicher Hinweise für eine prophylaktische Wirksamkeit einer antidepressiven psychopharmakologischen Behandlung (bei allerdings sehr heterogenen Studienprotokollen), aber auf der anderen Seite der Berücksichtigung von Berichten über ein erhöhtes Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen unter Therapie kann zur Zeit eine *generelle Prophylaxe* einer PSD mittels Antidepressiva nicht empfohlen werden.

Zur **EKT bei PSD** liegen bisher lediglich **Einzelfallberichte** bzw. **retrospektive Studien** vor (z. B. [1240, 1241]), die nahe legen, dass EKT auch für Patienten mit PSD eine effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit sein könnte (vgl. auch [1229]).

Auch für die **Wirksamkeit der KVT** bei Patienten mit Depression nach einem Schlaganfall gibt es **Belege aus offenen Studien** [1242]. Insgesamt mangelt es bislang noch an gut kontrollierten Studien zur Wirksamkeit psychotherapeutischer bzw. psychologischer Verfahren bei PSD (vgl. [1243]).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-77 mod 2015 Patienten mit einer Depression nach Schlaganfall sollte eine antidepressive Pharmakotherapie durch nicht-anticholinerge Substanzen angeboten werden (empirische Hinweise liegen vor für Fluoxetin und Citalopram). LoE Ib: Metaanalysen [1231, 1233, 1234]	B

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-78 NEU 2015</p> <p>Patienten mit einem akuten ischämischen oder hämorrhagischen Infarkt ohne aktuelle Diagnose einer depressiven Episode sollten keine regelhafte antidepressive Prophylaxe erhalten, allerdings ein regelmäßiges Monitoring auf depressive Syndrome zum Zweck der Reevaluation.</p> <p>LoE Ib: Metaanalysen [1212, 1229, 1236, 1237, 1239]</p>	B

3.8.2.2 Tumorerkrankungen

Im Zusammenhang mit einer **Krebserkrankung** und ihren Behandlungen entstehen in vielen Fällen Beeinträchtigungen des psychischen Befindens, die je nach Schweregrad auch die Ausprägung psychischer Störungen annehmen können. Durch die medizinischen Behandlungen und die Erkrankung selbst treten häufig in verschiedenen Bereichen funktionelle Belastungen und Störungen auf (z. B. Schmerzen, Sexualität, Einschränkung der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit, Sensibilität). Weiterhin wirkt sich die Krankheit oftmals auf Partnerschaft und Familie aus. Je nach Versorgungsbereich, Tumorart, Schweregrad und Geschlecht weisen mehr als 30 % der Patienten mit Tumorerkrankungen eine komorbide psychische Störung innerhalb der letzten vier Wochen auf [58, 1244], wobei die Prävalenz einer depressiven Störung auf 6,5 % geschätzt wird [1244].

Obwohl relativ **wenige randomisierte placebokontrollierte Studien zu antidepressiver Pharmakotherapie** bei Tumorpatienten durchgeführt wurden, wird insbesondere bei ausgeprägten depressiven Störungen (*mittelgradigen und schweren depressiven Episoden*) eine (Mit-) Behandlung durch Antidepressiva empfohlen [1192]. Häufig werden die *Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)* vorgeschlagen, jedoch auch *trizyklische Antidepressiva (TZA)* werden zur Behandlung komorbider depressiver und Angststörungen eingesetzt [1245]. Die bisher einzige **Vergleichsstudie** von SSRI's und TZAs bei onkologischen Patienten zeigte keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen zwei Präparaten (*Paroxetin* vs. *Desipramin*) [1246]. Im Bereich der palliativen Onkologie ist die Behandlung mit Antidepressiva häufig Bestandteil einer komplexen tumorspezifischen Schmerztherapie [1247].

In einer durchgeführten **Metaanalyse** von Laoutidis wurden 6 Placebo-kontrollierte RCTs identifiziert, die sich auf depressive Episoden bei unterschiedlichen Tumoren und Ausprägungsgraden des Tumors bezogen. Die Ergebnisse belegen für die **psychopharmakologische Therapie** einen signifikanten Effekt auf die Response (zwei von sechs Studien zeigten ein negatives Ergebnis) [1248]. In einer Studie fand sich Mirtazapin gegenüber Imipramin überlegen [1249]. Eine weiteren **Metaanalyse**, welche die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Depression und verschiedenen somatischen Komorbiditäten untersuchte, konnte keinen Wirksamkeitsnachweis für Antidepressiva bei Tumorerkrankungen erbringen [1233].

Auch in der Onkologie stellt sich zunehmend die **Frage nach einer prophylaktischen antidepressiven Behandlung**. In einer verhältnismäßig großen Gruppe von nicht-depressiven Patienten mit HNO-Tumoren konnte die Auftretenswahrscheinlichkeit relevanter depressiver Syndrome (Cut-Off eines Schnell-Tests) durch Escitalopram von 25 % auf 10 % gesenkt werden. Die Diagnosen basieren jedoch nicht auf standardisierten Diagnose-Erhebungen. Eine diesbezügliche Empfehlung kann insofern noch nicht abgegeben werden [1250].

Zur **Wirksamkeit psychosozialer Interventionen** bei mit Tumorerkrankungen assoziierten psychischen Störungen und Belastungen liegen zahlreiche Studien vor. Die empirische Evidenz psychoonkologischer Interventionen bezieht sich insbesondere auf die Reduktion psychischer Belastungen (Angst und Depressivität) und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus wurden in einigen Interventionsstudien eine verbesserte Krankheitsverarbeitung, verstärkte soziale Unterstützung und Selbstwirksamkeit nachgewiesen, wobei diese und andere psychosoziale Variablen (z. B. Kontrollerwartungen, Optimismus, emotionale Ausdrucksfähigkeit) auch als Mediatoren verringerter psychischer Belastung und verbesserter Lebensqualität diskutiert werden [1251, 1252].

Eine **randomisierte kontrollierte Studie**, in der Patientinnen mit Brustkrebs und gesicherter Depressionsdiagnose entweder mit Verhaltensaktivierung oder Problemlösetherapie behandelt wurden, konnte keine Unterschiede zwischen beiden Interventionen identifizieren und zeigte für beide Interventionen große Prä-Post-Effektstärken in Bezug auf die depressive Symptomatik [1253].

Zwar liegen **systematische Übersichtsarbeiten** und **Metaanalysen** vor, die die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen auf die Reduktion der depressiven Symptomatik von Krebspatienten belegen, jedoch wurden meist Studien in die Übersichtsarbeiten eingeschlossen, in denen keine formale Diagnose der komorbiden Depression gestellt wurde [994, 1254, 1255]. In einer umfassenden **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** von Faller et al. [1256] konnte insgesamt die Wirksamkeit psychoonkologischer Interventionen (nicht explizit antidepressive Therapien, darunter individuelle und Gruppenpsychotherapie und Psychoedukation) für die Reduktion emotionaler Belastung und Förderung von Lebensqualität bei onkologischen Patienten (hauptsächlich Brustkrebs) belegt werden. (s. a. S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [1257]).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-79 Bei einer Komorbidität von mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung und Tumorerkrankung kann eine Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum, insbesondere einem SSRI angeboten werden.</p>	0
<p>3-80 mod 2015 Bei einer Komorbidität von depressiver Störung und Tumorerkrankung sollte eine Psychotherapie angeboten werden. LoE Ib: Metaanalysen [994, 1254-1256]</p>	B

3.8.2.3 Diabetes mellitus

Patienten mit **Diabetes mellitus** leiden unter einem doppelt so hohen Risiko für depressive Störungen wie Stoffwechselgesunde; es besteht eine Punktprävalenz von bis zu 30 % [58, 1258]. Depressionen erhöhen aber auch das Risiko für Diabetes, es besteht also ein wechselseitig erhöhtes Komorbiditätsrisiko [1259]. Weniger als ein Drittel aller Patienten mit komorbider Depression wird diagnostiziert [1260]. Andererseits ist aufgrund der hohen Prävalenz von Diabetes-Erkrankungen (ca. 20 % bei den über 50-jährigen) die Behandlung von depressiven Patienten mit einer diabetischen Erkrankung ein häufiges Szenario. Bei bis zu 75 % der Diabetespatienten mit Depression ist dieser Verlauf chronisch im Sinne *rezidivierender depressiver Episoden* [1261]. Die Befundlage hinsichtlich der negativen Auswirkungen einer komorbiden Depression auf die Prognose des Diabetes ist eindeutig. Eine Depression geht einher mit einer *schlechteren Stoffwechseleinstellung* und *Komplikationen* [1262, 1263], einer *niedrigeren Lebensqualität* [128], einer *erhöhten Mortalität* [1264-1266] sowie *erhöhten Gesundheitskosten* [122].

Die Daten einer repräsentativen Studie belegen ein **signifikant erhöhtes Risiko** bei älteren Typ-2-Diabetespatienten mit Depressivitätssymptomatik, u. a. für *kardiovaskuläre Begleiterkrankungen* und *diabetische Folgekomplikationen*, verglichen mit Diabetespatienten ohne Depression und selbst mit Personen ohne Diabetes und erhöhten Depressivitätsscores [1267, 1268]. Ebenso erhöht eine komorbide Depression das Risiko für funktionelle Einschränkungen im Alltag und führt zu deutlichen Zusatzkosten in der Versorgung [122, 1269, 1270].

Neben diabetesunspezifischen Variablen, wie z. B. Geschlecht, soziale Unterstützungsmöglichkeiten und Familienstand, spielen diabetesspezifische Risikofaktoren im Hinblick auf Depressivität eine wichtige Rolle [1271, 1272]. U. a. sind dies:

- Das Vorliegen *diabetischer Folgekomplikationen*: Diabetesbedingte Gesundheitsbeeinträchtigungen stellen einen wichtigen Risikofaktor dar und führen zu einer fast sechsfachen Erhöhung des Risikos für eine depressive Episode [1273].
- *Akutkomplikationen*, wie schwere Unterzuckerungen, deren Behandlung Fremdhilfe erfordert: Hier spielt oft das Gefühl der Hilflosigkeit bzw. der Unkontrollierbarkeit der Blutzuckerentgleisungen eine zentrale Rolle, insbesondere wenn der Patient unter einer schlechten Unterzuckerungswahrnehmung leidet.
- *Schlechtere Blutglukosestoffwechsellage*: höhere Langzeitglukosewerte, HbA1, HbA1c.
- Der *Diabetestyp*, mit einem eher höheren Risiko bei Menschen, die an Typ 2-Diabetes erkrankt sind, insbesondere wenn diese mit Insulin behandelt werden. Dieser Befund kann unter anderem durch die höhere Prävalenz diabetischer Folgeerkrankungen in dieser Patientengruppe sowie die häufig bestehenden dysfunktionalen Kognitionen bzw. Schuldgefühle mit erklärt werden.

- Ätiologisch lässt sich sowohl ein höheres Diabetesrisiko als Folge einer depressiven Erkrankung als auch ein erhöhtes Depressionsrisiko in Folge eines Diabetes aufzeigen, wobei sich der erst genannte Zusammenhang häufiger findet [1274].

Psychopharmakologische Behandlungsansätze der Depression bei Patienten mit Diabetes orientieren sich an den entsprechenden Behandlungsempfehlungen für nichtdiabetische Patienten. Ein besonderes Augenmerk muss allerdings auf die Nebenwirkungsprofile von Antidepressiva gerichtet werden.

- *Trizyklische Antidepressiva* sowie *Mirtazapin* und *Mianserin* führen häufig zu einer Gewichtszunahme [1261, 1275]. Dieses ungünstige Nebenwirkungsprofil sollte nur in Kauf genommen werden, wenn eine zusätzliche Indikation für den Einsatz von Trizyklika besteht. Dies ist z. B. bei *komorbider diabetischer Neuropathie* und damit assoziiertem *Schmerzsyndromen* in der klinischen Praxis häufiger der Fall (vgl. [1276]).
- *Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)* sind bei einer antidepressiven Medikation im Regelfall die Substanzgruppe der ersten Wahl [1277]. Für den Typ-2-Diabetes ist hier zusätzlich auf die *Erleichterung der Gewichtsreduktion* und damit die *Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage* unter SSRI hinzuweisen [1278]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass unter SSRI der Insulinbedarf infolge einer erhöhten Insulinsensitivität sinken und eine Anpassung der Insulintherapie notwendig werden kann, um Unterzuckerungen zu vermeiden (vgl. [1279]). Aufgrund der hohen Raten kardiovaskulärer Begleiterkrankungen sowie vor dem Hintergrund des relativ höheren Durchschnittsalter von Typ-II Diabetes-Patienten sind das zunehmend stärker diskutierte Anwendungsrisiko (v.a. Citalopram) sowie die Einschränkungen für Escitalopram (siehe Kapitel 3.7.2.1) zu beachten. Viele SSRI zeigen weiterhin ein deutliches Wechselwirkungsrisiko durch Inhibition verschiedener Cytochrom-Isoenzyme, was während der bei diesen Patienten häufig zu beobachtenden regelhaften Polypharmazie zu berücksichtigen ist.

In einer systematischen **Übersichtsarbeit** von Baumeister et al. [1226] wurde die Wirksamkeit psychotherapeutischer und pharmakologischer Interventionen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Depression untersucht. Dabei zeigten sich positive Effekte der psychotherapeutischen Interventionen auf die Reduktion der depressiven Symptomatik, wobei die Effekte in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich ausfielen. Im Vergleich zu TAU führten psychotherapeutische Interventionen zu signifikant größeren Remissionsraten. Zudem zeigte sich (zusammengefasst 7 Studien) ein signifikanter Effekt der Medikation auf Remission mit einer Relativen Risikoreduktion von 2,5 ohne spezifisch erkennbaren Effekt der gewählten Medikationsklasse.

Zu einem ähnlichen Schluss kommen Markowitz et al. [1280], die in einer **systematischen Übersichtsarbeit** Studien identifizierten, in denen psychotherapeutische Interventionen bei Patienten mit Diabetes und komorbider Depression untersucht wurden. Hier wurden zusätzlich Studien eingeschlossen, bei denen keine formale Depressionsdiagnostik erfolgte. Insgesamt zeigten sich positive Effekte von psychosozialen Interventionen auf die Reduktion depressiver Symptomatik, insbesondere von KVT.

Auch in der **Sekundärprophylaxe einer Depression** konnte ein Antidepressivum (Sertralin) signifikante Verbesserungen in Bezug auf das Wiederauftreten einer depressiven Episode zeigen [1281].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-81</p> <p>Bei der Pharmakotherapie der Depression bei Diabetes mellitus sollten substanzspezifische Effekte auf den Diabetes beachtet werden, z. B. der reduzierte Insulinbedarf bei SSRI sowie eine Gewichtszunahme unter Mirtazapin, Mianserin und sedierenden trizyklischen Antidepressiva.</p>	B
<p>3-82 mod 2015</p> <p>Wenn bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung eine Pharmakotherapie vorgesehen ist, sollen SSRI angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalyse [1226]</p>	A

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-83 Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus mit diabetischer sensomotorischer schmerzhafter Neuropathie und depressiver Störung kann eine Pharmakotherapie mit einem trizyklischen Antidepressivum oder Duloxetin angeboten werden, da diese auch analgetische Wirkung haben. Allerdings können mit TZA eine Gewichtszunahme und eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle verbunden sein.</p>	0
<p>3-84 mod 2015 Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung soll eine Psychotherapie zur Verringerung der Depressivität und zur Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus angeboten werden. LoE Ia: Metaanalysen [1226, 1280]</p>	A

3.8.2.4 Chronische Schmerzerkrankungen

Depression ist insbesondere unter Patienten mit **chronischen Schmerzen** verbreitet, wobei die Prävalenzschätzungen von bis zu 70 % Komorbidität ausgehen. Die Schwere und Dauer des chronischen Schmerzes sind direkt proportional zur Schwere der Depression [1192, 1282, 1283]. Umgekehrt weisen Studien auch nach, dass Patienten mit einer depressiven Episode häufig chronische somatische Schmerzen berichten [1284]. Auch das Rehabilitationsergebnis, z. B. nach Bandscheiben-Operationen, hängt in erheblicher Weise vom Grad der präoperativen Depression ab [1285]. Eine sekundäre, auf der Grundlage chronischer Schmerzen entstandene Depression, erscheint dennoch häufiger als die sekundäre Entwicklung chronischen Schmerzes aus einer primären Depression heraus. Zudem ist die Suizidrate unter Patienten mit chronischem Schmerz hoch [1286]. Die differenzialdiagnostische Einschätzung einer komorbiden Depression und chronischem Schmerz im Vergleich zu einer möglichen somatoformen Schmerzstörung mit depressivem Syndrom hängt häufig von der Einschätzung des Ausmaßes und der Plausibilität der somatischen Kausalität ab.

Es ist gut belegt, dass SNRIs und SSRIs bei Patienten mit chronischen Schmerzen (gemischt mit und ohne Depression) einen **positiven Effekt auf die Depressivität** haben [1287, 1288]. *Trizyklische Antidepressiva* (insbesondere *Amitriptylin*, *Imipramin*, *Desipramin* und *Clomipramin*) sowie *Venlafaxin* und *Duloxetin* haben darüber hinaus auch analgetische Wirkung, wohingegen dies für *Trazodon* und *SSRIs* – außer *Fluoxetin*, für das gewisse analgetische Wirksamkeit bei diabetischer Neuropathie und chronischen Schmerzen nachgewiesen ist – nicht zutrifft [1288-1290]. Auch **für die Wirksamkeit Kognitiver Verhaltenstherapie** [1291] und der **IPT** (in Kombination mit *Paroxetin*; [1292]) bezüglich der Reduzierung von Depressivität gibt es Evidenz, wobei sich in der Studie von Karp et al. (2005) [1292] zeigte, dass Non-Response auf Psychotherapie bei älteren Patienten mit Depression mit stärkeren Schmerzen in der Baselinemessung verbunden war.

Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen gehören bei muskuloskelettalen Erkrankungen im rehabilitativen Kontext häufig zum Basisangebot, während sie in der Primärversorgung eher noch eine untergeordnete Rolle spielen. Psychoedukative Gruppenangebote vermitteln Wissen und Kompetenz im Umgang mit der Erkrankung sowie mit Anforderungen und Nebenwirkungen, die aus der Behandlung resultieren. Supportive Behandlungsangebote unterstützen den Patienten bei der Verarbeitung der belastenden Lebensveränderungen. Psychotherapien ermöglichen die Behandlung komorbider psychischer Störungen. Zwei **Metaanalysen** [1293, 1294] mit jeweils über 20 eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) zu *psychosozialen Interventionen bei muskuloskelettalen Erkrankungen* belegen die Akzeptanz derartiger Interventionen und unterstreichen deren Wirksamkeit. Die Reduktion schmerzbezogener Depressionen könnte hierbei ein therapeutischer Schlüsselmechanismus bei der Bewältigung von chronischem Rückenschmerz darstellen [1295]. Bislang liegen jedoch keine RCTs zu psychosozialen Interventionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen und psychischen Störungen vor, während drei Studien die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Pharmako- und psychologischer Therapie, bei Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen und depressiven Störungen untersuchten [1296-1298].

Lin und Kollegen [1297] untersuchten die Wirksamkeit eines **integrierten Versorgungsansatzes** (Collaborative Care; umfassende Depressionsbehandlung bestehend aus Antidepressiva, Psychotherapie und Case-

Management) im Vergleich zur Standardbehandlung bei über 1000 Patienten mit Arthropathien und Depression. Nach 12-monatiger Behandlungsphase zeigten die Patienten nach systematischer Depressionsbehandlung signifikant weniger depressive Symptome, einen verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand, eine höhere Lebensqualität sowie eine geringere Schmerzintensität und weniger Aktivitätseinschränkungen durch die Arthropathie und den Schmerz. Kroenke et al. [1296] bestätigen die Wirksamkeit einer vergleichbaren Intervention bei 250 Patienten mit muskuloskeletalen Schmerzsyndromen (chronische Rücken-, Hüft oder Knieschmerzen) und Depression. Basierend auf Ergebnissen eines kleineren **RCT** zum additiven Effekt von kognitiv-behavioraler Therapie (KVT) zusätzlich zu Pharmakotherapie zeigte sich kein inkrementeller Nutzen der KVT zusätzlich zu Antidepressiva [1298]. In einer Subgruppenanalyse eines **RCT** zur Wirksamkeit von KVT und achtsamkeitsbasierter Therapie im Vergleich zu Psychoedukation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte sich hingegen, dass insbesondere Patienten mit komorbiden depressiven Störungen von den genannten psychotherapeutischen Verfahren profitieren [1299]. Eine **randomisiert-kontrollierte Studie** konnte zudem positive Belege für den Einsatz psychodynamischer Kurzzeittherapie bei Patienten mit Fibromyalgie und Depression erbringen [1300].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-85</p> <p>Wenn eine Pharmakotherapie der Depression bei Komorbidität mit chronischem Schmerz begonnen wird, sollten bevorzugt trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Desipramin und Clomipramin) aufgrund ihrer analgetischen Eigenschaften angeboten werden.</p>	B
<p>3-86 mod 2015</p> <p>Eine Psychotherapie kann Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und chronischem Schmerz zur Reduzierung der depressiven Symptome angeboten werden.</p> <p>LoE Ib: RCTs [1296-1300]</p>	0

3.8.2.5 Neurodegenerative Erkrankungen

Demenz

Die Häufigkeitsangaben zu **depressiven Symptomen und Syndromen** bei **Demenz** schwanken stark, was auch von der Untersuchungsmethode abhängt [66, 141]. Die verschiedenen Schweregrade scheinen etwa gleich häufig zu sein (*sehr wenige depressive Symptome*: 51 %; *leicht*: 27 %; *mittelgradig bis schwer*: 22 %, [1301]). Eine depressive Episode entwickeln am ehesten jene Demenzkranken, die in der Vorgeschichte oder familiär bereits mit Depressionen belastet sind [1302]. Eher häufiger, nämlich mit Prävalenzangaben von bis zu 50 %, finden sich Depressionen bei *vaskulären* und *neurodegenerativen Hirnerkrankungen*, die *subkortikale Funktionskreise* beeinträchtigen.

Das Wechselspiel von Demenz und Depression ist komplex [1303]. Nach verschiedenen **Metaanalysen** erhöht eine Depression in der Vorgeschichte das Risiko später an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken [142, 1304]. Dieser Zusammenhang scheint v.a. bei Patienten mit Major Depression zuzutreffen [1305]. Insbesondere aber scheint das Risiko, dass sich aus einer Depression eine Demenz entwickelt, vom Erstmanifestationsalter der Depression abzuhängen. Offensichtlich kann ein Teil der depressiven Syndrome als Prodrom einer demenziellen Erkrankung interpretiert werden (z. B. [1306, 1307]). Gleichzeitig erhöht eine hirnanorganische Erkrankung das Risiko für eine Depression [137]; dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen eine vaskuläre Demenz diagnostiziert wurde [1308]. Einige Symptome der beginnenden Demenz zeigen eine erhebliche Überlappung mit einem depressiven Syndrom, vor allem Apathie, sozialer Rückzug, affektive Labilität und Gewichtsabnahme [1110]. Studien zeigen im Vorlauf der Alzheimer-Demenz auch eine erhöhte Suizidalität [1306, 1309].

Die **Differenzialdiagnose** zwischen einer beginnenden Demenz und einer Depression ist daher schwierig bzw. im Einzelfall insbesondere bei unklaren Krankheitsverläufen (später Beginn) nicht valide zu stellen. Insbesondere muss beachtet werden, dass Patienten, die gleichzeitig unter depressiven Episoden und unterschweligen kognitiven Defiziten leiden, ein zweifach höheres Risiko haben, später an einer Demenz (insbes. vaskulär) zu erkranken [1310]; das heißt, dass sich hinter solchen Krankheitsbildern latent eine später klinisch manifeste Demenz verbergen kann. Im Querschnitt ist dies klinisch allerdings trotz erheblichen diagnostischen Aufwands nicht immer si-

cher zu entdecken. Es sollte aber in jedem Fall eine Differenzialdiagnostik sowohl der Demenz als auch der Depression erfolgen (vgl. Kapitel 2.3 „Differenzialdiagnostik“); diese sollte in unsicheren Fällen in längeren Intervallen (ab 6 Monate) wiederholt werden. Auch bei Zweifeln sollte ein antidepressiver Behandlungsversuch unternommen werden. Auch ein Antidementivaeinsatz (Cholinesterasehemmer) kann zusätzlich zur Besserung beitragen [1311-1314].

Die **Behandlung der Depression bei Patienten mit einer Demenz** soll zur Verbesserung der kognitiven Funktionen beitragen und kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und den Funktionsstatus haben [1315, 1316]. Allerdings gibt es bis heute **nur wenige methodisch gute Studien zur Pharmakotherapie** der Depression bei Demenz [1317]. Der Effekt auf die Kognition muss mittlerweile eher kritisch hinterfragt werden. Zwei kleine diesbezügliche Studien (zusammen 175 Patienten; RCT, Sertralin vs. Placebo) konnten weder einen Medikationseffekt noch einen Zusammenhang der Kognition mit verbesserter Stimmung beschreiben [1318, 1319]. Eine **Sekundärdatenanalyse** von Patienten mit Depression und unterschiedlich starker kognitiver Beeinträchtigung konnte zudem keinen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der kognitiven Einschränkung und der Wirksamkeit von SSRI erbringen [1320].

In einer **Cochrane-Analyse** zur Effektivität antidepressiver Therapie bei Demenz-Erkrankten wurden vier Studien eingeschlossen, die Fallzahl war dennoch sehr niedrig (n=63). Es konnte letztlich kein überzeugender Hinweis auf eine relevante antidepressive Wirksamkeit bei schlechterer Tolerabilität als Placebo gefunden werden. Lediglich zwei kleinere Studien zeigten je nach Endpunkt (Rating, Remissionsraten) positive Ergebnisse [1321, 1322]. Auch in einer späteren **Metaanalyse**, in welche eine weitere größere Studie eingeschlossen wurde, konnte lediglich eine numerisch höhere Wahrscheinlichkeit (nicht signifikant) in Bezug auf Response und Remission zugunsten der Antidepressiva ermittelt werden. Auf den Einsatz von Antidepressiva mit anticholinergem Begleitkomponente sollte wegen der Interaktion mit den Pathomechanismen der Demenz verzichtet werden.

Untersucht wurden auch *Nortriptylin* und *SSRI* wie *Sertralin* und *Paroxetin*. Dennoch bemängelt auch hier die Cochrane-Analyse die schlechte Datenlage [1323]. Ein belastbarer Hinweis auf Effektivität bei **Parkinson-Demenz** (siehe auch unten) existiert bislang nicht. Vor dem Hintergrund qualitativ verbesserungswürdiger Studien mit zum Teil nicht ausreichend klinisch definierter Erkrankung sowie eines wahrscheinlich erheblichen Publication Bias scheinen Antidepressiva kaum zu wirken; siehe [1324].

Auch eine **systematische Übersichtsarbeit** von Leong verweist auf die noch unzureichende Evidenz zur Behandlung komorbider Depression und Demenz mit Antidepressiva [1325].

In einer **systematischen Übersichtsarbeit** von Henry et al. konnten positive Belege für die Wirksamkeit von SSRI gegenüber Placebo für Behandlung von psychischen Symptomen der Demenz identifiziert werden [1326], jedoch wurden in dieser Arbeit nicht gezielt Studien mit Patienten mit einer komorbiden Depression und Demenz eingeschlossen.

EKT wird bei depressiven Patienten mit Demenz seit mehreren Jahrzehnten angewendet [1327]. In einer Reihe von klinischen Studien mit eher kleinen Fallzahlen zeigte sich eine deutliche Wirksamkeit bei mittelfristig günstigem Nebenwirkungsprofil [1327-1329]. In einigen der Untersuchungen werden bei bis zu 49 % der Patienten im Behandlungszeitraum transiente delirante Zustandsbilder beschrieben. Für die Subgruppen *Morbus Huntington* [1330] und *Lewy-Body-Demenz* [1331] ergaben sich für sehr kleine Fallzahlen ermutigende Ergebnisse, für die vaskuläre Demenz werden vermehrt Nebenwirkungen berichtet. Reviews kommen deshalb im Hinblick auf die EKT-Behandlung von dementen Patienten mit Depression zu dem Urteil, dass derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung möglich ist, aber der Einsatz von EKT bei Versagen anderer Therapieoptionen, nach individueller Abschätzung von Nutzen und Risiko sowie Aufklärung und Einwilligung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters, gerechtfertigt werden kann [1010, 1332, 1333].

Verhaltenstherapeutische Strategien sind bei Patienten mit *Demenz und depressiver Episode* nicht gut untersucht. Die positive Bewertung psychotherapeutischer Maßnahmen in einem **Cochrane-Review** bei Patienten mit Demenz [1334] muss vor dem Hintergrund deutlich relativiert werden, dass kaum eine Studie die Einschlusskriterien für die depressive Symptomatik benennt oder definierte Depressionen als Einschlusskriterium berücksichtigte. In der Minderheit der Studien ist eine Verblindung der Rater gewährleistet. Die eingesetzten Therapieverfahren sind heterogen (Counseling, CBT, IPT, Tai Chi). Auch die Erhebungsinstrumente sind heterogen, die Patienten sind zumeist nur leicht kognitiv beeinträchtigt. Die positive Gesamtaussage wurde primär getrieben durch die recht große Studie von Waldorff et al. [1335], welche im Follow-Up unter einer kombinierten Therapie (Counseling und Edukation) eine Verbesserung der Stimmungslage (bei Fehlen einer depressiven Eingangsdiagnose oder einer Rating-Schwelle) beschrieben haben. Im Rahmen dieser Datenlage kann nicht von einem validierten Effekt

tivitätsnachweis psychotherapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit Demenz und depressiven Episoden gesprochen werden.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-87 Die Studienlage zur Unterstützung von spezifischen Empfehlungen zur Behandlung der Komorbidität mit einer Demenz ist nicht hinreichend.</p>	Statement
<p>3-88 mod 2015 Wenn eine Pharmakotherapie bei einer Komorbidität von Demenz und depressiver Störung eingeleitet wird, sollten aufgrund des Nebenwirkungspotenzials und damit der möglichen Induktion eines Delirs und der weiteren Verschlechterung der kognitiven Funktionen keine anticholinergen Antidepressiva eingesetzt werden. LoE Ib: RCT [1307]</p>	B

Morbus Parkinson (ohne klinische Zeichen der Demenz)

Depressive Symptome sind eine charakteristische Komponente der Symptomatik einer Parkinsonerkrankung. Aber auch in Beschränkung auf definierte Fälle mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Episode ergeben sich erhebliche Komorbiditätsraten (17 % [1336]), welche einen relevanten Anteil an der verminderten Lebensqualität ausmachen.

Klinisch werden diese Syndrome häufig **psychopharmakologisch** behandelt (zumeist mit SSRI). Demgegenüber steht wiederum eine schlechte Datenlage in Bezug auf die Größe der Studienpopulation und auf die Qualität (häufig keine adäquaten Einschlusskriterien in Bezug auf Depression, z.T. keine Erwähnung von Remissions- und Ansprechraten, heterogene Einschluss- und Bewertungskriterien). Eine entsprechende **Metaanalyse** konnte trotz liberaler Einschlusskriterien nur sechs Studien identifizieren und in die Analyse einbeziehen (SSRI: n=94 vs. Placebo: n=95) [1324]. Weder für die Rating-Ergebnisse noch für die Response-Raten ergaben sich Hinweise auf eine positive antidepressive Wirkung. Die wegen der anticholinergen Begleitwirkung in diesem Kontext häufig klinisch favorisierten TZA konnten in drei identifizierten Studien keine signifikanten Verbesserungen gegenüber SSRIs (in Bezug auf die depressive Symptomatik) darstellen. Hier ist lediglich eine Einzelstudie mit deutlich herausragendem Ergebnis (Bevorzugung der TZAs gegenüber SSRIs als statistischer Trend) zu nennen, deren Ergebnisse in den anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden konnten [1337]. Eine positive Empfehlung für eine psychopharmakologische antidepressive Behandlung bei idiopathischem Parkinson-Syndrom mit komorbider Depression kann evidenzbasiert derzeit nicht gegeben werden. Weitere qualitativ gut durchgeführte Studien sind diesbezüglich in Zukunft weiter notwendig.

In Bezug auf **psychotherapeutische Interventionen** gibt es nur eine recht große (n=80) Studie, die jedoch Patienten mit heterogenen Depressionsdiagnosen (z. B. Depressionen NNB) eingeschlossen hat. Es kam hier zu einer signifikanten Verbesserung der Depression (HAM-D). Weitere Studien sind notwendig, um dieses Ergebnis zu validieren. In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse**, die neben dieser Studie auch Studien berücksichtigt hat, in denen Patienten mit Parkinson und komorbider depressiver Symptomatik (ohne validierter kategorialer Diagnose) behandelt wurden, konnten positive Belege für die Wirksamkeit sowohl psychodynamischer als auch verhaltenstherapeutischer Kurzzeitpsychotherapien identifiziert werden [1338].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-89 NEU 2015 Die Studienlage kann derzeit keine Empfehlung in Richtung einer antidepressiven pharmakologischen Therapie bei komorbider Depression und Morbus Parkinson stützen. Auch kann keine antidepressive pharmakologische Substanzgruppe in Bezug auf mögliche antidepressive Effekte bevorzugt empfohlen werden. LoE Ia: Metaanalysen [1324, 1337]</p>	Statement

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-90 NEU 2015</p> <p>Eine Psychotherapie bei depressiver Episode und komorbider Parkinsonerkrankung kann als Therapieversuch angeboten werden (empirische Belege liegen insbesondere für KVT vor).</p> <p>LoE Ia: Metaanalyse [1338]</p>	0

3.9 Transkulturelle Aspekte depressiver Störungen

3.9.1 Ausgangslage

Sowohl migrationsbezogene als auch kulturelle Aspekte beeinflussen die gesundheitliche Situation und den Zugang zu Versorgung und Prävention. Daher sind zur Gewährleistung einer adäquaten gesundheitlichen Versorgung für depressive Patienten mit Migrationshintergrund kultur- und migrationsspezifische Faktoren zu berücksichtigen. Schon bei der Definition der Begriffe „Gesundheit“ und „Krankheit“ spielen soziokulturelle Faktoren eine entscheidende Bedeutung. Da depressive Erkrankungen unter anderem von der sozialen Beurteilung der Symptome bzw. deren Einschätzung als Abweichung von einer Norm abhängen, sind Diagnosen somit zwangsläufig auch soziokulturell geprägt, so dass neben soziodemographischen und schichtbedingten Faktoren auch der kulturelle Hintergrund und spezifische Migrationserfahrungen eine Bedeutung bei deren Verständnis haben [1339-1342].

Galt in Deutschland bis vor kurzem noch eine nicht deutsche Nationalität als Merkmal für „Migrant“, hat sich in den letzten Jahren aus inhaltlichen wie politischen Gründen der Begriff „Person mit Migrationshintergrund“ (mindestens ein Elternteil ist emigriert) etabliert. Hierdurch wird auch deutlich, dass Deutschland eine multikulturelle Gesellschaft ist, die es erforderlich macht, sowohl ethno-kulturelle Spezifika als auch Migrationsprozesse stärker im Gesundheitsbereich zu berücksichtigen [1343, 1344]. Derzeit geht man von einem Bevölkerungsanteil von Menschen mit Migrationshintergrund von ca. 20 % aus, d. h. dass ca. 16 Millionen Menschen in Deutschland einen Migrationshintergrund haben (Stichtag 31.12.2013). Hierbei haben ca. zwei Drittel eine „eigene Migrationserfahrung“ (d. h. sind selbst zugewandert) und mehr als die Hälfte davon haben einen deutschen Pass. Während der Anteil älterer Menschen mit Migrationshintergrund nur bei ca. 9 Prozent liegt, beträgt dieser bei jüngeren Altersstufen bereits fast 30 % Prozent. Das bedeutet, dass in den nächsten Jahren mit einer weiteren deutlichen Zunahme des Bevölkerungsanteil von Menschen mit Migrationshintergrund zu rechnen ist (vgl. [1345])

In diesem Zusammenhang ist auch das unterschiedliche Inanspruchnahmeverhalten von Personen mit Migrationshintergrund als Ausdruck kulturell bedingter Krankheits- und Behandlungsvorstellungen von Bedeutung (vgl. [1346]). So werden psychiatrisch-psychotherapeutische Angebote von Personen mit Migrationshintergrund seltener in Anspruch genommen [1347-1350]. Neben differierenden Gesundheits- bzw. Krankheitsmodellen, Sprachbarrieren und fehlenden muttersprachlichen Informationen spielen die alternative Inanspruchnahme typischer Hilfesysteme der Herkunftskultur und die Meidung von Diensten, wenn diese an Einrichtungen gebunden sind, mit denen Personen mit Migrationshintergrund subjektiv „schlechte Erfahrungen“ gemacht haben, eine wichtige Rolle. Zusätzlich existieren aber auch institutionelle Barrieren, die den Zugang zu Angeboten der Gesundheitsversorgung beeinflussen [1349, 1351-1353]. Während Notfalleinrichtungen stärker in Anspruch genommen werden, werden reguläre ambulante Angebote hingegen seltener genutzt. Personen mit Migrationshintergrund werden seltener stationär aufgenommen, dafür aber häufiger unfreiwillig (Zwangseinweisungen) und sowohl deren Aufenthaltsdauer als auch die Behandlungseffektivität ist geringer [1354-1356].

3.9.2 Depressive Symptome und Diagnose

Kulturelle Aspekte werden im Rahmen der ICD-10 basierten Diagnostik nur im Sinne von Schwierigkeiten bei der kulturellen Eingewöhnung (Z60.3) berücksichtigt, während diese kulturellen Faktoren im DSM-5 durch einen spezifischen Anhang umfassender aufgegriffen werden.

Studien zur **Analyse kultureller Spezifika hinsichtlich depressionsbezogener Symptome** sind selten, lassen aber Differenzen in Abhängigkeit vom kulturellen und Migrationshintergrund insbesondere im Erleben von und

beim Umgang mit depressiven Symptomen erkennen [1357-1359]. Insbesondere in Kulturen mit ganzheitlichen Leib-Seele-Konzepten werden psychische Beschwerden oft v.a. körperlich ausgedrückt [1360, 1361].

Im Hinblick auf die **Prävalenz depressiver Störungen in verschiedenen Populationen und Kulturen** ist die Datenlage uneinheitlich. Zwar wurden bezüglich der Prävalenzraten in verschiedenen Ländern Unterschiede beschrieben [1362-1364], Studienergebnisse legen aber den Schluss nahe, dass kulturelle Differenzen insbesondere auf unterschiedliche Ausdrucksformen depressiver Symptome zurückführbar sind und normabhängige Symptominterpretationen (z. B. Schuldempfinden, Selbstwertgefühl) häufig eine adäquate Diagnosestellung erschweren [1365-1369].

Eine migrationssensitive Reanalyse des Bundesgesundheitsurvey von 1998 zeigte **signifikant höhere Prävalenzraten affektiver Störungen** bei Migrantinnen und Migranten im Vergleich zu Einheimischen hinsichtlich aller Prävalenzzeiträume: 4-Wochenprävalenz: 11,7 % vs. 5,8 (OR 2,0; $p < .01$), 12-Monatsprävalenz: 17,9 % vs. 11,3 % (OR 1,7; $p < .05$), Lebenszeitprävalenz: 24,9 % vs. 18,2 (OR 1,7; $p < .05$) [1370]. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als Ausdruck des Zusammenwirkens verschiedener Mediatoren (v.a. psychosoziale Belastungen, stressrelevante Migrationsfolgen, kulturelle und migrationsbezogene Hintergründe). Diese Interpretation wird auch durch andere Studien bestätigt [1342, 1346, 1371].

Während eine depressive Stimmungslage, Antriebsarmut und Selbstwertminderung kulturübergreifend ähnlich auftreten, scheinen ausgeprägte Somatisierungen in südeuropäischen und afrikanischen Ländern häufiger vorzukommen. Symptome wie Schuld, Wertlosigkeit und Suizidalität hingegen scheinen in asiatischen Ländern eine zentralere Rolle im Rahmen einer depressiven Erkrankung einzunehmen [1372-1374]. So berichteten in einer von der WHO durchgeführten älteren Studie 68 % der Patientinnen und Patienten in der Schweiz Schuldgefühle, im Iran dagegen nur 32 %. Andererseits wurden bei 57 % der Patientinnen und Patienten im Iran deutliche Somatisierungssymptome diagnostiziert, während es in Kanada nur 27 % war [1375].

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Migration per se und depressiven Erkrankungen nicht angenommen wird [1342, 1346], existieren gleichwohl Belastungsfaktoren im Zusammenhang mit der Migration, die Entstehung und Verlauf depressiver Erkrankungen beeinflussen [1347, 1370, 1376, 1377]. So sind Personen mit Migrationshintergrund spezifischen Gesundheitsrisiken ausgesetzt (z. B. *mehr kritische relevante Lebensereignisse, eine ungesicherte Aufenthaltssituation, prekäre Arbeits- und Wohnsituationen, sprachliche Schwierigkeiten und starke sozialräumliche Ungleichverteilung* einzelner Gruppen (hoher Segregationsgrad), durch ethnisch-kulturelle Werteausweitung und -verschiebung (Diversifizierung) erschwerte Konflikte u. a., die zu einer kumulierten Benachteiligung gegenüber vergleichbaren Bevölkerungsgruppen führen [1344, 1378, 1379]. Zusätzlich können unterschiedliche Bewertungen der Symptome zwischen Patienten mit Migrationshintergrund und den zumeist einheimischen Behandelnden zu Diagnoseproblemen und inadäquaten Behandlungen führen [1380-1382]. Insbesondere sprachliche Verständigungsprobleme, unterschiedliches Erleben und Wahrnehmen von Emotionen, ein differierendes Verständnis der Therapeut-Patient-Beziehung und verschiedenartige Wertvorstellungen führen nicht selten zu einer unterschiedlichen Beurteilung von Problemlagen zwischen Behandelnden und Patienten [1383].

3.9.3 Somatische und psychosoziale Diagnostik

Im Rahmen der psychosozialen Diagnostik sollte ein besonderes Augenmerk auf **soziokulturell geprägte Krankheits- und Behandlungsvorstellungen** (z. B. unterschiedliche Ausdrucksformen, normabhängige Symptominterpretationen, ganzheitliche Lebensform, traditionelle Behandlungskonzepte) einerseits und **migrationsbezogene spezifische Gesundheitsrisiken** (z. B. sozialer Ausschluss und instabile soziale Gefüge, Assimilations- bzw. Akkulturationsdruck) andererseits gelegt werden [1349, 1368, 1373]. In Anbetracht der Bedeutung der Angehörigen in vielen Kulturen sollte diese, soweit möglich und vom Patienten erwünscht, bereits in den diagnostischen Prozess einbezogen werden [1384, 1385]. Die Berücksichtigung dieser Aspekte als wesentlicher Bestandteil der Diagnostik erleichtert nicht nur das Therapeut-Patient-Verständnis bzgl. Krankheit und Behandlung, es bildet auch die Grundlage für eine aktive Mitarbeit der Patientinnen und Patienten an der Behandlung [1386-1388].

Für eine adäquate Diagnostik depressiver Störungen bei Menschen mit Migrationshintergrund ist daher eine **kultur- und migrationsbezogene Anamneseerhebung** sinnvoll, die kultur- und migrationsspezifische Einflussfaktoren auf die depressive Symptomatik mitberücksichtigt [1360, 1389, 1390]. Hierfür liefert die **Methode der kulturellen Formulierung** („Cultural Formulation“, DSM-5) eine gute Möglichkeit zur Erfassung kulturell bedingter Werte, Normen und Verhaltensweisen im Zusammenhang mit psychischen Störungen [241].

3.9.4 Therapieziele und Therapieplanung

Neben einer patienten- und krankheitsbezogenen psychiatrischen und psychotherapeutischen sowie ggf. somatischen Behandlung sollte ein Behandlungsschwerpunkt auf der **Psychoedukation und Gesundheitsbildung** liegen. Durch die explizite Mobilisierung kultur- und migrationsspezifischer Ressourcen (z. B. Anpassungsfähigkeit, Stressresistenz, holistische Denkmuster) sowie soziokultureller Einstellungssysteme können neue Lösungsansätze erarbeitet und gefördert werden [1387, 1391, 1392].

3.9.5 Therapeutische Angebote

Bei der Entscheidung bzgl. einer notwendigen pharmakologischen und/oder psychotherapeutischen Behandlung müssen auch kulturelle Aspekte, v.a. die Bedeutung von soziokulturell angepasster Behandlung, Naturheilmitteln und Heilern, beachtet werden [1391, 1393, 1394]. Studien zu Ethnizität und Behandlungspräferenz bei Depressionen weisen darauf hin, dass ethnische Minderheiten eine *psychologische Beratung* und *alternative Behandlungsmethoden* gegenüber einer medikamentösen Behandlung bevorzugen [1393, 1395, 1396].

3.9.5.1 Psychoedukation und Gesundheitsberatung

Insbesondere bei psychoedukativen Maßnahmen ist die Berücksichtigung kulturspezifischer Krankheits- und Behandlungskonzepte von entscheidender Bedeutung. Durch die kultur- und migrationssensitive Entwicklung eines adäquaten Krankheitsverständnisses kann einerseits die Akzeptanz und Behandlungadhärenz gefördert werden. Andererseits kann durch den Fokus auf einem bio-psycho-sozialen Modell die Depression von normalen Gefühlen wie Kummer oder Traurigkeit unterschieden und eine entlastende Wirkung erzielt werden [1343, 1368].

3.9.5.2 Antidepressiva

Im Rahmen einer antidepressiven Behandlung sollten pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien beachtet werden. Eine diesbezügliche Analyse der STAR*D-Studie zeigte für ethnische Minderheiten (v.a. Black Americans und lateinamerikanische Patienten) ein *geringeres Ansprechen auf Antidepressiva* [1397]. Andere Studien zeigten ethnische Unterschiede in der Aktivität der für die Verstoffwechslung von Psychopharmaka relevanten Enzyme der Cytochrom-P450-Familie [1398-1400].

3.9.5.3 Psychotherapeutische Behandlung

Aus **zwei systematischen Reviews** [1401, 1402] lassen sich Hinweise für die Wirksamkeit von kulturell angepassten psychotherapeutischen Behandlungen ableiten. Die meisten Anpassungen bezogen sich auf die Berücksichtigung kultureller Werte und Überzeugungen sowie Erklärungsmodelle. Die explizite Berücksichtigung der therapeutischen Beziehung und des individuellen kulturellen Hintergrunds ist seltener. Auch wenn die gefundene Evidenz aufgrund geringer spezifischer RCTs hierzu noch schwach ist, erscheint es sinnvoll, alle therapeutischen Maßnahmen unter Berücksichtigung ethnischer Spezifika einzusetzen und damit kulturelle Aspekte zu berücksichtigen [1383, 1392, 1402, 1403].

3.9.5.4 Ergänzende psychosoziale Maßnahmen

Insbesondere bei Menschen mit Migrationshintergrund bieten nonverbale Therapien (Künstlerische Therapien, Ergotherapie) ggf. ergänzend zu den in dieser Leitlinie getroffenen Empfehlungen die Möglichkeit, sich emotional auszudrücken sowie Probleme bearbeiten zu können, ohne mit sprachlichen Einschränkungen konfrontiert zu sein [1404, 1405]. Im Rahmen dieser Angebote könnten auch kulturelle Besonderheiten (z. B. Mediationstechniken, Rituale u.ä.) aufgegriffen und als individuelle Ressource gefördert werden. Empirische Evidenz zur nonverbalen Therapie konnte jedoch bislang nicht identifiziert werden.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-91 NEU 2015 Die Berücksichtigung kulturspezifischer Krankheits- und Behandlungskonzepte im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung erleichtert die Akzeptanz der Behandlung und die therapeutische Mitarbeit (Adhärenz). LoE Ib: syst. Reviews [1391, 1393, 1394]	Statement

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-92 NEU 015 Kultur- und migrationspezifische Faktoren sollen im Rahmen der Anamnese, Diagnostik und Therapie depressiver Erkrankungen berücksichtigt werden. Expertenkonsens basierend auf syst. Reviews [1401, 1402]	KKP

3.10 Behandlung zyklusassoziierter depressiver Störungen

Im folgenden Kapitel werden Besonderheiten der Behandlung bei zyklusassozierten depressiven Störungen bei Frauen beschrieben. Diese umfassen **Depressionen in der Peripartalzeit**, die **Prämenstruelle Dysphorische Störung** sowie **Depressionen in der Perimenopause**.

3.10.1 Depressionen in der Peripartalzeit

Im DSM-5, nicht aber in ICD-10, sind **Depressionen mit peripartalem Beginn** als spezifische Subkategorie Majorer Depressionen aufgeführt. Sie umfassen **antepartale**, d. h. in der Schwangerschaft beginnende und **postpartale Depressionen** mit Beginn bis zu vier Wochen nach Entbindung. Dieses Intervall wird jedoch häufig als zu kurz kritisiert, viele Studien erweitern die Datierung des Beginns auf bis zu 12 Monate post partum [1406]. Ca. 50 % postpartaler Depressionen beginnen in der Schwangerschaft [241]. Abzugrenzen sind sie vom „*post partum blues*“ (Stimmungsschwankungen in den ersten Tagen nach der Entbindung bei ca. 50-80 % aller entbindender Frauen) und von „*post partum-Psychosen*“ mit abruptem Beginn innerhalb eines Monats nach Entbindung, deren Prävalenz von 1-2 per 1 000 geschätzt wird [1407].

Die Prävalenzraten peripartaler Depressionen sind denen von nicht gebärenden Frauen ähnlich (Schwangerschaft: ca. 10 % - 12 %, [1408]; postpartale Depressionen 10 % - 15 %, [1406]). **Risikofaktoren** für ante- bzw. postpartale Depressionen überschneiden sich, sie beinhalten frühere depressive Episoden, das *Vorliegen einer Angststörung, Fehlen sozialer Unterstützung, eine schlechte Partnerbeziehung und belastende Lebensereignisse* [1406, 1409]. Bei antepartalen Depressionen finden sich häufiger Rezidive früherer Episoden, während postpartale Depressionen einen höheren Anteil von Ersterkrankungen aufweisen, auch mit höherem Risiko für einen späteren bipolaren Verlauf [1410]. Bei postpartalem Beginn finden sich auch häufiger *Zwangssymptome* und *psychotische Symptome* [1410]. Antepartale Depressionen erhöhen das Risiko für nachfolgende postpartale Depressionen, darüber hinaus werden erhöhte Fehl- und Frühgeburtsraten sowie Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen beim Säugling berichtet [1411]. Ähnlich zeigen sich als Folgen mütterlicher Depression während der Postpartalzeit Entwicklungsverzögerungen sowie die Entwicklung von psychischen und Verhaltensstörungen [1406]. Schwerwiegende Konsequenzen stellen, obwohl selten auftretend, mütterliche Suizide und Infantizide, häufig im Rahmen von erweiterten Suiziden, dar [1412]. Postpartale Depressionen bei Vätern werden auf 5 % - 10 % geschätzt [1413]. Sie erhöhen ihrerseits das Risiko für emotionale und Verhaltensprobleme bei Kindern, insbesondere bei Jungen [1414].

3.10.1.1 Screening

Zur **Erfassung depressiver Störungen ante- und postpartal** existieren mehrere Screening-Instrumente. Das am häufigsten verwendete Verfahren stellt die *Edinburgh Postpartal Depression Scale* (EPDS, [1415, 1416]) dar, ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 10 Items. Für diesen Einsatz zeigte eine **Metaanalyse** mit 56 Studien ausreichende Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-off-Wert von 9/10. Die EPDS ist weniger gut für den präpartalen Einsatz evaluiert, wobei hier auch ein höherer Cut-off vorgeschlagen wird (14/15). Der *Patient Health Questionnaire* (PHQ, [251]) mit 9 (PHQ-9, cut-off von 10) oder auch nur 2 Items (PHQ-2, cut-off von 3 oder 4) ist zwar nicht speziell für peripartale Depressionen entwickelt worden, hat aber – bei geringer Studienzahl - ebenfalls mäßige bis gute Sensitivität für den postpartalen Einsatz gezeigt. Die NICE-Leitlinien [1416] empfehlen den Einsatz des *2-Fragen-Tests*. Zwei Metaanalysen [1417, 1418] kommen jedoch zu dem Schluss, dass es keine ausreichende Evidenz dafür gibt, dass ein *universelles* Screening auf Depression in Schwangerschaft oder post partum Nutzen für den weiteren Gesundheitsverlauf von Mutter und Kind bringt.

3.10.1.2 Pharmakologische Behandlung von Depressionen in der Peripartalzeit

Reproduktive Sicherheit pharmakologischer Behandlung

Randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) zu möglichen Schädigungen von Medikamenten in der Peripartalzeit verbieten sich aus ethischen Gründen, sodass hier auf naturalistische Vergleichsstudien und Fallberichte zurückgegriffen werden muss. Dies erschwert die Unterscheidung potenziell schädlicher Medikamenteneffekte von denen der Depression selbst [1419, 1420]. Die weitaus meisten Untersuchungen zu potenziellen Risiken wurden zu *SSRI* durchgeführt, gefolgt von solchen zu *TZA*. Zu neueren Wirkstoffklassen (z. B. *SNRIs* und *NRIs*) liegen bislang nur vereinzelt Befunde vor, somit lässt sich für diese das Risiko für mögliche Schädigungen bislang nur unzureichend einschätzen.

Teratogene Schädigungen

Das Risiko für teratogene Schädigungen ist v.a. **im ersten Trimester** gegeben, in dem die Sensibilität für toxische Einwirkungen auf die Entwicklung der Organsysteme besonders hoch ist. **SSRI** sind mit einem geringfügig erhöhten Risiko für *kongenitale Fehlbildungen* assoziiert [1416, 1421-1423], speziell mit *Herzfehlbildungen* [1416, 1424], wobei eine umfassende Kohortenstudie bei der eine Kontrolle durch Geschwisterinformationen vorgenommen wurde, keinen Zusammenhang zwischen *SSRI* und dem Anstieg für Herzfehlbildungen aufzeigen konnte [1425]. Für *Paroxetin* zeigen kontrollierte Studien einen kleinen dosisabhängigen Effekt auf kardiale Fehlbildungen (2 % - 4 % Inzidenz gegenüber erwartet 1 %, [1416, 1423, 1426-1430]. *Fluoxetin* zeigt ein ähnliches Risikoprofil (Inzidenz ca. 3 % gegenüber 1 %, [1416, 1426], bei *Escitalopram* ist das Risiko für *Septumdefekte* erhöht [1416]. Die Kombination mehrerer *SSRI* führt zu weiterer Risikoerhöhung ([1422]; n=490 000). Auch für **TZA** ist das Risiko für allgemeine Fehlbildungen und kardiovaskuläre Defekte geringfügig erhöht [1423]. Bei *Bupropion* besteht ein erhöhtes Risiko für *ventrikuläre Septumdefekte* [1426, 1431] bei insgesamt niedriger Inzidenz (0,28 % versus erwarteter 0,07 %, [1426]). Unzureichende Informationen liegen für *SNRIs* (*Venlafaxin*, *Duloxetin*, *Mirtazapin*) vor [1432]. Unter **Lithium** zeigt sich ein kleiner statistisch signifikanter Anstieg *kongenitaler Fehlbildungen* [1416]. Früher postulierte hohe Inzidenzen für Fehlbildungen, insbesondere *Ebstein-Anomalie*, werden inzwischen relativiert [544, 1416].

Verlauf von Schwangerschaft, Geburt und neonatale Komplikationen

Im späteren Verlauf der Schwangerschaft bestehen weitere potenzielle Risiken durch hohe Konzentrationen von Medikamenten im Fötus bzw. durch deren rapides Absetzen bei der Geburt. Wegen unreifer Lungen- und zentralnervöser Funktionen sind Frühgeborene bezüglich neonataler Komplikationen einer besonderen Belastung ausgesetzt [1433]. Unter **Antidepressiva** besteht ein geringfügig erhöhtes, statistisch signifikantes *Fehlgeburtsrisiko* [1416, 1421, 1426]. Das Risiko ist am höchsten bei Kombination mehrerer *AD* aus verschiedenen Wirkstoffklassen [1434]. Es besteht weiterhin ein geringfügig erhöhtes, statistisch signifikantes Frühgeburtsrisiko (< 37 Wochen) [1435-1437], insbesondere bei Exposition im dritten Trimester, auch unter *Kontrolle* weiterer Risikofaktoren [1435, 1437]. Ein erhöhtes Risiko wurde für alle untersuchten Wirkstoffklassen (*TZA*, *SSRI*, *SNRI*) identifiziert [1423]. Bis zu 30 % der Neugeborenen unter *AD*-Exposition zeigen ein **postnatales Adaptationssyndrom (PNAS)**, u. a. mit Gereiztheit, abnormem Schreien, Agitiertheit, Lethargie, Tremor, verringerte Nahrungsaufnahme und Atemnot [1416, 1426, 1436]. Die Symptome sind jedoch in der Regel mild und von begrenzter Dauer (einzelne Tage bis zu 2 Wochen [1436]). Hier liegen deutlich mehr Studien zu *SSRIs* als zu anderen Wirkstoffklassen vor [1416, 1426]. Am häufigsten wird eine *PNAS*-Symptomatik für *Paroxetin*, *Fluoxetin* und *Venlafaxin* berichtet [1426, 1438]. Für die **permanente pulmonale Hypertonie (PPH)**, eine seltene, aber in bis zu 15% tödlich verlaufende Störung [1439], ist das Risiko für alle *SSRI* geringfügig erhöht (Inzidenz 0.3% gegenüber 0,1 % - 0,2 %, [1416, 1423, 1426, 1436, 1439, 1440]). *NICE* [1416] identifizierte keine geeigneten Studien zur Einschätzung möglicher Schwangerschaftsverlaufs- und neonataler Risiken für **Lithium**. Verschiedene Einzelberichte verweisen auf **Präeklampsie** (hypertensive Erkrankung, welche die Schwangerschaft und das Wochenbett komplizieren kann) und **Polyhydramnie** (überdurchschnittlich große Menge Fruchtwasser) sowie **Frühgeburten**, **Diabetes**, **Hypotonie**, und **Atemnotsyndrom** beim Neugeborenen [1426, 1441]. Die Ergebnisse einer großen Kohortenstudie zeigten eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von peri- bzw. postpartalen Blutungen bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Entbindung *Antidepressiva* (aller Substanzklassen) einnahmen [1442].

Stillzeit

Bei den **TZA** weist *Nortriptylin* (n=23 Studien) geringe bis nicht nachweisbare Konzentrationen in der Muttermilch auf [1443]. *Doxepin* war in zwei Fallberichten mit Atemdepression beim Säugling assoziiert [1443]. Verlässliche Daten zu anderen *TZA* fehlen. Unter den **SSRI** zeigen *Sertralin*, *Paroxetin* und *Fluvoxamin* nicht nachweisbare,

Escitalopram und *Citalopram* geringfügige und *Fluoxetin* die höchsten Konzentrationen (bis in den therapeutischen Range) im kindlichen Plasma [1426, 1444]. Zu *Fluoxetin*, *Escitalopram* und *Citalopram* wurden in einzelnen Fallberichten milde PNAS-Symptomatik berichtet [1426, 1445]. Für andere AD-Wirkstoffgruppen liegen insgesamt wenige Studien vor. Hier fanden sich relativ hohe Plasmaspiegel für *Venlafaxin* [1444]. **Lithium** ist in der Muttermilch zu 10-100 % des mütterlichen Plasmalevels nachweisbar [1426]. Vereinzelt liegen Fallberichte bezüglich einem **Floppy Infant Syndrom** („schlafes Kind“; darunter wird das Auftreten einer ungewöhnlichen Körperhaltung, verminderter Bewegungen gegen Widerstand und abnormer Gelenkbeweglichkeit verstanden), Lethargie und Fütterungsstörung vor [1426]. Eine kleine Fallstudie an 10 Mütter-Kind-Paaren [1446] fand keine schwereren Nebenwirkungen bei den Säuglingen, in seltenem und geringem Ausmaß eine vorübergehende TSH-, Harnstoff- und Kreatinin-Erhöhung. Während einige Autoren Lithiumgabe als inkompatibel mit dem Stillen betrachten, schlagen andere ein engmaschiges therapeutisches Monitoring des Säuglings vor, u. a. bezüglich Lithiumplasmaspiegel, Thyroid- und renaler Funktion und Dehydration [1447].

Längerfristige neurokognitive und verhaltensbezogene Schädigungen

In drei populationsbasierten Studien zeigte sich eine Assoziation zwischen **SSRI**-Einnahme in der Schwangerschaft und der Entwicklung autistischer Symptome [1448-1450]. Eine weitere populationsbezogene Studie [1451] fand keine entsprechende Risikoerhöhung. Zu **Lithium** liegen keine Studien über potenzielle längerfristige Schädigungen vor [1416].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-93 NEU 2015</p> <p>Die Gabe von Psychopharmaka während der Schwangerschaft und Stillzeit soll einer sorgfältigen Nutzen- und Risikoabwägung folgen, welche die individuelle Vorgeschichte (Rezidivrisiko), das bisherige Ansprechen auf ein Medikament, die Verfügbarkeit und den potenziellen Nutzen alternativer Maßnahmen (Psychotherapie) und die Präferenz der betroffenen Frauen berücksichtigt.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	KKP
<p>3-94 NEU 2015</p> <p>Wenn eine Pharmakotherapie erfolgen soll, sollte einer Monotherapie der Vorzug gegeben werden. Zu beachten ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • es sollte die geringste effektive Dosis gewählt werden; • der Einfluss fluktuierender medikamentöser Plasmaspiegel während der Schwangerschaft sollte berücksichtigt werden; • es sollte ein regelmäßiges Monitoring der Wirkstoffspiegel erfolgen und ein niedriger wirksamer Wirkstoffspiegel angestrebt werden; • ein abruptes Absetzen der Medikation sollte vermieden werden. <p>LoE III: Beobachtungsstudien [1422, 1434]</p>	0
<p>3-95 NEU 2015</p> <p>Wegen des geringfügig erhöhten Risikos für Fehlbildungen sollten Paroxetin und Fluoxetin nicht als Antidepressiva der ersten Wahl in der Schwangerschaft neu verordnet werden.</p> <p>LoE III: Beobachtungsstudien, Referenzleitlinie [1416, 1423, 1426-1430]</p>	0
<p>3-96 NEU 2015</p> <p>Sertralin oder Citalopram scheinen nicht mit einem erhöhten Risiko für strukturelle Malformationen assoziiert zu sein. Dennoch sollte eine fetale sonographische Feindiagnostik in der 20. SSW empfohlen werden. Dabei sollten die möglichen Konsequenzen aus den Untersuchungsbefunden vorher mit der Patientin und ggf. ihrem Partner erörtert werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [1426, 1445]</p>	KKP

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-97 NEU 2015</p> <p>Bei Patientinnen mit geplanter Schwangerschaft sollte eine Neueinstellung auf ein Lithiumpräparat nur in Einzelfällen erfolgen. Die Patientinnen sollen über das möglicherweise erhöhte Teratogenitätsrisiko (Fehlbildungsrisiko) und die möglichen postpartalen Komplikationen aufgeklärt werden.</p> <p>LoE III: Referenzleitlinie, Beobachtungsstudien [544, 1416, 1446, 1447]</p>	0
<p>3-98 NEU 2015</p> <p>Bei schwangeren Frauen mit Lithiumtherapie sollte wegen Verschiebungen im Wasserhaushalt eine deutlich häufigere Kontrolle des Lithiumspiegels erfolgen, die Dosis auf mehrere Einnahmen pro Tag verteilt werden, und ein Lithiumspiegel im unteren therapeutischen Bereich angestrebt werden. Die Entscheidung, ob im Falle einer Schwangerschaft eine Lithiumtherapie fortgeführt oder beendet werden soll, ist gemeinsam mit der schwangeren Patientin unter sorgfältiger Abwägung der individuellen Vor- und Nachteile beider Möglichkeiten zu treffen. Hohe Rezidivgefahr und/oder schwere oder sogar suizidale frühere depressive Episoden können ein gewichtiges Argument für die Beibehaltung der Lithiumtherapie sein.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	KKP
<p>3-99 NEU 2015</p> <p>Alle Psychopharmaka können Schwangerschaftsverlaufs- und Geburtskomplikationen hervorrufen und zu zentralnervösen, gastrointestinalen und respiratorischen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen führen. Besteht bis zur Geburt eine Exposition des Fötus mit Psychopharmaka, so sollte diese in einer Klinik mit angeschlossener Neonatologie erfolgen.</p> <p>LoE: Expertenkonsens</p>	KKP

Antidepressiva zur Prävention und Behandlung von Depressionen in der Schwangerschaft

Zu diesem Aspekt liegen keine RCTs vor [620, 1426]. Trotz häufigem Einsatz in der Schwangerschaft existieren auch keine Studien, die untersuchen, ob AD in der Schwangerschaft ähnlich wirksam sind wie außerhalb der Schwangerschaft [620].

Antidepressiva zur Prävention postpartaler Depressionen

Ein **Cochrane-Review** [1416, 1452] identifizierte zwei kleine Studien, die bei aktuell nicht depressiven Frauen mit rezidivierender Depression antidepressive Effekte auf die Prophylaxe postpartaler Depression mit Behandlungsbeginn unmittelbar nach der Entbindung untersuchten. *Nortryptilin* zeigte keinen Effekt gegenüber Placebo (n=51, 1 Studie), während *Sertralin* die Rückfallrate senkte und die Zeit bis zum Rückfall verlängerte (n=22, 1 Studie). Beide Studien waren von geringer methodischer Qualität. Die Autoren schließen deshalb, dass keine ausreichenden Evidenzen für den Gebrauch von AD zur Prävention postnataler Depressionen existieren.

Antidepressiva zur Behandlung postpartaler Depressionen

Ein **systematischer Review** [1453] identifizierte 6 RCT-Studien (n=595), in denen die Effektivität von SSRI gegenüber einer heterogenen Auswahl anderer Treatments (Placebo, andere AD, Psychotherapien unterschiedlicher Intensität) bei der Behandlung postpartaler Depressionen verglichen wurde. Hier waren SSRI ähnlich wirksam wie verschiedene Psychotherapien und Nortryptilin. Eine Überlegenheit für SSRI, insbesondere längerfristig, war nicht nachweisbar.

Eine Einzelstudie [1454] fand keine Überlegenheit einer **Kombinationstherapie** aus SSRI und psychodynamischer Kurzzeitpsychotherapie gegenüber der placebokontrollierten Psychotherapiebedingung bezüglich Remission, jedoch im Hinblick auf mittlere Depressionswerte. *Fluoxetin* und *KVT-orientierte Beratung* zeigten sich ähnlich

effektiv [1455], ohne Zugewinn durch Kombination. Eine weitere Studie (vgl. NICE) [1416, 1456] fand einen moderaten signifikanten Effekt unterschiedlicher AD gegenüber unspezifischer Unterstützung nach 4 Wochen, nicht jedoch im weiteren Verlauf. Grundsätzlich kritisiert NICE [1416] die geringe methodische Qualität, die überwiegend kleinen Stichproben und die hohen Abbruchraten der beurteilten Studien.

NICE [1416] betrachtet die Evidenzen für antidepressive Pharmakotherapie in der Peripartalzeit als begrenzt, sowohl bezüglich Zahl als auch Qualität der dazu vorliegenden Studien, sieht diese jedoch weitgehend in Übereinstimmung zur Evidenz antidepressiver Medikation bei Frauen außerhalb der Peripartalzeit, sodass deren Rolle in der Behandlung von Depressionen in der Peripartalzeit nicht grundsätzlich in Frage gestellt wird.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-100 NEU 2015</p> <p>SSRIs und TZA können zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer postpartaler Depressionen nach ausführlicher Nutzen-Risikoabwägung auf Mutter und Kind angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: syst. Review [1453] und Referenzleitlinien [1416, 1454, 1455]</p>	0
<p>3-101 NEU 2015</p> <p>Die detaillierte Indikation zur pharmakologischen Behandlung von postpartalen Depressionen sollte unter ausführlicher Nutzen-Risikoabwägung auf Mutter und Kind den allgemeinen Behandlungsleitlinien folgen.</p> <p>LoE: EXPertenkonsens</p>	KKP

Andere medikamentöse Verfahren

NICE [1416] identifizierte eine Studie zur **transdermalen Östrogentherapie** bei Frauen mit *schwerer postpartaler Depression* (n=64, [1457]). Gegenüber Placebo zeigte sich ein stärkerer Rückgang der Depressionswerte. Aufgrund der schwachen singulären Evidenz und unter Berücksichtigung östrogenassoziierter Risiken spricht NICE [1416] keine Empfehlung zur Östrogentherapie aus. In einer früheren Studie [1458, 1459] war die Gabe von Progesteron mit Verschlechterung der Depressivität und allgemeiner Erschöpfung assoziiert. Von einer Progesterontherapie zur Behandlung postpartaler Depressionen wird derzeit abgeraten [1459, 1460]. Für die Empfehlung einer Hormontherapie (Östrogen, Progesteron) zur Depressionsbehandlung in der Peripartalzeit besteht derzeit insgesamt keine Evidenz.

Eine **Metaanalyse** von Jans et al. [1461] zur Prävention und Behandlung peripartaler Depressionen durch Omega-3-Fettsäuren (EPA, DHA) zeigte keine positiven Effekte dieser Substanzen auf die Reduktion depressiver Symptome. Allerdings untersuchten nur drei der RCTs klinisch depressive Frauen. Dennis und Dowswell [1408] identifizierten eine positive und eine negative Studie zu diesen Substanzen. Damit existiert derzeit keine ausreichende empirische Evidenz, um Empfehlungen für Omega-3 Fettsäuren zur Behandlung peripartaler Depressionen zu geben.

3.10.1.3 Psychotherapie

Wegen potenziell negativer Folgen pharmakologischer Behandlung in der Peripartalzeit und dem damit höheren Schwellenwert für pharmakologische Behandlung wie auch der überwiegenden Bevorzugung psychotherapeutischer und psychosozialer Interventionen durch betroffene Frauen [990] kommt diesen Interventionen in der Peripartalzeit eine besondere Bedeutung zu.

Psychotherapeutische Prävention antepartaler Depressionen

Hierzu liegt keine Evidenz aus der Literatur vor.

Psychotherapeutische Behandlung antepartaler Depressionen

Ein **Cochrane-Review** [1462] identifizierte nur eine Studie zur Effektivität von Psychotherapie bei antepartaler Depression ([1463], n=38). Hier zeigte eine 16-wöchige IPT-Behandlung eine etwas deutlichere Verbesserung der depressiven Symptomatik gegenüber einer aktiven Kontrollbedingung (Elternschulung). Grote et al. ([1464],

n=53) entwickelten ein verkürztes IPT-Programm in einer kleinen Stichprobe sozioökonomisch benachteiligten Frauen. Gegenüber „enhanced care“ (intensivierte Routinebehandlung) resultierten für IPT stärkere Verbesserungen bzgl. Depressivität und sozialem Funktionsniveau. In einer weiteren Studie führten Spinelli et al. ([1465], n=142) einen RCT (12 Wochen) durch, in dem IPT wiederum mit einem zeitparallelen Elternschulungsprogramm verglichen wurde. Hier führten beide Interventionen zu einer signifikanten und vergleichbaren Verbesserung bezüglich Depressivität. Angesichts der spärlichen Befundlage zur Psychotherapie bei Depressionen in der Schwangerschaft besteht hier weiterer Forschungsbedarf. Zwar erscheint es plausibel, dass psychotherapeutische Verfahren, die sich in der Depressionsbehandlung generell bewähren, auch bei der Behandlung von Depressionen in der Schwangerschaft wirksam sind, es fehlt dazu jedoch an empirischer Evidenz, insbesondere auch für andere Verfahren außerhalb der IPT.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-102 NEU 2015</p> <p>Zur Behandlung von Depressionen in der Schwangerschaft sollte betroffenen Patientinnen eine Psychotherapie angeboten werden.</p> <p>LoE Ib: RCTs [1462, 1463, 1465]</p>	B

Psychotherapeutische Prävention postpartaler Depressionen

Ein **Cochrane Review** ([1466]; n=28 Studien, 17 000 Frauen) zeigte, dass **psychotherapeutische und andere psychosoziale Interventionen** das Risiko für die Entwicklung postpartaler Depressionen signifikant senkten. Im Detail waren vor allem intensive postpartale häusliche Begleitung durch Krankenschwestern oder Hebammen, telefonbasierte Unterstützung durch trainierte Mütter und interpersonelle Psychotherapie wirksam. Weiterhin waren Interventionen im Einzelsetting, Interventionen mit multiplen Kontakten und Interventionen bei Müttern mit hohem Depressionsrisiko effektiv. Keine ausreichende Evidenz zeigten antepartale psychoedukative Gruppeninterventionen und Interventionen ohne Berücksichtigung des individuellen Risikos (universale Prävention).

Eine weitere **Metaanalyse** [1467] zeigte für **präventive Maßnahmen** bezogen auf die Vorhersage depressiver Symptome und Prävalenz depressiver Episoden im 6-Monats-Zeitraum nach Entbindung ebenfalls signifikante Effekte psychosozialer, insbesondere psychotherapeutischer Verfahren, hier v.a. für IPT und KVT. Zur Reduktion depressiver Episoden waren vor allem Therapien im Einzelsetting, solche für Frauen mit erhöhtem Depressionsrisiko und Interventionen mit postpartalem Beginn effektiv.

Schließlich schlussfolgert ein **systematischer Review** über 11 Studien, der ausschließlich antepartale Interventionen einschloss [1468], dass solche Interventionen effektiv postpartale depressive Symptomatik reduzieren oder postpartale Depressionen verhindern, die a) sich an Frauen wenden, die bereits in der Schwangerschaft depressive Symptome aufweisen und b) evidenzbasierte psychotherapeutische Verfahren zur Depressionsbehandlung beinhalten.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-103 NEU 2015</p> <p>Zur Prophylaxe von postpartalen Depressionen sollte Patientinnen mit erhöhtem Depressionsrisiko (z. B. bereits während der Schwangerschaft depressive Symptomatik oder frühere depressive Episoden) ante- oder postpartal eine Psychotherapie oder eine psychosoziale Intervention angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalyse [1466-1468]</p>	A

Psychotherapeutische Behandlung postpartaler Depressionen

Ein **Cochrane-Review** ([1469]; n=9 Studien, 6 mit kategorialer Depressionsdiagnose, 1 000 Frauen) untersuchte Frauen mit Entwicklung depressiver Symptomatik innerhalb der ersten 12 Monate nach Entbindung. Die Interventionen umfassten *psychosoziale nicht-direktive Beratung*, *supportive Interaktionen*, *psychoedukative Strategien* und *psychotherapeutische Interventionen* (KVT, IPT, psychodynamische Therapie), die mit Standardversorgung (einschließlich Pharmakotherapie, falls als notwendig erachtet) verglichen wurden. Fast alle Interventionen wur-

den von professionellen Helfern durchgeführt. Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen zeigten eine **signifikant stärkere Reduktion depressiver Symptomatik**. Innerhalb der psychotherapeutischen Verfahren zeigten *KVT* (5 Studien) und *IPT* (1 Studie) unmittelbar nach Behandlungsende und bis 12 Monate postpartal positive Effekte, für die *psychodynamische Therapie* (1 Studie) nur unmittelbar nach Interventionsende.

Eine **Metaanalyse** über sieben Studien [1470] zeigte, dass *KVT im Gruppenformat* im Vergleich zu üblicher Versorgung oder Wartelistenkontrollgruppen effektiv bei der Behandlung postpartaler Depressionen ist. Zwei **Metaanalysen** [1471, 1472] fassten Studien zur Behandlung antepartaler und postpartaler Depressionen zusammen. Bezogen auf die RCT resultierten keine Unterschiede bezüglich Psychotherapien im Einzel- versus Gruppensetting. Sowohl *IPT* als auch *KVT* zeigten sich als wirksam. Eine weitere **Metaanalyse** [1472] zur Wirksamkeit von beziehungsbezogenen Interventionen (*IPT*, Paar-, Familientherapie) bei der Behandlung ante- und postpartaler Depressionen zeigte verfahrensübergreifend einen positiven Effekt auf die Reduktion depressiver Symptome, mit der höchsten Effektstärke für die *IPT*. Eine weitere **Metaanalyse** belegt die Wirksamkeit von *IPT* bei postpartaler Depression [1473]. Aus einem systematischen **Review** von DeCrescenzo et al. [1453] geht schließlich hervor, dass psychotherapeutische Verfahren ähnlich effektiv in der Behandlung postpartaler Depressionen sind wie SSRIs und TZA.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-104 NEU 2015</p> <p>Zur Behandlung postpartaler Depressionen soll Betroffenen eine Psychotherapie angeboten werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [1453, 1469-1473]</p>	A

3.10.1.4 Sonstige nichtpharmakologische Verfahren

Elektrokrampftherapie (EKT) in der Schwangerschaft

Eine frühere Fallsammlung von mehr als 300 Einzelfällen (1945-1990, [1474]) berichtet über einzelne Komplikationen, wie vorübergehende *fötale Herzrhythmusstörung und vorzeitige Wehen*. In fünf Fällen wurden *kongenitale Fehlbildungen* geschildert, die jedoch nicht kausal der ECT zugeordnet werden konnten. Eine aktuelle Übersicht (1970-2013, [1475]) berichtet über **negative Effekte** (fötale Herzrhythmusstörungen, Uteruskontraktionen, vorzeitige Wehen, Frühgeburten) in fast 1/3 der Fallberichte, die kindliche Mortalität lag bei 7,1 %. Die beiden Übersichten erlauben allerdings keine reliable Schätzung der wahren Prävalenz peripartaler Komplikationen durch ECT, da hier von einem substanziellen Publikationsbias auszugehen ist. Zu Wirksamkeit der EKT in der Peripartalzeit liegen keine prospektiven RCTs vor [1416]. NICE [1416] spricht eine vorsichtige Empfehlung für EKT bei Frauen mit schwerer Depression aus, wenn das Leben der Mutter oder des Kinds in Gefahr ist. Yonkers et al. [1411] empfehlen EKT bei schwangeren Frauen mit behandlungsresistenter Depression, beim Vorliegen psychotischer Depression, Suizidalität, oder schwerer Beeinträchtigung.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-105 NEU 2015</p> <p>Bei schwerer behandlungsresistenter Depression (z. B. vitale Bedrohung) in der Schwangerschaft kann eine EKT angeboten werden.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf Fallberichten [1474, 1475] und Referenzleitlinie [1416]</p>	KKP

Körperliches Training zur Behandlung von Depressionen in der Peripartalzeit

Körperliches Training in der Perinatalzeit weist grundsätzlich positive körperliche und psychische Effekte auf [1476] und ist nicht mit erhöhten Risiken für das Kind assoziiert [1477]. Eine **Metaanalyse** [1478] (6 RCTs) fand, dass **körperliches Training antepartale Depressionssymptome signifikant reduzierte**. Allerdings basiert diese Einschätzung auf einer kleinen Zahl von Studien mit eher geringer Qualität. Ein **RCT** [1479] mit einer unselektierten Stichprobe von 184 Schwangeren fand jedoch ähnlich signifikant niedrigere Depressionswerte und einen geringeren Prozentsatz an Depressionen (CES-D Wert > 16) bei Frauen, die über die gesamte Schwangerschaft hinweg dreimal wöchentlich an angeleiteten Trainingssitzungen (55-60 min) teilnahmen. Negative Effekte der Intervention für Mutter und Kind zeigten sich nicht.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-106 NEU 2015</p> <p>Zur Reduktion depressiver Symptome in der Schwangerschaft sollte betroffenen Frauen körperliches Training als ergänzende Maßnahme empfohlen werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalyse [1476-1479]</p>	B

Eine **Metaanalyse** [1480] untersuchte Effekte von körperlichem Training auf die Depressionssymptomatik bei Frauen mit postpartaler Depression. In diese Analyse gingen 5 Studien (4 RCTs) ein. Im Vergleich zu Kontrollbedingungen senkte körperliches Training die depressive Symptomatik signifikant. Die Autoren weisen darauf hin, dass keine Evidenz für körperliches Training als Ersatz für Standardbehandlungen vorliegt, weshalb es bei depressiven Frauen als ergänzende Maßnahme empfohlen werden soll.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-107 NEU 2015</p> <p>Zur Reduktion depressiver Symptome bei postpartaler Depression kann betroffenen Frauen körperliches Training als ergänzende Maßnahme empfohlen werden.</p> <p>LoE Ia: Metaanalyse [1480]</p>	0

Sonstige Maßnahmen zur Prävention und Behandlung peripartaler Depressionen

Ein **Cochrane-Review** [1466] identifizierte in einem dazu vorliegenden RCT zur *Lichttherapie* bei depressiven schwangeren Frauen gemischte Resultate. Zwar reduzierte die Intervention die depressive Symptomatik, zeigte aber keinen Effekt auf Behandlungsresponse und Remissionsrate. Bezüglich *mütterlicher Massage* fanden sich zwei negative und eine positive Studie, positive und negative Befunde zeigten sich auch für eine kleine Studie (n=35) zur Wirksamkeit von *Akupunktur*. Insgesamt bemängeln die Autoren die kleinen, nicht generalisierbaren Stichproben, die diesen Studien zugrunde liegen. Zur *Hypnose* ist derzeit kein RCT verfügbar, der deren Evidenz zur Prävention und Behandlung peripartaler Depressionen prüft [1481]. Damit existiert derzeit keine ausreichende empirische Evidenz, um Empfehlungen für Lichttherapie, mütterliche Massage, Akupunktur und Hypnose zur Prävention und Behandlung peripartaler Depressionen zu geben.

3.10.2 Prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS)

Während die PMDS in ICD-10 unter **N94** als „**Schmerzzustand im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus**“ definiert ist, ist sie im DSM-5 als neue diagnostische Kategorie den depressiven Störungen zugeordnet. Leitsymptome sind *erhöhte Affektlabilität, Gereiztheit, Depressivität und Angstzustände*, die sich während der letzten Woche der Lutealphase aufbauen, sich innerhalb weniger Tage nach Einsetzen der Menstruation zurückbilden und während der meisten Menstruationszyklen bestehen müssen. Die Störung muss deutlich mit beruflichen und sozialen Alltagsanforderungen interferieren und darf nicht diagnostiziert werden, wenn die Symptomatik lediglich eine prämenstruelle Exazerbation einer anderen psychischen Störung darstellt. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Sensibilität gegenüber der normalen Fluktuation von Östrogen und Progesteron vorliegt. Zwillingsstudien deuten auf eine genetische Beteiligung hin. Weitere Risikofaktoren sind ein *hoher Body-Mass-Index, Stress* und *traumatische Erlebnisse* [1482]. Die 12-Monats-Prävalenz liegt zwischen 1,8 % und 5,8 % [241]. Bei der PMDS handelt es sich um eine Schwervariante des prämenstruellen Syndroms (PMS), dessen Prävalenz auf 15 % - 20 % geschätzt wird [1483].

3.10.2.1 Pharmakologische Behandlung der PMDS

Pharmakologische Strategien bei PMDS beinhalten die **direkte Beeinflussung der serotonergen Transmission** durch *Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)* oder die *hormonelle Unterdrückung des Ovulationszyklus* [1484, 1485]. Im Unterschied zu ihrem Einsatz bei sonstigen depressiven Störungen zeigen SSRIs bei der Behandlung prämenstrueller Symptomatik eine sehr kurze Wirklatenz innerhalb weniger Tage, die auch einen intermittierenden Einsatz in der Lutealphase mit dem Vorteil reduzierter Nebenwirkungen ermöglicht [1483]. Allerdings existieren derzeit keine Studien, welche ausschließlich Frauen mit schwerer Symptomatik im Ausmaß einer PMDS untersuchten.

Ein **Cochrane-Review** [1483] fand geringe bis mittlere Effekte zur Effektivität von *SSRIs* auf psychische und körperliche prämenstruelle Symptome, sowohl unter kontinuierlicher also auch intermittierender Einnahme, jedoch ohne Differenzierung zwischen PMDS und leichterem PMS. Ein weiterer **Cochrane-Review** [1486] identifizierte zwei positive Studien zur *Östrogen*therapie bei Frauen mit PMDD, jedoch mit fraglicher klinischer Relevanz. Ein dritter **Cochrane-Review** [1487] fand keine ausreichende Evidenz für die Behandlung mit *Progesteron* (hier ebenfalls keine Unterscheidung von PMDS und PMD).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-108 NEU 2015</p> <p>Derzeit liegen noch unzureichende Evidenzen zur Wirksamkeit der Behandlung einer prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDS) mit SSRI oder mit hormoneller Ersatztherapie (Östrogen, Progesteron) vor.</p> <p>LoE Ia: Metaanalysen [1483, 1486, 1487]</p>	Statement

3.10.2.2 Psychotherapeutische Behandlung der PMDS

Zu psychologischen Interventionen existiert derzeit nur eine **Metaanalyse** (9 RCTs), die eine signifikante Reduktion von Angst- und Depressionssymptomen bei PMS/PMDS sowie positive Effekte auf Verhaltensänderungen und Alltagseinschränkungen durch *KVT* aufzeigte, während Psychoedukation und Symptom-Monitoring nicht erfolgreich waren [1488]. Insgesamt waren die Studien jedoch von geringer methodischer Qualität, auch hier erfolgte keine Differenzierung bezüglich der Symptomschwere (PMS versus PMDS).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-109 NEU 2015</p> <p>Derzeit liegt unzureichende Evidenz zur Wirkung von Psychotherapie bei der Behandlung einer PMDS vor.</p> <p>LoE Ia: Metaanalyse [1488]</p>	Statement

3.10.3 Depressionen in der Perimenopause

Die **Perimenopause** umfasst den Zeitraum zwischen dem Beginn unregelmäßiger Blutungen und der letzten menstruellen Periode einer Frau. Der Zeitraum ist variabel und beträgt ca. zwischen drei und neun Jahren, das mittlere Alter bei erster Zyklusirregularität und finaler Menses liegt bei etwa 47 und 51 Jahren [1489]. Der Zeitraum ist gekennzeichnet durch **Schwankungen in den Geschlechtshormonspiegeln** und **variablen Häufigkeiten vasomotorischer und sonstiger somatischer Symptome**.

Verschiedene prospektive Studien legen eine **Zunahme depressiver Symptome in der Perimenopause** nahe, auch bei Kontrolle psychosozialer, verhaltensbezogener und sonstiger Risikofaktoren [1490-1492]. Allerdings wird die Gleichsetzung erhöhter Depressivitätswerte mit einer depressiven Störung kritisiert, auch finden sich Überschneidungen zwischen depressiven und Perimenopausalsymptomen (z. B. Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion, vgl. [1493]). Drei größere Prospektivstudien aus den USA untersuchten den Zusammenhang zwischen Perimenopause und der Prävalenz bzw. Inzidenz depressiver Episoden [1490, 1491, 1494, 1495]. Zwei Studien [1491, 1495] identifizierten ca. zweifach erhöhte Neuerkrankungsraten im Vergleich zur Prämenopause, beide Studien zeigen jedoch methodische Schwächen bezüglich der Fallidentifikation [1489]. Bromberger et al. [1490, 1494] fanden keinen Zusammenhang zwischen Menopausalstatus und Ersterkrankungsraten, jedoch insgesamt hohe Prävalenzraten depressiver Episoden in der Perimenopause. Risikofaktoren für die Entwicklung neuer Episoden in dieser Phase sind *vasomotorische Symptome*, *Rolleneinschränkungen durch körperliche Erkrankungen*, ein *geringes soziales Funktionsniveau* und das *Vorliegen einer Angststörung*. *Frühere depressive Episoden* und *stressvolle Lebensereignisse* stellen in diesem Kontext besonders wichtige Risikofaktoren dar [1494, 1496].

3.10.3.1 Pharmakotherapie von Depressionen in der Perimenopause

Es existieren zwar **keine expliziten Wirksamkeitsstudien zu antidepressiver Behandlung in der Perimenopause**, verschiedene Studien untersuchten jedoch den Einfluss des Menopausalstatus auf die Wirkung an-

tidepressiver Pharmakotherapie. Während aus früheren Studien ein schlechteres Ansprechen auf SSRIs bei älteren im Vergleich zu jüngeren Frauen berichtet wurde [1497, 1498] bzw. eine bessere Response bei älteren Frauen, wenn neben SSRIs auch eine Hormonersatztherapie erfolgte [1499], wird dies durch die Ergebnisse neuerer großer Studien nicht bestätigt.

In einer placebokontrollierten Studie zu *Desvenlafaxin* (n=426, [1500]) hatten Menopausalstatus und Dauer der Menopause keinen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung. Eine weitere Studie verglich *Venlafaxin* mit *Fluoxetin* bei Männern und Frauen mit rezidivierender Depression (n=781, 65 % Frauen, [1501]). Geschlecht und Menopausalstatus hatten keinen Einfluss auf den Symptomoutcome.

Im Rahmen der **STAR*D-Studie** (n=1440, [1502]) war die Effektivität von *Citalopram* bei depressiven Frauen weder durch Menopausalstatus noch durch hormonelle Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie beeinflusst, was gegen einen Verstärkungseffekt spricht. SSRI und SNRI sind mit kurzer Wirklatenz darüber hinaus effektiv in der Behandlung vasomotorischer Beschwerden [1503].

Zur *hormonellen Ersatztherapie* bei Frauen mit peri- und postmenopausaler Depression liegen nur einzelne kleine Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen vor [1504]. Die *North American Menopause Society* kommt zu dem Schluss, dass eine exogene Hormontherapie möglicherweise positive Effekte auf Stimmung und Verhalten hat, bislang jedoch keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung von Hormonersatztherapien zur Behandlung von Depressionen in der (Peri-) Menopause besteht [1504].

3.10.3.2 Psychotherapie

Die einzige bislang dazu vorliegende größere Psychotherapiestudie [1505] untersuchte prä- (n=169), peri- (n=76) und postmenopausale (n=108) Frauen unter 12-14-wöchiger *Kognitiver Verhaltenstherapie*. Es wurden vergleichbare Response- und Remissionswerte wie auch ein paralleler Rückgang der Depressionswerte über die Therapiesitzungen in allen drei Gruppen identifiziert. Damit finden sich keine Hinweise auf eine differenzielle Wirksamkeit von Psychotherapie (hier KVT) in Abhängigkeit vom Menopausalstatus.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-110 NEU 2015</p> <p>Die Indikation zur pharmakologischen Behandlung von Depressionen in der Perimenopause sollte den allgemeinen Behandlungsleitlinien folgen (es liegen keine direkten Wirksamkeitsstudien in der Perimenopause vor).</p> <p>Es gibt derzeit keine sicheren Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit von Antidepressiva in Abhängigkeit vom Menopausal-Status.</p> <p>Es liegen keine ausreichenden Evidenzen zur Empfehlung einer Hormonersatztherapie oder Psychotherapie zur Behandlung perimenopausaler Depressionen vor.</p> <p>LoE III: [1497-1500, 1502-1504]</p>	<p>Statement</p>
<p>3-111 NEU 2015</p> <p>Es gibt derzeit keine sicheren Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit von Psychotherapie in Abhängigkeit vom Menopausal-Status.</p> <p>LoE IIb: Beobachtungsstudie [1505]</p>	<p>Statement</p>

3.11 Management bei Suizidgefahr

3.11.1 Ausprägungen und Risikofaktoren von Suizidalität

Unter **Suizidalität** werden alle Erlebens- und Verhaltensweisen von Menschen verstanden, die in Gedanken, durch aktives Handeln oder passives Unterlassen oder durch Handeln lassen den Tod anstreben bzw. als mögliches Ergebnis einer Handlung in Kauf nehmen [14]. Pödlinger [1506] unterscheidet als verschiedene Stadien der Entwicklung suizidalen Verhaltens eine *Erwägungs-*, eine *Ambivalenz-* und eine *Entschlussphase*. Suizidalität hat entsprechend graduelle Ausprägungen (vgl. [231, 1506-1508]):

- Wunsch nach Ruhe oder Pause („passiver Todeswunsch“);
- Suizidgedanken/Suizidideen (konkrete Ideen, fluktuierend auftretende Ideen, sich zwanghaft aufdrängende Ideen, impulshaft einschießende Suizidideen, Suizidideen im Sinne akustischer Halluzinationen);
- Suizidpläne/Suizidvorbereitungen (konkretisierte, geäußerte oder nicht geäußerte Suizidabsicht; abgebrochene suizidale Handlungen);
- suizidale Handlungen.

Die Phasen der Suizidalität verlaufen nicht linear; depressive Patienten können von passiven Todeswünschen oder Suizidgedanken direkt zu suizidalen Handlungen übergehen (so genannter *Raptus*). Andererseits sind parasuizidale Phänomene auch im Rahmen depressiver Störungen bekannt. Unter *Parasuizidalität* fallen Verhaltensweisen, die intentional nicht auf einen (finalen) Suizid ausgerichtet sind, diesen jedoch potenziell verursachen können [1509]. Weiterhin ist die Suizidalität ganz allgemein abzugrenzen von *autodestruktiven*, d. h. *selbstschädigenden* oder *selbstverletzenden Handlungen*. Hierzu zählt v. a. direkt selbstschädigendes Verhalten (z. B. sich selbst kratzen, schneiden oder verbrennen), das intrapsychisch u. a. die Funktion der Spannungsminderung (Reduktion von Unruhe, Unsicherheit, Ängste, Einsamkeit) oder der Selbstbestrafung bzw. der Minderung von Schuldgefühlen erfüllt und auch im Rahmen depressiver Störungen auftreten kann [1510].

In wenigstens 90 % der Suizidfälle liegt eine psychische Störung vor, und über 80 % der Suizidenten sind zum Zeitpunkt ihres Todes bezüglich der psychischen Störung unbehandelt [1511-1514]. Das höchste Suizidrisiko überhaupt haben *ältere Männer*, wobei die Suizidrate bei Männern über ca. 70 Jahren exponentiell ansteigt (vgl. Kapitel 1.2.5 „Folgewirkungen depressiver Störungen“). **Depressive Störungen stellen die häufigste psychische Ursache für Suizide dar**; ihre Prävalenz unter den Suizidenten wird, abhängig von der Form und dem Instrument der Erhebung und vom Alter, auf zwischen 30 % und 90 % geschätzt [1511, 1512]. Deshalb besitzt die Beachtung von Suizidalität im Rahmen der Depressionstherapie höchsten Stellenwert.

Nur eine **direkte Thematisierung ermöglicht eine valide Abschätzung gegenwärtiger Suizidalität**. Dabei soll der Behandelnde aktiv sehr präzise und detailliert die Art der Suizidgedanken, den Planungsstand suizidaler Handlungen und die vorbereitenden Maßnahmen zu erfragen. Die akute Suizidgefahr wird dabei nicht auch zuletzt vor dem Hintergrund vorhandener Ressourcen (soziales Netzwerk, Familie, Arbeitsplatz) beurteilt [1508]. Die Einschätzung von Suizidalität erfolgt dabei unabhängig vom Alter; es gibt keinen Grund, bei älteren Menschen von einer permissiveren oder liberaleren Beurteilung auszugehen. Nahrungsverweigerung, erschöpfte Ressourcen, Tendenzen zur Bilanzierung, der Wunsch nach Sterbehilfe oder mangelnde Mitarbeit können bei älteren Patienten Anzeichen für Suizidalität sein. Folgende Faktoren sprechen allgemein für ein erhöhtes Suizidrisiko (nach [227, 231, 1508]):

Tabelle 22: Risikofaktoren für Suizidalität

Suizidintention
Frühere Suizidversuche (wichtigster Risikofaktor!)
Drängende Suizidgedanken, konkrete Suizidpläne oder Vorbereitung suizidaler Handlungen
„Harte“ Methode
Keine Distanzierung von Suizidideen/Suizidversuch nach längerem Gespräch
Abschiedsvorbereitungen
Suizidarrangement
Aktuelle klinische Symptomatik
Gefühle von großer Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit und Schuld
Keine Zukunftsvorstellungen
Starke Eingengtheit auf den Suizid (präsuizidales Syndrom), starker Handlungsdruck
Zunehmender sozialer Rückzug, Verabschiedung von Menschen, Verschenken von Wertgegenständen, Regelung letzter Dinge (Testament, Versicherungen, Papiere)
Offene und verdeckte Ankündigungen von Suizid
Patient reagiert gereizt, aggressiv, agitiert, ängstlich oder panisch
Altruistische (pseudoaltruistische) Suizidideen
Selbstopferungsideen
Ideen erweiterter Suizidalität (Einbeziehung z. B. der Partner oder Kinder)
Depressiver Wahn oder anderweitig psychotische Depression (Gefahr des raptusartigen Suizids)
Persistierende Schlafstörung, Anhedonie, Gewichtsverlust und schlechte Konzentrationsfähigkeit
Substanzabusus bzw. –abhängigkeit
Allgemeine Faktoren
Männliches Geschlecht, höheres Alter (v. a. Männer > 70 Jahre)
Familiengeschichte mit suizidalem Verhalten
Lebenssituation: alleinstehend, arbeitslos, chronische körperliche Erkrankung, mehrfache tatsächliche aktuelle Belastungen oder Kränkungen
Aktuell Suizide in der Umgebung
Keine religiöse o. ä. Bindung

Obwohl diese Risikofaktoren gut belegt sind (vgl. [1512, 1515, 1516]), ist die Prädiktion von Suizidversuchen oder vollendetem Suizid bei einem gegebenen Patienten extrem schwer. Die Erhebung dieser Faktoren liefert lediglich eine Entscheidungshilfe zur Einschätzung des Suizidrisikos; sie stellt keine Checkliste zur validen Diagnose von Suizidalität dar.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-112 Suizidalität sollte bei depressiven Patienten immer direkt thematisiert, präzise und detailliert erfragt und vor dem Hintergrund vorhandener Ressourcen beurteilt werden.</p>	KKP

3.11.2 Suizidprävention und Notfallinterventionen bei Suizidalität

Suizidprävention bei depressiven Patienten (aber auch bei anderen psychisch kranken Menschen oder Menschen in suizidalen Krisen) umfasst vier Hauptaspekte [231]:

Tabelle 23: Hauptaspekte der Suizidprävention

- Gesprächs- und Beziehungsangebot;
- Diagnostik von Suizidalität einschließlich Risikofaktoren (vgl. Kapitel 2.3.2 „Suizidalität“);
- Klärung und Regelung der aktuellen Situation;
- Therapieplanung unter Berücksichtigung der Suizidgefahr.

3.11.2.1 Gesprächs- und Beziehungsangebot

Wesentliche Merkmale des Gesprächs- und Beziehungsangebots an suizidale Patienten sind [231, 1517]:

- Raum und Zeit zur Verfügung stellen (Zuwendungsangebot);
- Sicherung eines emotionalen Zugangs und einer entsprechenden emotionalen Reaktion des Patienten;
- beruhigende Versicherung, dass Hilfe möglich ist;
- offenes, direktes, ernst nehmendes Ansprechen von Suizidalität;
- Entdramatisierung sowie Vermeidung von Bagatellisierung;
- Fragen nach bindenden, d. h. am Suizid hindernden *äußeren* (z. B. Familie, Kinder, religiöse Bindung usw.) und *inneren Faktoren* (z. B. Hoffnung auf Hilfe, frühere Erfahrungen, Vertrauen); je mehr bindende Faktoren genannt werden können, je mehr Gründe Patienten finden, die für das Leben sprechen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sie ihren Suizidgedanken entsprechend handeln [1518];
- Vermittlung von Hoffnung, Hilfe und Chancen auf Veränderung (Zukunftsorientierung) sowie ein Angebot für weitere Therapie (selbst oder Vermittlung) und eine entsprechende Planung;
- konkrete Vereinbarung über regelmäßigen zusätzlichen Kontakt (direkt oder telefonisch, mit Uhrzeit und Ort) und Klärung des Behandlungssettings (ambulant/stationär).

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-113 Suizidale Patienten müssen eine besondere Beachtung und Betreuung im Sinne einer Intensivierung des zeitlichen Engagements und der therapeutischen Bindung erhalten. Das konkrete Betreuungsangebot richtet sich nach den individuellen Risikofaktoren, der Absprachefähigkeit des Patienten und Umgebungsfaktoren.</p>	KKP

3.11.2.2 Diagnostik von Suizidalität

Die Diagnostik bei suizidalen Patienten umfasst zunächst die Frage, welche Form von Suizidalität vorliegt (Todes- oder Ruhewünsche, Suizidideen, sich aufdrängende Suizidideen, konkrete Suizidabsicht, Zustand nach Suizidversuch, frühere Suizidversuche, frühere Bewältigung von suizidalen Krisen; vgl. [231] und Tabelle 5). Im nächsten Schritt geht es um eine **Abschätzung des aktuellen Handlungsdrucks**, d. h. um die Frage, ob der Druck zur Umsetzung der Suizididee in eine Handlung gerade jetzt – eventuell trotz einer Therapie – hoch ist. Hierbei ist auch relevant, ob der Patient glaubhaft eine weitere Suizidabsicht verneint, inwieweit eine impulshafte Suizidalität vorliegt oder die Suizidalität im Kontext spezifischer psychopathologischer Symptome (z. B. Wahn, Hoffnungslosigkeit, drohender Kontrollverlust, Panikstörung) zu sehen ist [231].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-114 mod 2015</p> <p>Die Diagnostik bei suizidalen Patienten schließt die Erfassung der graduellen Ausprägung der Suizidalität und die Abschätzung des aktuellen Handlungsdrucks bzw. die aktuelle Distanzierung von Suizidalität ein.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf Referenzleitlinie [231]</p>	Statement

3.11.2.3 Krisenmanagement

Die Klärung und Regelung der aktuellen Krisensituation umfasst:

- Herstellung einer tragfähigen Beziehung, Klärung des aktuellen Anlasses und der Notwendigkeit akuter psychopharmakotherapeutischer Maßnahmen (siehe Kapitel 3.10.5 "Krisenintervention und spezifische Psychotherapien");
- Zulassen von Trauer, Wut und Angst;
- Erkennen von Suizidalität, z. B. bei einem aktuell bestehenden Konflikt (z. B. schwere Partnerschaftsproblematik) bzw. in psychopathologischem Kontext (tiefe depressive Herabgestimmtheit, Wahnsymptomatik, schwere Hoffnungslosigkeit);
- Klärung der „sichernden Fürsorge“: Vermeiden von Alleinsein, Einbeziehung positiv erlebter Bezugspersonen und Beziehungspflege als konstante Begleiter durch die aktuelle Krise im Sinne von „Kommunikationen und Kontrolle“, ggf. Zusammenarbeit mit den entsprechenden Krisendiensten für suizidale Menschen;
- Klärung des adäquaten Behandlungssettings (ambulante, ggf. unter Einbezug ambulanter psychiatrischer Pflege [APP], teilstationäre oder stationäre Behandlung; Einweisung freiwillig/nach Unterbringungsgesetz in stationäre Behandlung; Veranlassung indizierter medizinischer Versorgung);
- nach internistischer/chirurgischer Erstversorgung bei Suizidversuch konsiliarische Abklärung durch einen entsprechend qualifizierten Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie;
- weitere Hilfsmöglichkeiten aktiv klären und planen;
- psychotherapeutisch orientierte Krisenintervention: Beginn sofort (Gespräch/Beziehung), Erkennen des Anlasses/Auslösers;
- Verbündung mit dem Patienten gegen Existenzangst, Verlustangst, Hilflosigkeitsgefühle, usw.

3.11.2.4 Therapieplanung nach der Akutsituation

Zur konkreten Therapieplanung auf der Basis der depressiven Störung und unter Umständen vorliegender komorbider psychischer Störungen unter Berücksichtigung der Suizidalität gehören folgende Punkte [231]:

- Klärung und Besprechung der weiteren Therapie (ambulant oder stationär);
- Behandlung der Grundstörung (psychische Störung/Krise; hier depressive Störung) nach den entsprechenden Regeln von Psychopharmakotherapie (siehe Kapitel 3.4 und Kapitel 3.10.4), Psychotherapie (siehe Kapitel 3.5 und Kapitel 3.10.5) und psychotherapeutischer Basisbehandlung (siehe Kapitel 3.5 „Psychotherapie“);
- Planung und Beginn von Psychopharmakotherapie und/oder Psychotherapie unter Berücksichtigung von Suizidalität.

3.11.3 Indikationen für eine stationäre Therapie

Zur Entscheidung, einen suizidalen Patienten ambulant behandeln zu können oder eine Klinikeinweisung (*freiwillig* oder *nach dem jeweiligen Unterbringungsgesetz des betreffenden Bundeslandes bzw. nach dem Betreuungsgesetz*) vornehmen zu müssen, gibt es bislang nur wenig empirische Daten. Die **Indikationsstellung für eine ambulante oder stationäre Therapie stützt sich auf eine klinische Entscheidung**, wobei die Sicherheit des Patienten im Vordergrund steht [1519-1525]. Faktoren, die stark nahe legen, dass eine Klinikaufnahme notwendig ist, sind:

- die Notwendigkeit einer medizinischen Versorgung nach einem Suizidversuch;

- die Notwendigkeit eines intensiven psychiatrischen Managements (z. B. bei Vorliegen psychotischer Symptome oder einer therapieresistenten Depression);
- mangelnde Absprachefähigkeit;
- die Etablierung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung und eine Krisenintervention gelingen nicht und die betroffene Person bleibt trotz initialer Intervention suizidal;
- die betroffene Person verfügt über ungenügende psychosoziale Unterstützung für eine ambulante Behandlung.

Eine Studie von van der Sande et al. [1526] hat gezeigt, dass kurze stationäre Aufenthalte (ein- bis vier Tage) das Suizidrisiko eines Patienten nicht reduzieren. Ob dies zu generalisieren ist, bleibt offen. Auch wenn kurzzeitige Therapien bzw. Aufenthalte nicht ausreichend sind, um die der Suizidalität zugrunde liegende psychische Störung zu behandeln, sind sie Bestandteil eines weiter gehenden Risikomanagementplans für eine chronisch suizidale Person im Sinne einer Krisenintervention.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-115 mod 2015</p> <p>Eine stationäre Einweisung sollte für suizidale Patienten unbedingt erwogen werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die akut suizidgefährdet sind; • die nach einem Suizidversuch medizinischer Versorgung bedürfen; • die wegen der zugrundeliegenden depressiven Störung einer intensiven psychiatrischen bzw. psychotherapeutischen Behandlung bedürfen; • wenn eine hinreichend zuverlässige Einschätzung des Weiterbestehens der Suizidalität anders nicht möglich ist, oder • wenn die Etablierung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung nicht gelingt und die Person trotz initialer Behandlung akut suizidal bleibt. <p>LoE: Ib RCTs [1519-1526]</p>	<p>B</p>

Bei Suizidgefahr und fehlender Behandlungsbereitschaft muss die Krankenhauseinweisung gegen den Willen des Patienten erwogen werden. Diese ist in den *Unterbringungsgesetzen* oder *Psychisch-Kranken-Gesetzen* (Psych-KGs) der einzelnen Bundesländer bzw. im Betreuungsgesetz geregelt. Maßnahmen nach einem Unterbringungsgesetz können dann ergriffen werden, wenn eine Person psychisch krank, geistig behindert oder suchtkrank ist, wenn im Rahmen der Krankheit die Gefahr besteht, dass sie sich selbst oder anderen Schaden zufügt und wenn diese Gefahr nicht auf andere Weise abzuwenden ist. Bei akuter schwerer Suizidalität und fehlender Behandlungsbereitschaft ist in der Regel Eile geboten.

Am wenigsten eingreifend ist es für alle Beteiligten, wenn Angehörige oder Freunde den Patienten selbst in das zuständige psychiatrische Krankenhaus bringen. Dies kann aber auch mit Gefahren verbunden sein. Zu empfehlen ist grundsätzlich eine professionelle Hilfe und Begleitung, die über die Polizei, die Feuerwehr oder das Ordnungsamt der jeweiligen Gemeinde angefordert werden kann.

Das Unterbringungsverfahren ist in den einzelnen Bundesländern relativ ähnlich. In der Regel muss ein Arzt die Notwendigkeit der Behandlung gegen den Willen bestätigen. Die Polizei entscheidet unter Berücksichtigung des ärztlichen Zeugnisses, ob die Einweisung in eine zur Behandlung autorisierte Einrichtung erforderlich ist. Üblicherweise muss hierzu ein auf dem Gebiet der Psychiatrie erfahrener Arzt ein ärztliches Gutachten anfertigen. Nach einer Frist von 24 bis 36 Stunden – dies ist in den einzelnen Bundesländern verschieden – muss ein Richter den Patienten persönlich anhören. Der Richter trifft aufgrund einer persönlichen Anhörung und aufgrund des ärztlichen Gutachtens eine Entscheidung über die Unterbringung. Falls der Richter die Auffassung vertritt, dass eine Unterbringung nicht erforderlich ist, ist der Patient zu entlassen [1527].

3.11.4 Pharmakotherapie

3.11.4.1 Antidepressiva

Kontrovers wurde der Einfluss von Antidepressiva auf Suizidalität, Suizidversuche und Suizide diskutiert. Sowohl protektive als auch verstärkende Wirkungen wurden postuliert. Da umfangreiche und methodisch hochwertige Daten vorliegen, sind auf die meisten Fragen in diesem Zusammenhang evidenzbasierte Antworten möglich. Verwirrung entstand vor allem, da folgende Aspekte nicht sorgfältig differenziert wurden:

- a) Erkenntnis aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) *versus* Beobachtungsstudien (vorher-nachher oder nicht-randomisierte Zuteilung);
- b) Einfluss von Antidepressiva auf vollendete Suizide und Suizidversuche einerseits („harte Fakten“) und auf „Suizidalität“ (gesamtes Spektrum einschließlich Lebensüberdross, suizidale Gedanken, Suizidpläne) andererseits;
- c) Alterseffekte;
- d) Unterschiede zwischen den verschiedenen Antidepressivaklassen.

ad a)

Bei der Frage nach dem **Einfluss von Antidepressiva auf Suizidalität** handelt es sich um die klassische Frage nach einem Medikamenteneffekt, die mit den gleichen wissenschaftlichen Instrumenten zu beantworten ist, wie bei anderen Medikamenteneffekten. Hierbei ist es aus methodischer Sicht unerheblich, ob erwünschte oder unerwünschte Effekte untersucht werden (hier protektiver oder fördernder Effekt auf Suizidalität). Dies bedeutet, dass die Frage, sofern möglich, auf Evidenzgrad Ia (mehrere RCTs oder hieraus generierte Metaanalysen) beantwortet werden sollte. Ferner sollten, soweit möglich, harte (d. h. eindeutig messbare) und patientenrelevante Zielparameter gemessen werden. Dies sind bei der genannten Fragestellung Suizidversuche und vollendete Suizide.

Es liegen mindestens **sechs große Metaanalysen** von RCTs zum harten Zielparameter Suizidversuche und Suizide vor, die jeweils zwischen gut 19 000 und knapp 90 000 Patienten eingeschlossen haben [462, 631-635]. Hierunter befinden sich drei Arbeiten [462, 631, 632], die die Daten aus den bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereichten Zulassungsstudien analysierten. Keine dieser sechs Metaanalysen ergab, dass Patienten, die einer Antidepressivabehandlung zugelost waren, weniger Suizide oder Suizidversuche verübten, als Patienten, die einer Placebobehandlung zugelost waren. Die größte dieser **Metaanalysen** [633] ergab sogar eine signifikant erhöhte Rate an Suizidversuchen und Suiziden unter Antidepressiva (untersucht wurden nur SSRI) im Vergleich zu Placebo. Die Schlussfolgerung ist, dass **Antidepressiva Suizidversuche und Suizide nicht verhindern**. Allerdings liefern die Daten auch keinen eindeutigen Beleg dafür, dass Antidepressiva (über alle Altersgruppen) die Zahl von Suizidversuchen oder Suiziden erhöhen. Diese Erkenntnisse (Evidenz Ia) beruhen überwiegend auf RCTs von bis zu acht Wochen Dauer. Für längere Zeiträume ist die Erkenntnislage dünner, jedoch ergibt sich aus der verfügbaren Evidenz auch hier kein Hinweis darauf, dass sich nach längerer Antidepressiva-Einnahme bezüglich der Suizid- oder Suizidversuchsrate ein Vorteil gegenüber Placebo ergäbe [1528].

In Studien von geringerer methodischer Qualität ergibt sich zum Teil ein anderes Ergebnis, insbesondere in **Beobachtungsstudien mit Vorher-Nachher-Vergleich** oder mit dem **Vergleich von Patientengruppen**, die aus klinischer Entscheidung (keine Randomisierung) mit oder ohne Antidepressivum behandelt wurden. Hier zeigten sich zum Teil unter Antidepressivabehandlung **weniger Suizidversuche und Suizide** [1529, 1530]. Bei den Vorher-Nachher-Vergleichen ist die Aussagekraft aber reduziert, da häufig ein Suizidversuch zur psychiatrischen Behandlung führt, so dass die Zahl der Suizidversuche im Vorher-Zeitraum überrepräsentiert ist. Ferner bedeutet der Beginn einer psychiatrischen Behandlung nicht nur den Beginn einer Medikation, sondern auch den einer ärztlichen Zuwendung, Diagnosestellung und weiterer mutmaßlich suizidprotektiver Maßnahmen. Erfolgt die Aufteilung auf eine Behandlung mit oder ohne Antidepressivum nicht per Zufall sondern nach klinischer Entscheidung, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die beiden Gruppen bezüglich weiterer Variablen, die Einfluss auf das Suizidrisiko haben können, vergleichbar sind. So könnte Nicht-Medikation zum Beispiel auf Ablehnung durch den Patienten als Ausdruck einer generell geringeren Mitarbeit bei der Behandlung zurückzuführen sein. Eine Analyse der OECD-Gesundheitsdaten über 13 Jahre zeigte [1531], dass eine höhere Antidepressiva-Verschreibungsrate signifikant mit höheren Suizidraten korreliert war. Auch mit dieser rein korrelativen Betrachtung sind keine Aussagen über die Kausalität möglich.

ad b)

Suizidalität in einem weiteren Sinne scheint zum Teil anderen Einflussgrößen zu unterliegen als suizidale Handlungen (Suizidversuche und Suizide) und mit diesen nur teilweise verknüpft. Während Antidepressiva keinen protektiven Einfluss auf die Zahl von Suizidversuchen und Suiziden haben (siehe oben), zeigte sich in Studien, in denen „Suizidalität“ vorrangig als Ausdruck von Lebensüberdruß, Todeswünschen oder Suizidideen untersucht wurde, zum Teil eine Verringerung unter Antidepressiva. Gibbons et al. [454] verglichen bei gut 9 000 Patienten die Ausprägung von Item 3 der Hamilton-Depressionsskala (Suizidalität einschließlich Lebensüberdruß, Todeswunsch, Suizidgedanken) unter *Venlafaxin* und *Fluoxetin* einerseits mit Placebo andererseits und konnten ein signifikant geringeres Ausmaß an Suizidalität in der Antidepressiva-Gruppe feststellen. Methodenkritisch anzumerken ist, dass die Hamilton-Depressionsskala nicht für eine Einzelitem-Analyse konstruiert oder validiert ist. Auch die **Metaanalyse** von Stone et al. 2009 fand bei älteren Patienten ein geringeres Ausmaß von Suizidalität (beginnend bei Lebensüberdruß und Suizidgedanken) unter Antidepressiva als unter Placebo. Bei der Analyse lediglich von Suizidversuchen und Suiziden hingegen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebo.

ad c)

Die FDA forderte 2004 alle Hersteller auf, sämtliche Daten aller bisher durchgeführten Studien einzureichen, auch der nicht publizierten. Zusammengekommen sind 372 Studien mit fast 100.000 Teilnehmern, deren Auswertung die FDA im Dezember 2006 auf ihrer Webseite publiziert hat (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>). Danach hängt das **Risiko eines suizidalen Verhaltens** oder der Suizidalität nach Einnahme von Antidepressiva vom **Alter der Patienten** ab. Bei den jüngsten Patienten, Kindern und jungen Teenagern ist das Risiko zwei- bis dreifach erhöht. Die Schnittpunkte mit der Nulllinie (Odds Ratio = 1) liegen nach dieser Abbildung etwa im Alter von 40 Jahren. Die FDA hat die Daten nach den einzelnen Medikamenten aufgeschlüsselt. Auffällig ist in der Gruppe der unter 25-Jährigen ein höheres Suizidalitäts-Risiko von **selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI)** wie *Duloxetin* und *Venlafaxin* (Odds Ratio der Gruppe = 5,13; 95%-Konfidenzintervall 1,80-14,6), während die **selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)** als Gruppe besser abschnitten (Odds Ratio 1,73; 1,19-2,52). Diese Gruppe ist allerdings sehr heterogen und nur für *Paroxetin* wurde hier ein signifikant erhöhtes Risiko (Odds Ratio 2,3; 1,10-4,96) gefunden.

Auch die **Metaanalyse** von Stone et al. bestätigte einen **altersabhängigen Effekt**: Suizidgedanken und andere Ausprägungen von Suizidalität waren bei den unter 25-Jährigen nicht signifikant häufiger unter Antidepressiva als unter Placebo (OR: 1,62, 95% CI: 0,97 bis 2,71), bei allen älteren Studienteilnehmern selteneren, bei den über 75-Jährigen auch signifikant seltener. Bei Betrachtung lediglich des harten und patientenrelevanten Parameters „Suizidversuche und Suizide“ zeigte sich, dass diese bei unter 25-Jährigen signifikant häufiger unter Antidepressiva auftraten als unter Placebo (OR: 2,30, 95% CI: 1,04 bis 5,09, p: 0,04), während es bei über 25-Jährigen keinen Effekt gab (=R: 0,87, 95% CI: 0,58 bis 1,29, p: 0,48).

ad d)

Nicht eindeutig lässt sich beantworten, ob es zwischen den Antidepressiva-Klassen relevante Unterschiede bezüglich ihres Effektes auf Suizidversuche und Suizide gibt [1532]. SSRI als Klasse sind diesbezüglich besonders gut untersucht. Bezüglich der SSRI wird kontrovers diskutiert, ob es aufgrund von exzitatorischen Nebenwirkungen wie Agitiertheit oder Akathisie zum Auftreten von akuter Suizidalität kommen kann [246, 486, 1532]. Einige **Metaanalysen** fanden keine Erhöhung oder Verringerung der Rate an Suizidversuchen und Suiziden unter SSRI im Vergleich zu Placebo [632, 634], andere hingegen fanden eine erhöhte Rate [633, 1533] [nur Paroxetin]. **Epidemiologische Studien** fanden ein erhöhtes Risiko von SSRI im Vergleich zu TZA [1534, 1535]. Das englische Committee on Safety of Medicines führt jedoch in seinem Report zur Sicherheit von SSRI aus, dass es bislang keine ausreichende Evidenz für deutliche Unterschiede innerhalb der Gruppe der SSRI oder zu anderen Antidepressiva, insbesondere auch den TZA gibt [633, 634, 1536, 1537]. Für einen Einsatz von SSRI bei suizidgefährdeten Patienten kann allerdings ihre erheblich größere Sicherheit auch bei Überdosierung im Vergleich zu TZA und MAO-Hemmern sprechen [1538-1541].

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-116 Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden.	B
3-117 Antidepressiva können jedoch bei suizidalen depressiven Patienten zur Depressionsbehandlung im Rahmen der allgemeinen Empfehlungen eingesetzt werden.	O
3-118 Bei einem suizidalen Patienten soll die Auswahl von Antidepressiva hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Pharmaka mit Letalität in hoher Dosis, Agitationssteigerung in der Frühphase) abgewogen werden.	KKP

3.11.4.2 Stimmungsstabilisierer

Konsistent zeigen **Metaanalysen** [446-449] und große Vergleichsuntersuchungen [539], dass **Lithium zu einer signifikanten Senkung der Rate von Suiziden und Suizidversuchen** führt. Die größte **Metaanalyse** [528] fasste Daten von 34 Studien mit insgesamt mehr als 16 000 unipolar depressiv oder bipolar erkrankten Patienten zusammen und zeigte, dass die Rate an suizidalen Handlungen (Suizidversuche und Suizide) bei den nicht mit Lithium behandelten Patienten 3,1 pro 100 Personenjahre betrug, wohingegen sie bei den mit Lithium behandelten Patienten mit 0,21 sogar niedriger lag als in der Allgemeinbevölkerung (0,32). Für die Subgruppe der unipolar depressiv erkrankten Patienten war der Effekt gleich stark ausgeprägt und ebenfalls hoch signifikant.

Guzzetta et al. [542] errechneten in ihrer **Metaanalyse** von acht Studien mit unipolar depressiv erkrankten Patienten wiederum eine signifikante Reduktion suizidaler Handlungen durch eine Lithiumbehandlung (zwei von 252 mit Lithium behandelten Patienten begingen innerhalb eines Jahres Suizid oder einen Suizidversuch, während es 19 von 205 nicht mit Lithium behandelten Patienten waren). Dies entspricht einer Rate an suizidalen Handlungen von 0,17 bei den mit Lithium behandelten und von 1,48 bei den nicht mit Lithium behandelten Patienten.

Für **andere Stimmungsstabilisierer** liegen **keine vergleichbaren Erkenntnisse** vor. Goodwin und Mitarbeiter [1542] verglichen den suizidalitätsreduzierenden Effekt von *Lithium* und *Valproinsäure* bei bipolar affektiv erkrankten Patienten (insgesamt 20 638 Patienten) direkt und zeigten einen signifikant größeren Effekt von Lithium auf die Vermeidung von Suiziden und Suizidversuchen.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-119 In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A

3.11.4.3 Andere Substanzen

Da eine eventuell suizidalitätsfördernde Wirkung von Antidepressiva (insbesondere SSRIs) in erster Linie auf vermehrte Unruhe, Akathisie und exzitatorische Wirkungen zurückgeht [1543], wird häufig eine Kombination mit einem **Anxiolytikum** und **Hypnotikum** zumindest in der akuten Phase bis zum Eintritt des antidepressiven Effekts empfohlen [1508, 1543, 1544]. **Benzodiazepine** wirken dabei kurzfristig entspannend, beruhigend, angstlösend, schlafinduzierend und emotional distanzierend und führen zu einer Dämpfung depressiven oder psychotischen Erlebens. Eine **Metaanalyse** von Furukawa [1545] zeigte, dass eine **Kombinationsbehandlung aus Antidepressivum und Benzodiazepin** im Hinblick auf ihren antidepressiven Effekt einer antidepressiven Monotherapie überlegen ist, auch hinsichtlich der Suizidprävention. Benzodiazepine sollten jedoch wegen ihres Abhängigkeitspotenzials nicht länger als zwei Wochen gegeben werden. Bei Vorliegen von Suizidalität im Rahmen psychotischer Symptome ist auch eine **Kombination des Antidepressivums mit einem Antipsychotikum** möglich [1543]. Antipsychotika bewirken kurz- und längerfristig eine Besserung von Wahn und Halluzinationen sowie eine Angstlösung, Dämpfung von Unruhe, und Verbesserung von Schlafstörungen.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-120 Eine Akutbehandlung (möglichst < 14 Tage) mit einem Benzodiazepin kann bei suizidgefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden.	0
3-121 Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen sollte die antidepressive Medikation mit einem Antipsychotikum ergänzt werden.	B

3.11.5 Krisenintervention und spezifische Psychotherapien

In der Regel besteht die Hauptstrategie bei akuter Suizidalität darin, zuerst stützend und entlastend vorzugehen, bis die akute Selbstgefährdung abklingt, um dann anschließend eine weitere, mehr ursachenbezogene Behandlung einzuleiten [1546]. Suizidale Menschen haben häufiger sämtliche zwischenmenschlichen Beziehungen bereits abgebrochen und sind mit dem Wunsch zu sterben allein. Gerade Beziehungslosigkeit und Einsamkeit verschärfen den Entschluss, sich das Leben zu nehmen. **Deswegen kommt beim Umgang mit suizidalen Menschen dem initialen Beziehungsaufbau zentrale Bedeutung zu** [1508, 1546]. Suizidalität erfordert eine *zugewandte, empathische und direkte Haltung* des Behandelnden und die *Bereitschaft, sich möglichst frei von Zeitdruck auf den Patienten einzulassen*. Gelingt es, dass sich die betroffene Person mit ihrer Suizidalität und den damit verbundenen Begleitumständen ernst genommen und verstanden fühlt, kann die daraus resultierende Beziehung zwischen Betroffenen und Helfer bereits per se suizidpräventiv sein [1508, 1547]. Besonders Formulierungshilfen für intensiv wahrgenommene Gefühle wie Trauer, Schmerz, Kränkung und Wut können zu einer Erleichterung auf Seiten des Patienten führen. Wichtige Funktion hat hierbei auch der Ausdruck stellvertretender Hoffnung, ohne damit den gegenwärtigen Leidensdruck des Patienten in Frage zu stellen [1508, 1547]. Für einen Teil der Patienten ist die Bearbeitung eines kränkenden Auslösers für die Suizidalität Ausgangspunkt der Krisenintervention. Dabei ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die momentane Problemsituation auf einer länger bestehenden, eventuell nicht bewussten Konflikthematik im Sinne einer ausgeprägten Selbstwertproblematik basiert [1508, 1548].

Insgesamt ist die **Studienlage zu suizidpräventiven psychotherapeutischen Strategien unzureichend**. Die Forschung hierzu ist methodisch stark eingeschränkt, da ein experimentelles Vorgehen, bei dem einer Gruppe gefährdeter Menschen Krisenintervention bzw. Psychotherapie vorenthalten würde, ethisch nicht möglich ist. Zum anderen beziehen sich viele Untersuchungen zur *Wirksamkeit psychologischer Interventionen auf selbstverletzendes Verhalten* („deliberate self-harm“), wobei Suizidversuche nicht immer diagnostisch klar von Selbstverletzungen abgegrenzt werden. Häufig wird auch die Motiviertheit der Selbstverletzungen (habituell oder akut?) zu wenig beachtet (vgl. [1546]).

Studien, die explizit versucht haben, die **suizidpräventive Wirksamkeit spezifischer psychotherapeutischer Ansätze** zu evaluieren, sind selten [1549]. Mann et al. [1550] kommen in ihrem **systematischen Review** zu suizidpräventiven Strategien zum Schluss, dass positive Ergebnisse bezüglich der Reduzierung sich wiederholenden suizidalen Verhaltens für die *Kognitive Verhaltenstherapie* [1551], *Problemlösetherapie* [1520, 1552-1555], *psychodynamische Kurzzeittherapie* [1556] sowie intensive Nachbetreuung mit regelmäßigem Kontakt [1557] vorliegen, verglichen mit der jeweils üblichen Behandlung. Gemeinsam ist diesen suizidpräventiv wirksamen Ansätzen, dass sie spezifische, auf die Suizidalität gerichtete problemlösende und einsichtsorientierte Strategien beinhalten (vgl. [1550, 1557]). In einer **systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse** [1558] zeigten sich Hinweise, dass *psychotherapeutische Interventionen* zu einer signifikanten Reduktion von Suizidversuchen im Vergleich zur Routinebehandlung führen.

Sowohl im ambulanten wie im stationären Bereich wird bei Vorliegen von Suizidalität häufig ein **„Non-Suizid-Vertrag“** zwischen dem Therapeuten und dem Patienten geschlossen. Auch wenn keine empirischen Daten vorliegen, die den präventiven Nutzen dieses Vorgehens belegen könnten, sind manche Praktiker der Ansicht, dass ein Non-Suizid-Vertrag sinnvoll ist und dazu beitragen kann, die Risikoabschätzung transparenter zu gestalten [1508]. Der Patient verspricht, bis zu einem genau festgelegten Zeitpunkt (meist bis zur nächsten Sitzung, die spätestens eine Woche später stattfinden soll) keinen Suizidversuch zu unternehmen. Sinnvoll ist dabei auch, genau zu vereinbaren, wohin sich der Patient bei einer Zuspitzung seines Zustandes und beim Ansteigen akuter Suizidgefahr konkret wenden kann. Oft wird diese Vereinbarung auch schriftlich geschlossen. Ein derartiges Ab-

kommen sollte als Maßnahme zur Stärkung des therapeutischen Bündnisses gesehen werden und dazu beitragen, Selbstkontrolle und Erleben von Selbstwirksamkeit beim Patienten zu stärken [1508]. Der Nutzen von Non-Suizid-Verträgen wird indes auch kritisch diskutiert: Sie sollten den Therapeuten nicht in Sicherheit wiegen, d. h. Suizide kommen trotz Non-Suizid-Vertrag vor. Althaus & Hegerl [1508] schlagen vor, stets im Einzelfall zu prüfen, inwieweit ein Non-Suizid-Vertrag sinnvoll sein kann; eine grundsätzlich vorhandene Bündnis- und Beziehungsfähigkeit ist dafür Voraussetzung. Ist diese nicht gegeben, ist in der Regel eine stationäre Einweisung in eine psychiatrisch-psychotherapeutische Klinik indiziert.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-122 mod 2015</p> <p>Als kurzfristiges Ziel von Kriseninterventionen oder Psychotherapie bei akuter Suizidalität soll eine intensive Kontaktgestaltung und eine aktive unmittelbare Unterstützung und Entlastung des Patienten bis zum Abklingen der Krise angestrebt werden. Eine tragfähige therapeutische Beziehung kann bei suizidgefährdeten Patienten per se suizidpräventiv wirken.</p> <p>LoE: Expertenkonsens basierend auf [1508, 1546, 1547]</p>	KKP
<p>3-123 mod 2015</p> <p>Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode sollte eine Psychotherapie angeboten werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert.</p> <p>LoE: Ia Metaanalysen [1550, 1557, 1558]</p>	B

3.11.6 Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote

Zur **Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote** liegen bislang nur wenige Studien vor: Motto [1559] und Motto et al. [1560] zeigten in einer **randomisierten Studie**, dass Patienten nach Suizidversuch seltener zu erneuten suizidalen Handlungen neigen, wenn sie in der Zeit nach einem Suizidversuch regelmäßig von der Klinik kontaktiert werden. In einer anderen Studie [1561] wurden ältere Patienten mit einem telefonischen Unterstützungssystem („Telehelp-Telecheck“) ausgestattet. Damit konnten sie notfalls Hilfe rufen; gleichzeitig wurden sie darüber regelmäßig telefonisch kontaktiert. Dies führte im Untersuchungszeitraum zu einer signifikant geringeren Suizidhäufigkeit.

Morgan et al. [1562] randomisierten 212 Patienten nach einem Suizidversuch auf zwei Gruppen: Die Experimentalgruppe erhielt eine Notfallkarte, auf der eine Telefonnummer vermerkt war, wo sie im Fall einer erneuten suizidalen Krise jederzeit anrufen konnten. Die Kontrollgruppe erhielt eine Routinebehandlung (z. B. stationäre Wiederaufnahme). Die mit der Notfallkarte ausgestatteten Patienten wiesen im Trend weniger suizidale Handlungen als jene der Kontrollgruppe auf. Eine Replikation mit einer kleineren Stichprobe zeigte allerdings keine Gruppenunterschiede mehr [1555].

Die **ersten Tage und Wochen nach der Entlassung** aus einer stationären Behandlung sind mit einem **erhöhten Suizidrisiko** verbunden. Dies betrifft in besonderem Maße Patienten mit einer depressiven Störung, die nach einem Suizidversuch aufgenommen worden sind oder die weiterhin Suizidgedanken haben [1524, 1563]. Zudem gibt es Hinweise, dass wegen Suizidalität aufgenommene Patienten, die unmittelbar nach der Entlassung keine Behandlung wahrnehmen, auch signifikant seltener später irgendeine Behandlung in Anspruch nehmen [1564, 1565]. Entsprechend wichtig ist die Regelung der Nachbetreuung nach einer stationären Behandlung. Folgende Schritte im Umgang mit Patienten, die (a) wegen Suizidalität stationär aufgenommen worden sind und entlassen werden sollen bzw. (b) die nicht stationär aufgenommen werden, obwohl sie suizidales Verhalten zeigen oder ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten aufweisen, werden als sinnvoll erachtet (mod. nach [1566]):

- Vereinbarung fester persönlicher oder zumindest telefonischer Termine für die ersten Tage nach Entlassung;
- Einbezug der Angehörigen oder anderer unterstützender Personen in die Entlassplanung;
- Einbezug derjenigen Personen in die Entlassplanung, die professionell die weitere Behandlung übernehmen, vor der Entlassung zumindest mündlicher Bericht an sie;
- vollständiger Bericht an den weiterbehandelnden Haus- und/oder Facharzt unmittelbar nach Entlassung (Diagnostik, bisherige Therapie und die Entlassplanung);

- bei Verzicht auf eine stationäre Aufnahme trotz erhöhtem Risiko für suizidales Verhalten: Detaillierte schriftliche Aufzeichnungen, weshalb auf eine Aufnahme verzichtet wurde und welche Vereinbarungen über eine weitere Betreuung getroffen wurden.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-124 Eine Nachuntersuchung von Patienten, die wegen Suizidalität stationär aufgenommen wurden, soll kurzfristig, maximal eine Woche nach Entlassung, geplant werden, da in der Zeit nach der Entlassung das Risiko für weitere suizidale Handlungen am höchsten ist.	A
3-125 mod 2015 Patienten, die wegen Suizidalität stationär behandelt wurden und einen Termin zur Nachuntersuchung nach Entlassung nicht wahrnehmen, sollen unmittelbar kontaktiert werden, um das Risiko für einen Suizid oder Selbstverletzungen abzuschwächen und abzuschätzen. LoE: Ib RCTs [1524, 1555, 1559-1563]	A

Anhang 1 Cut-off-Werte bei Fragebogenverfahren

Siehe Kapitel 2: Diagnostik

Testverfahren	Cut-off-Werte
Beck-Depressions-Inventar (BDI) [1567-1569]	< 10: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert 10-19: leichtes depressives Syndrom 20-29: mittelgradiges depressives Syndrom ≥ 30: schweres depressives Syndrom
Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) [1570]	< 13: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert 13-19: leichtes depressives Syndrom 20-28: mittelgradiges depressives Syndrom ≥ 29: schweres depressives Syndrom
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [1187, 1571]	≤ 7: keine Depression bzw. klinisch unauffällig 8-10: „suspekt“, d. h. zumindest leichte depressive Störung > 10: klinisch relevantes depressives Syndrom
Symptom Checklist (SCL 90-R)	Es liegen keine zuverlässigen Cut-off-Werte für die SCL 90-R vor.
Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) [251, 1569]	≥ 5 der 9 Items werden bejaht (wenigstens „mehr als die Hälfte der Tage“): Major Depression (mindestens mittelgradige depressive Störung)
Geriatrische Depressionsskala [274]	0-5 Punkte: klinisch unauffällig ≥ 6 Punkte: depressive Störung wahrscheinlich
Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HDRS; 17-Item-Version) [1571]	≤ 8: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert 9-16: leichtes depressives Syndrom 17-24: mittelgradiges depressives Syndrom ≥ 25: schweres depressives Syndrom
Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) [279, 1572]	0-5: kein depressives Syndrom 6-14: leichtes depressives Syndrom 15-24: mittelgradiges depressives Syndrom ≥ 25: schweres depressives Syndrom
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	0-6: kein depressives Syndrom bzw. remittiert 7-19: leichtes depressives Syndrom 20-34: mittelgradiges depressives Syndrom ≥ 35: schweres depressives Syndrom

Anhang 2 Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring

(mod. n. [486] und dort zitierten Quellen und [600])

Siehe Kapitel 3.4: Pharmakotherapie

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard- Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration (Talspiegel vor Medika- menteneinnahme) [ng/ml]	Empfehlungsgrad für TDM
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)				
Amitriptylin	25-50	75-300	80-200*	stark empfohlen
Amitriptylinoxid	30-60	75-300	--	--
Clomipramin	25-50	75-250	230-450*	stark empfohlen
Desipramin	25-50	75-250	100-300	empfohlen
Doxepin	25-50	75-300	50-150*	empfohlen
Imipramin	25-50	75-300	175-300*	stark empfohlen
Maprotilin	25-50	75-225	75-130	empfohlen
Nortriptylin	25-50	50-200	70-170	stark empfohlen
Trimipramin	25-50	75-300	150-300	empfohlen
Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)				
Citalopram	20	20-40	50-110	empfohlen
Escitalopram	10	10-20 (bei Pat > 65 Jahre 10)	15-80	empfohlen
Fluoxetin	20	20-40	120-500*	empfohlen
Fluvoxamin	50	100-250	60-230	empfohlen
Paroxetin	20	20-40	30-120	hilfreich
Sertralin	50	50-100	10-150	empfohlen
Vortioxetin **	10	10 (5-20)	noch nicht verfügbar	keine Empfehlung
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren				
Moclobemid	150	300-600	300-1000	hilfreich
Tranlycypromin	10	20-40	≤50	möglicherweise hilf- reich

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard- Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration (Talspiegel vor Medikationseinnahme) [ng/ml]	Empfehlungsgrad für TDM
Selektive Serotonin-/ Noradrenalin- Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)				
Venlafaxin	37,5-75	75-225	100-400*	empfohlen
Duloxetin	30-60	60	30-120	empfohlen
Alpha2-Rezeptor-Antagonisten				
Mianserin	30	60-120	15-70	hilfreich
Mirtazapin	15	15-45	30-80	empfohlen
Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer				
Bupropion	150	150-300	225-1500*	hilfreich
Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist				
Agomelatin	25	25-50	7-300 (50ng/ml 1-2 Std. nach letzter Einnahme)	möglicherweise hilfreich
Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker				
Tianeptin	37,5	37,5	keine Angabe	keine Empfehlung
*: Antidepressivum mit antidepressiv wirksamem ersten Metaboliten. Die Angabe zur empfohlenen Serumkonzentration bezieht sich auf die Summe aus Wirkstoff und erstem Metaboliten.				
**: Vortioxetin ist ein SSRI mit zusätzlicher Aktivität an postsynaptischen Serotonin-Rezeptoren (5-HT-Rez.): agonistisch an 5-HT _{1A} -Rez., partialagonistisch an 5-HT _{1B} -Rez., antagonistisch an 5-HT _{1D} -, 5-HT ₃ - und 5-HT ₇ -Rezeptoren.				

Anhang 3 Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring

(soweit anwendbar mod. n. [486] und dort zitierten Quellen)

Siehe Kapitel 3.4: Pharmakotherapie

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard-Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration [ng/ml]	Zusammenhang zwischen Serumspiegel und klinischer Wirkung
Nichtklassifizierte Antidepressiva				
Trazodon	50-100	200-400	650-1 500	nachgewiesen
Lithiumsalze	Ausschließlich anhand des Plasmaspiegels dosieren. Übliche Anfangsdosis: 8-12 mmol/Tag	Zielwert: 0,6-0,8 mmol/l	s. links	sehr hoch
Phytopharmaka				
Hypericum perforatum (Johanniskraut)	Unsicherheit bezüglich des Wirkmechanismus und des verantwortlichen Wirkstoffes. Dosierung unsicher wegen schwankender Wirkstoffkonzentrationen der pflanzlichen Zubereitung. Angeboten werden 500-1000 mg Trockenextrakt.			

Anhang 4 Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

(mod. nach [486] und dort zitierten Quellen)

Siehe Kapitel 3.4: Pharmakotherapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikationen
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, TZA (Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, NSMRI)		
<p>Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur.</p> <p>Anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Miktions- und Akkommodationsstörungen, Obstipation, Hypohidrose, Ileus, Glaukomanfall; Gewichtszunahme; Sedierung; Orthostase-Reaktionen: Blutdruckabfall, Tachykardie, Schwindel; kardiale Erregungsleitungsstörungen; Ödeme; Blutbildungsstörungen; Leberwerterhöhung</p>	<p>Verstärkung der anticholinergen und/ oder sedierenden Effekte bei Kombination mit anderen Anticholinergika oder zentral-dämpfenden Stoffen: Antihistaminika, Parkinsonmittel, Hypnotika/Sedativa/ Tranquilizer, Neuroleptika, Anästhetika, Alkohol (pharmakodynamische Interaktionen (pd)); Verminderte antihypertensive Wirkung von Methyl-dopa oder Clonidin (pd); Wirkungsverstärkung von Sympathomimetika (z. B. Blutdruckkrisen oder Arrhythmien bei sympathomimetikahaltigen Lokalanästhetika) (pd); Kombination mit nichtselektiven MAO-Hemmern (Tranlylcypromin) vermeiden (hypertone Krisen, Hyperpyrexie, Krampfanfälle) (pd), Wirkungsverstärkung von oralen Antikoagulantien (pharmakokinetische Interaktionen (pk)); Wirkungsverstärkung durch die SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, einige Neuroleptika (Levomepromazin, Melperon, Thioridazin), Cimetidin (pk); Wirkungsabschwächung (Enzyminduktion) durch Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate), Rifampicin, Johanniskraut (pk), orale Kontrazeptiva bzw. Zigarettenrauchen möglich.</p> <p>Clomipramin: Eine Kombination auch mit reversiblen MAO-Hemmern vermeiden (lebensgefährliches serotonerges Syndrom).</p>	<p>Akute Intoxikationen mit zentral dämpfenden Stoffen inkl. Alkohol. Unbehandeltes Engwinkelglaukom. Akute Harnverhaltung, Pylorusstenose, Paralytischer Ileus. Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Vorsicht bei Prostatahypertrophie, intestinalen Stenosingen, schweren Leberschäden, erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft, Störung der Blutbildung, zerebrovaskuläre Störungen und kardialer Vorschädigung, insbesondere Reizleitungsstörungen (Vorsicht bei Patienten mit vorbestehendem Schenkelblock). Strenge Indikation vorausgesetzt, ist Schwangerschaft, insbesondere nach dem 1. Trimenon, keine absolute KI. In der Stillzeit sollen TZA nicht genommen werden.</p>

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Häufig gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) sowie exzitatorische (Unruhe und Schlafstörungen) UAW; Kopfschmerzen. Häufig Störungen der Sexualfunktion, insbesondere verzögerte Ejakulation sowie Orgasmusstörungen bei beiden Geschlechtern. Reversible Beeinträchtigung der Spermienqualität. Blutungsneigung kann erhöht sein. Gelegentlich Hautausschläge (absetzen, wenn Fieber und immunallergische Symptome hinzutreten!). Hyponatriämie, SIADH. Dosisabhängige Verlängerung der QTc-Zeit im EKG mit Risiko potentiell lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei Fluoxetin, Citalopram und Escitalopram [497]. Selten extrapyramidalmotorische Störungen. Gelegentlich Sinusbradykardie. Im Vergleich zu TZA sehr viel geringere anticholinerge, adrenolytische, antihistaminerge und kardiotope UAW. Citalopram: Kumulationsgefahr bei alten Patienten und Leberinsuffizienz. Alle SSRI außer Fluoxetin: Entzugssymptome bei abruptem Absetzen; bei Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 2,7 mg/dl) oder schwerer Leberinsuffizienz Dosis reduzieren. Sertralin: Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz.

Bei gleichzeitiger Verordnung von SSRI und anderen Medikamenten ist vorherige genaue Information über potentiell gefährliche WW notwendig (Fachinformation)! Die CYP-inhibierende Wirkung von Sertralin, Escitalopram und Citalopram ist deutlich schwächer als die von Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin, die von Vortioxetin ist vernachlässigbar. Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert, Vorsicht bei Kombination mit Tramadol: serotonerges Syndrom (Bauchkrämpfe, Kleinhirnzeichen, Myoklonus, Verwirrtheit, Schwitzen, Tachykardie, Hypertonie), auch Serotonin-Präkursoren (Tryptophan, Oxitriptan) oder Carbamazepin meiden (pd). Nebenwirkungsverstärkung auch bei Kombination mit Johanniskraut. Lithium: Verstärkung serotonerger Wirkungen möglich (pd). Verstärkung der Blutungsneigung durch Azetylsalicylsäure, NSAR und orale Antikoagulantien (Gerinnungsparameter) (pk). Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung im EKG und Gefahr potentiell letaler Herzrhythmusstörungen steigt bei Komedikation mit anderen QTc-Zeit-verlängernden Pharmaka. Fluoxetin und Paroxetin hemmen den CYP2D6-abhängigen Metabolismus einiger anderer Arzneistoffe (z. B. trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ, Metoprolol, Klasse-Ic-Antiarrhythmika, Codein u. a.), Fluvoxamin den CYP1A2-abhängigen Metabolismus von Arzneistoffen (z. B. einige TZA, Clozapin, Melatonin, Theophyllin, Zolpidin) bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk). Enzyminduktoren (Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital) können den Abbau von SSRI beschleunigen (pk).

Kombination mit MAO-Hemmstoffen (s. links). Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen. Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Krampfbereitschaft. Zumindest im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollten SSRI nicht eingenommen werden, wenngleich neuere Studien kein erhöhtes teratogenes Risiko unter Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin berichtet haben. Besondere Vorsicht bei long-QT-Syndrom.

Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, gel. gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Unruhe. Bei Diätfehler (Konsum größerer Mengen von Tyramin) unter Tranylcypromin-Medikation Gefahr potentiell lebensbedrohlicher Bluthochdruckkrisen.

Keine Kombination mit serotonergen Substanzen: SSRI, Clomipramin, Tryptophan, Triptanen, Sibutramin, Selegilin, Duloxetin oder Venlafaxin (pd). Die Wirkung von Sympathomimetika (direkten oder indirekten) kann verstärkt werden. Tyraminhal-

Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftung. Phäochromozytom oder Thyreotoxikose. Möglichst nicht einsetzen bei Suizidalität oder erhöhter Krampfbereitschaft. Keine Kombination mit Opioiden oder serotonergen

	<p>tige Nahrungsmittel (z. B. gealterten Käse, Sauerkraut, überreife Bananen, Hefeextrakte; s. Fachinfo) müssen unter einer Tranylcypromin-Medikation streng gemieden werden. Moclobemid verstärkt die Wirkung von Opioiden (pd). Moclobemid hemmt den CYP2D6- und den CYP2C19-abhängigen Metabolismus einiger anderer Arzneistoffe (z. B. TZA, Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ, Metoprolol, Klasse-Ic-Antiarrhythmika, Codein u. a.), bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk).</p>	<p>Antidepressiva. Nicht-Einhaltung der tyraminarmen Diät bei Tranylcypromin-Behandlung.</p>
<p>Selektive Serotonin-/ Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)</p>		
<p>Venlafaxin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Unruhe, Schlaflosigkeit; dosisabhängige Blutdrucksteigerung – regelmäßige Kontrolle; Hyponatriämie. Duloxetin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Harnverhalt, Schlaflosigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Blutdruckkontrolle angeraten.</p>	<p>Venlafaxin: Konzentrationserhöhung und vermehrte Nebenwirkungen mit Fluoxetin oder Paroxetin (pk u. pd). Duloxetin: s. Fachinformation</p>	<p>ähnlich wie SSRI</p>
<p>Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten (Mirtazapin, Mianserin)</p>		
<p>Sedierung, Benommenheit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Orthostase, Ödeme; cave potenziell Induktion von Agranulozytose; Leberfunktionsstörungen.</p>	<p>Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung anderer Arzneimittel (z. B. Benzodiazepinen) bzw. von Alkohol (pd). Keine gleichzeitige Therapie mit MAO-Inhibitoren, Sibutramin, Triptanen (pd). Wirkungsverminderung von Mirtazapin durch Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin); Wirkungsverstärkung durch Enzyminhibitoren (z. B. HIV-Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin) (pk).</p>	<p>Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, kardiale Erkrankungen</p>
<p>Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor (Bupropion)</p>		
<p>Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Angst, Zittern, Schwindel, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, erhöhter arterieller Blutdruck, Kopfschmerzen, Fieber und Brustschmerzen, epileptische Anfälle.</p>	<p>Keine Kombination mit MAO-Hemmern. Erhöhte Plasmaspiegel von Desipramin, Imipramin, Risperidon, Thioridazin, Metoprolol, Propafenon und Flecainid, wenn diese Substanzen gleichzeitig mit Bupropion verabreicht werden.</p>	<p>Krampfleiden, ZNS-Tumore, Behandlung mit weiteren Bupropionhaltigen Medikamenten (z. B. zur Raucherentwöhnung), Alkohol- oder Benzodiazepinentzug, schwere Leberzirrhose, Bulimie, Anorexia nervosa.</p>
<p>Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-2C-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin)</p>		
<p>Transaminasen-Erhöhung (regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, s. Fachinformation), Übel-</p>	<p>Keine Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren Fluvoxamin und Ciprofloxacin, die den Abbau von Agomela-</p>	<p>Demenz, eingeschränkte Leberfunktion oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das</p>

keit, Schwindel, Kopfschmerzen und Migräne, Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Diarrhö und Obstipation, Übelkeit, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Angst	tin hemmen (kontraindiziert, bei Agomelatin-Gabe). Bei gleichzeitiger Anwendung von Agomelatin mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Propranolol, Grepafloxacin, Enoxacin) ist Vorsicht geboten, da dies zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen könnte, ebenso Östrogene.	3-fache des oberen Normbereichs. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin, Fluvoxamin).
---	---	--

Nichtklassifizierte Antidepressiva (Trazodon)

Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Priapismus.	Verstärkung der hypotensiven Wirkung durch Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin, Perphenazin) (pd).	Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen.
---	--	--

Lithiumsalze

Siehe Anwendungsempfehlungen, Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie

Phytopharmaka (Johanniskraut)

Phototoxische und allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Unruhe.	Wirkungsverminderung (Enzyminduktion) von oralen Antikoagulantien (Phenprocoumon), Antidepressiva (Amitriptylin, Paroxetin, Sertralin), Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), Alprazolam, oralen Kontrazeptiva, Ciclosporin, Digoxin, Theophyllin, Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir), Methadon, evtl. auch anderen HIV-Medikamenten (Efavirenz, Nevirapin), (pk); Serotonerges Syndrom bei Kombination mit SSRI, Triptanen möglich (pd).	Schwere depressive Episoden, bekannte Lichtüberempfindlichkeit, besondere Vorsicht bei Multimedikation und Komedikation mit geringer therapeutischer Breite.
---	---	--

Anhang 5 Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme

(nach [600, 653] und www.drug-interactions.com)

CYP1A2	CYP2C9/10	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A3/4
(Amitriptylin)	(Amitriptylin)	Amitriptylin	Amitriptylin	(Amitriptylin)
(Clomipramin)	Doxepin	Clomipramin	Clomipramin	(Mirtazapin)
Imipramin	Fluoxetin	Imipramin	Desipramin	Trazodon
Duloxetin		Trimipramin	Imipramin	
(Mirtazapin)		Moclobemid	Nortriptylin	
Agomelatin		Doxepin	Trimipramin	
Fluvoxamin		Fluoxetin	Maprotilin	
		Sertralin	Fluvoxamin	
		Moclobemid	Fluoxetin	
		Citalopram	Paroxetin	
			(Mirtazapin)	
			Mianserin	
			Doxepin	
			(Duloxetin)	
			Venlafaxin	
			Vortioxetin	

Angaben in Klammern: untergeordnete Bedeutung

Anhang 6 Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei älteren und alten Menschen

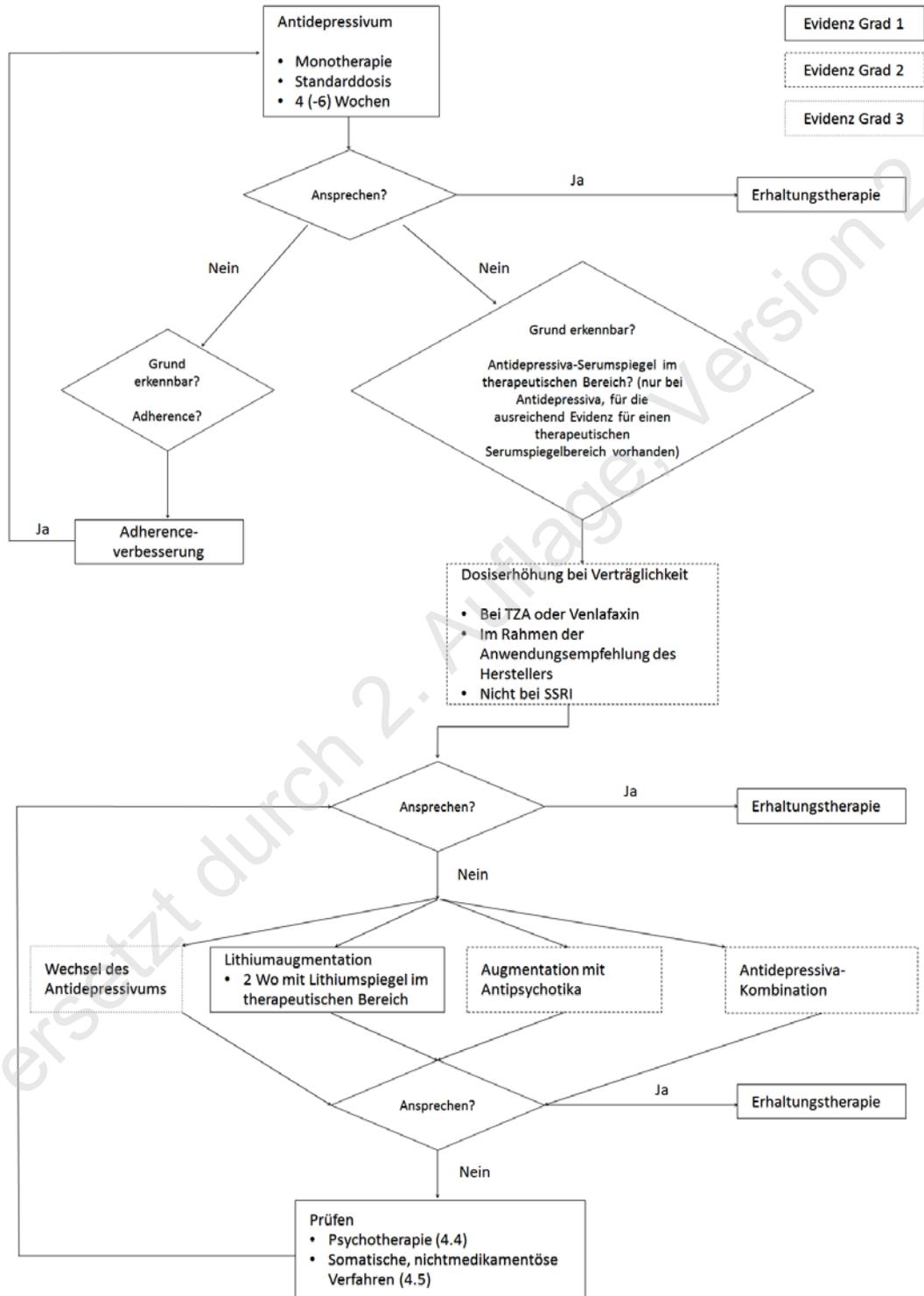
[700]

- erhöhte Wirkspiegel bei reduzierter Clearance
 - gehäuft im Alter,
 - bei Komorbidität (z. B. Leberfunktionsstörungen),
 - als Folge von pharmakokinetischen Wechselwirkungen;
- erhöhte oder wechselnde Wirkspiegel durch Fehleinnahme (kognitive Störungen, Multimedikation);
- pharmakodynamische Faktoren wie
 - verringerte Homöostase-Kapazität,
 - Arzneimittelinteraktionen (z. B. bei anticholinerg wirkenden Substanzen);
- erhöhte Folgerisiken von Nebenwirkungen wie
 - Orthostase → Sturz → Schenkelhalsfraktur,
 - Sedierung → Inaktivität → Bettlägerigkeit.

Anhang 7 Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression

(Evidenzbewertung aus CPA-CANMAT-Leitlinie [1573] in Level 1-3 übernommen)

Abbildung 10: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression



Anhang 8 Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie

Vor Beginn der Behandlung:

- körperliche Untersuchung (internist. u. neurolog.);
- Körpergewicht;
- Na, K, BZ, T3, T4, TSH, Ca i. S., BB, U-Status, Schwangerschaftstest;
- Serum-Kreatinin, Abschätzung der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Formel:

Kreatinin-Clearance = $\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Kreas } [\mu\text{mol/l}] \times 0,82}$ bzw.: $([\text{mg/dl}] \times 72)$																
Frauen: $\times 0,85!$																
Norm- werte (mindestens):	Norm:	♂	110	100	90	80	70	60	♀	95	85	75	65	55	45	ml/ Min.
	Alter:		30J.	40J.	50J.	60J.	70J.	80J.		30J.	40J.	50J.	60J.	70J.	80J.	

Patient aufklären über:

- Flüssigkeitsverlust und Kochsalzmangel meiden;
- Verhaltensmaßregeln: ausreichend Trinken insb. bei Hitze oder körperl. Anstrengung; bei Flüssigkeitsverlust wie Fieber, starker Diarrhoe oder starkem Erbrechen Lithiumeinnahme unterbrechen und umgehend Spiegelkontrolle; keine kochsalzarme oder Nulldiät; keine Diuretika, ACE-Hemmer oder nicht-steroidale Antiphlogistika ohne Rücksprache mit Lithiumverschreibendem Arzt; jeden Arzt über die Lithiumbehandlung informieren; vor Narkosen Rücksprache mit Lithiumverschreibendem Arzt halten;
- die NW (siehe unten);
- Intoxikationszeichen (siehe unten) (beim Auftreten Lithiumeinnahme unterbrechen und sofortige Serumspiegelkontrolle);
- Erfordernis einer sicheren Kontrazeption;
- Lithiumpass und Stimmungskalender aushändigen.

Absolute Kontraindikationen:

- akutes Nierenversagen;
- akuter Myokardinfarkt.

Relative Kontraindikationen:

- Niereninsuffizienz;
- Psoriasis;
- Schwangerschaft und Stillen;
- M. Addison.

Praktische Durchführung:

- Beginnen bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion und Fehlen von Medikamenten, die den Lithium-Serumspiegel erhöhen (siehe unten) mit 12- bis 18 mmol Lithium pro Tag, verteilt auf 2x tgl. Gabe in 12-stündigem Abstand;
- cave: Lithiumdosis immer nach mmol berechnen, da die verschiedenen Lithiumsalze (Lithiumcarbonat, Lithiumacetat, Lithiumaspartat, Lithiumsulfat) unterschiedliches Gewicht haben, wirksam aber der molekulare Lithiumanteil ist;
- Dosierung nach 12-Stunden-Serumspiegel anpassen, d. h. Blutentnahme am Morgen vor Einnahme der Medikation;
- therapeutisches Fenster: 0,6- bis 1,0 mmol/l;
- Serumspiegel-Bestimmung anfangs wöchentlich, bei stabiler Langzeitbehandlung mind. 1x/Vierteljahr;
- dabei immer auch kontrollieren: Kreatinin, Na, K, Ca im Serum;
- Absetzen immer sehr langsam ausschleichend (Gefahr der Rezidiv-, insb. Manieinduktion), sofern nicht wegen Intoxikation oder schweren NW sofortiges Absetzen unumgänglich.

Typische NW auch bei therapeutischen Serumspiegeln:

- Polyurie, Polydipsie;
- feinschlägiger Tremor;
- Gewichtszunahme;
- (latente) Hypothyreose, Strumaentwicklung;
- Diarrhoe;

→ erste Maßnahme: Absenken des Serumspiegels innerhalb des therapeutischen Bereichs.

- siehe auch [1574, 1575].

Intoxikation:

- Ataxie, Schwindel;
- grobschlägiger Tremor;
- Dysarthrie;
- Übelkeit, Erbrechen;
- Diarrhoe;
- (dauerhafte) Nierenschädigung;
- Rigor, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Bewusstseinstrübung, Koma, Tod.

Wechselwirkungen:

- Diuretika, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika (außer ASS) heben (gefährlich) den Lithium-Serumspiegel.

Anwendung von Lithium in der Schwangerschaft

- Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung
- Aufklärung und Schulung der Schwangeren hinsichtlich Teratogenität, Toxizität und Komplikationen
- besonders enge Indikationsstellung im ersten Trimenon
- Lithium-Serumspiegelbestimmungen 14-täglich, ab 20. Schwangerschaftswoche wöchentlich (relevante Verschiebungen im Wasser- und Elektrolythaushalt in der zweiten Schwangerschaftshälfte)
- Serumspiegel am unteren Rand des therapeutischen Bereichs einstellen, d. h. ca. 0,5 bis 0,6 mmol/l
- Tagesdosis auf drei bis fünf Einzeldosen eines retardierten Lithiumpräparates verteilen, um Serumspiegel-Spitzen zu vermeiden
- keine Anwendung von Diuretika, keine salzarme Diät, eine Saunabesuche, keine starke sportliche Betätigung
- bei gastrointestinalen Störungen (Cave Schwangerschaftsübelkeit) und fieberhaften Erkrankungen Serumspiegel-Kontrolle, Aussetzen der Lithiumeinnahme bis zum Ausschluss einer Lithium(sub)intoxikation
- zusätzliche Ultraschallkontrolle in Spezialzentrum mit fetalem Echokardiogramm in der 18. und 23. Schwangerschaftswoche
- Sofern Geburt vorhersehbar oder planbar, Lithium zwei Tage zuvor pausieren, wegen der erheblichen Flüssigkeitsverschiebung durch die Geburt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzebenen	13
Tabelle 2: Grade der Empfehlung	13
Tabelle 3: Überleitung der Evidenzgrade der S3-Leitlinie in Empfehlungsgrade und Symbolik der NVL	14
Tabelle 4: 12-Monats-Prävalenz affektiver Störungen (DEGS1), in % mit 95% Konfidenzintervall (nach [17])	15
Tabelle 5: Hauptkategorien affektiver Störungen nach ICD-10.....	26
Tabelle 6: Beschwerden, die auf eine depressive Störung hinweisen (mod. n. [245])	33
Tabelle 7: Risikofaktoren für eine depressive Störung (mod. n. [245])	34
Tabelle 8: Beispielfragen zur Symptomerfassung (n. [248])	35
Tabelle 9: Beispiele zu Screeningfragen zur Differenzialdiagnose (aus Composite International Diagnostic Interview nach ICD-10 und DSM-IV [258, 259]).....	37
Tabelle 10: Definition von Symptomveränderungen	44
Tabelle 11: Einstufung des Therapieerfolgs.....	45
Tabelle 12: Schritte der Partizipativen Entscheidungsfindung (n. [319, 320])	49
Tabelle 13: Qualifikation der Behandelnden bei rein ambulant behandelten Patienten 2010 in % (nach [356])	52
Tabelle 14: Niederschwellige psychosoziale Interventionen.....	64
Tabelle 15: Auswahlkriterien für Antidepressiva	75
Tabelle 16: Psychotherapie als Akuttherapie bei leichter bis mittelschwerer Depression	107
Tabelle 17: Psychotherapie als Akuttherapie bei schwerer Depression	108
Tabelle 18: Psychotherapie bei Dysthymie	110
Tabelle 19: Psychotherapie bei Double Depression	110
Tabelle 20: Psychotherapie bei chronischer Depression	111
Tabelle 21: Psychotherapie bei älteren Patienten.....	112
Tabelle 22: Risikofaktoren für Suizidalität	161

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hochrechnung der World Health Organisation (WHO): Burden of Disease 2030 der Industrieländer für 12-Monatsprävalenzen [146, 150].....	20
Abbildung 2: Suizide und Suizidrate nach Alter und Geschlecht pro 100 000 und Jahr in der Altersgruppe.....	21
Abbildung 3: Verläufe unipolarer depressiver Störungen.....	24
Abbildung 4: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien (mod. n. [239])	31
Abbildung 5: Prozedurales Vorgehen bei der Diagnostik der unipolaren depressiven Störung (mod. n. [248, 269]).....	41
Abbildung 6: Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte (n. [219])	44
Abbildung 7: Diagnostischer Prozess depressiver Störungen	57
Abbildung 8: Therapie depressiver Störungen	59
Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf des Beginns einer antidepressiven Pharmakotherapie.....	76
Abbildung 10: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression	181

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) & Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), *Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 3 Auflage*. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_3.aufl.pdf, 2008.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), eds. *Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien. Methoden-Report Patientenbeteiligung. 2nd ed.* 2007 (äzq Schriftenreihe; 29), Make a Book: Neukirchen.
3. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), *Leitlinien-Clearingbericht "Depression". Niebüll: videel*; Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/depression/00depression/view>, 2003 (äzq Schriftenreihe; 12).
4. Härter, M., et al., *Improving quality of care for depression: the German Action Programme for the implementation of evidence-based guidelines*. Int J Qual Health Care, 2006. **18**(2): p. 113-9.
5. Europarat, et al., *Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2010) 13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich*, 2002. **96**(Suppl III): p. 3-60.
6. Bundesärztekammer (BÄK) & Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), *Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997*. Dtsch Arztebl, 1997. **94**(33): p. A-2154-5.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), *The guidelines manual*. [cited: 2007 Sep 25]. Available from: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=422956>, 2007.
8. Dunham, R., *Nominal Group Technique: A Users' guide*. [cited: 2008 Jan 21]. Available from: <http://courses.bus.wisc.edu/obdemo/readings/ngt.html>, 1998
9. Murphy, M., et al., *Consensus development methods, and their use in clinical guideline development*. Health Technol Assess, 1998. **2**(3): p. i-88.
10. Stinner, B., et al., *Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie*. Intensivmed Notfallmed, 2000. **37**(Suppl. 2:30.).
11. Cassano, P. & M. Fava, *Depression and public health: an overview*. J Psychosom Res, 2002. **53**(4): p. 849-57.
12. Wittchen, H.U., et al., *Erscheinungsformen, Häufigkeiten und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen"*. Fortschritte der Medizin, 2000. **118**(Suppl. 1): p. 4-10.
13. Murray, C.J. & A.D. Lopez, *The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. 1996, Cambridge: Harvard Univ. Pr.
14. Ebmeier, K.P., C. Donaghey & J.D. Steele, *Recent developments and current controversies in depression*. Lancet, 2006. **367**(9505): p. 153-67.
15. Bijl, R.V., A. Ravelli & G. van Zessen, *Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1998. **33**(12): p. 587-95.
16. Busch, M.A., et al., *Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 733-9.
17. Jacobi, F., et al., *Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH)*. Der Nervenarzt, 2014. **85**(1): p. 77-87.

18. Kahn, L.S. & U. Halbreich, *The Effect of Estrogens on Depression*, in *Estrogen effects in psychiatric disorders*, N. Bergemann & A. Riecher-Rössler, Editors. 2005, Springer: Wien. p. 145-73.
19. Kessler, R.C., *Epidemiology of women and depression*. Journal of Affective Disorders, 2003. **74**(1): p. 5-13.
20. Kühner, C., *Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological findings and possible explanations*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2003. **108**(3): p. 163-174.
21. Bennett, D.S., et al., *Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls?* J Affect Disord, 2005. **89**(1-3): p. 35-44.
22. Jacobi, F., et al., *Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)*. Psychological Medicine, 2004. **34**(4): p. 597-611.
23. Kessler, R.C., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey*. Archives of General Psychiatry, 1994. **51**(1): p. 8-19.
24. Kuehner, C., *Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations*. Acta Psychiatr Scand, 2003. **108**(3): p. 163-74.
25. Kühner, C., ed. *Warum leiden mehr Frauen unter Depression? Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*, ed. S. Lautenbacher, O. Güntürkün & M. Hausmann. 2007, Springer: Berlin. 331-350.
26. Kuehner, C., *Is it all depression?* 2014: JAMA Psychiatry. 2014 Mar;71(3):337. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4334.
27. Cepoiu, M., et al., *Recognition of depression by non-psychiatric physicians--a systematic literature review and meta-analysis*. J Gen Intern Med, 2008. **23**(1): p. 25-36.
28. Marcus, S.M., et al., *Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study*. Compr Psychiatry, 2008. **49**(3): p. 238-46.
29. Marcus, S.M., et al., *Gender differences in depression: findings from the STAR*D study*. J Affect Disord, 2005. **87**(2-3): p. 141-50.
30. Eaton, W.W., et al., *Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder*. Archives of General Psychiatry, 2008. **65**(5): p. 513-20.
31. Silverstein, B., et al., *The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2013. **48**(2): p. 257-63.
32. Kessler, R.C., *Epidemiology of women and depression*. J Affect Disord, 2003. **74**(1): p. 5-13.
33. Schuch, J.J., et al., *Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety*. J Affect Disord, 2014. **156**: p. 156-63.
34. Rutz, W., *Preventing suicide and premature death by education and treatment*. J Affect Disord, 2001. **62**(1-2): p. 123-9.
35. Winkler, D., E. Pjrek & S. Kasper, *Anger attacks in depression--evidence for a male depressive syndrome*. Psychother Psychosom, 2005. **74**(5): p. 303-7.
36. Benazzi, F., *Evidence for a male or instead for a female depression?* Psychother Psychosom. 2006;75(3):192; author reply 193.
37. Lewinsohn, P.M., et al., *The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults*. J Abnorm Psychol, 2003. **112**(2): p. 244-52.
38. Judd, L.L., et al., *Overt irritability/anger in unipolar major depressive episodes: past and current characteristics and implications for long-term course*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(11): p. 1171-80.
39. Perlis, R.H., et al., *Prevalence and clinical correlates of irritability in major depressive disorder: a preliminary report from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(2): p. 159-66.
40. Moller-Leimkuhler, A.M. & M. Yucel, *Male depression in females?* J Affect Disord, 2010. **121**(1-2): p. 22-9.

41. Martin, L.A., H.W. Neighbors & D.M. Griffith, *The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(10): p. 1100-6.
42. Nolen-Hoeksema, S. & J.S. Girgus, *The emergence of gender differences in depression during adolescence*. Psychol Bull, 1994. **115**(3): p. 424-43.
43. Apter, A., *Adolescent suicide and attempted suicide*, in *Suicide. An unnecessary death*, D. Wasserman, Editor. 2001, Dunitz: Cambridge. p. 181-94.
44. Winkler, D., E. Pjrek & S. Kasper, *Anger attacks in depression--evidence for a male depressive syndrome*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2005. **74**(5): p. 303-7.
45. Beekman, A.T., et al., *The association of physical health and depressive symptoms in the older population: age and sex differences*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1995. **30**(1): p. 32-8.
46. Wittchen, H.U., et al., *Comorbidity in primary care: presentation and consequences*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 7): p. 29-36.
47. Knäuper, B. & H.U. Wittchen, *Diagnosing major depression in the elderly: evidence for response bias in standardized diagnostic interviews?* J Psychiatr Res, 1994. **28**(2): p. 147-64.
48. Jacobi, F., F. Klose & H. Wittchen, *Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 2004. **47**(8): p. 736-744.
49. Weissman, M.M., et al., *Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder*. JAMA, 1996. **276**(4): p. 293-9.
50. Essau, C.A., *Epidemiologie*, in *Depression bei Kindern und Jugendlichen: psychologisches Grundlagenwissen*, C.A. Essau, Editor. 2002, Reinhardt: München. p. 45-62.
51. Fava, M., et al., *Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression*. J Affect Disord, 2000. **59**(2): p. 119-26.
52. Hankin, B.L., et al., *Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study*. J Abnorm Psychol, 1998. **107**(1): p. 128-40.
53. Birmaher, B., et al., *Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(11): p. 1427-39.
54. Wittchen, H.U., C.B. Nelson & G. Lachner, *Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults*. Psychol Med, 1998. **28**(1): p. 109-26.
55. Ernst, C., *Epidemiologie depressiver Störungen im Alter*, in *Depressionen im Alter*, H. Radebold & R.D. Hirsch, Editors. 1997, Steinkopff: Darmstadt. p. 2-11.
56. De Jong-Meyer, R., et al., *Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie Affektiver Störungen*. 2007, Göttingen: Hogrefe.
57. Katon, W.J., et al., *Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients*. Archives of General Psychiatry, 2003. **60**(9): p. 897-903.
58. Härter, M., H. Baumeister & J. Bengel, *Psychische Störungen bei Patienten mit einer somatischen Erkrankung aus der medizinischen Rehabilitation*, in *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*, M. Härter, H. Baumeister & J. Bengel, Editors. 2007, Springer: Berlin. p. 55-70.
59. Volkert, J., et al., *The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis*. Ageing Res Rev, 2013. **12**(1): p. 339-53.
60. Luppá, M., et al., *Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis*. J Affect Disord, 2012. **136**(3): p. 212-21.
61. Department of Health and Human Services AoA, *Older adults and mental health issues and opportunities*. 2001, Washington, DC: Administration on Aging: Department of Health and Human Services.
62. Teresi, J., et al., *Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2001. **36**(12): p. 613-20.
63. Beekman, A.T., et al., *The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(7): p. 605-11.
64. Jansson, M., et al., *Gender differences in heritability of depressive symptoms in the elderly*. Psychol Med, 2004. **34**(3): p. 2004.

65. Oslin, D.W., et al., *Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(5): p. 823-8.
66. Stoppe, G., *Demenz*. 2006, München: UTB Ernst Reinhardt.
67. Beekman, A.T., et al., *Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization*. Psychol Med, 1997. **27**(6): p. 1397-409.
68. Unutzer, J., et al., *Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders*. Int Psychogeriatr, 2000. **12**(1): p. 15-33.
69. Baldwin, R.C., et al., *Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors*. Int J Geriatr Psychiatry, 2006. **21**(1): p. 57-63.
70. Schulz, R., R.A. Drayer & B.L. Rollman, *Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly*. Biol Psychiatry, 2002. **52**(3): p. 205-25.
71. Waern, M., et al., *Mental disorder in elderly suicides: a case-control study*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(3): p. 450-5.
72. Gleason, O.C., et al., *The two-way relationship between medical illness and late-life depression*. Psychiatr Clin North Am, 2013. **36**(4): p. 533-44.
73. Meltzer, H., et al., *The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in private households (OPCS surveys of psychiatric morbidity in Great Britain)*. 1995, London: Palgrave Macmillan.
74. Jacobi, F., et al., *Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH)*. Int J Methods Psychiatr Res, 2014. **23**(3): p. 304-19.
75. Baumeister, H., S. Kury & J. Bengel, *Somato-psychische Komorbidität: Definition und Verständnis*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2011. **54**: p. 9-14.
76. Kessler, R.C., et al., *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence*. J Affect Disord, 1993. **29**(2-3): p. 85-96.
77. Jacobi, F., et al., *Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen. Eine bundesdeutsche Hausarztstudie*. Nervenarzt, 2002. **73**(7): p. 651-8.
78. Wittchen, H.U., *Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders*. Br J Psychiatry Suppl, 1996(30): p. 9-16.
79. Frances, A., T. Widiger & M.R. Fyer, *The influence of classification methods on comorbidity*. In: Maser JD, Cloninger CR, editors. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. 1990, Washington: Am. Psychiatric Pr.
80. Kessler, R., et al., *Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey*. Br J Psychiatry Suppl 1996. **30**: p. 17-30.
81. Pincus, H., et al., *Psychiatric patients and treatments in 1997 : findings from the American Psychiatric Practice Research Network*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(5): p. 441-9.
82. Davidson, J. & S. Meltzer-Brody, *The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem?* J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 7): p. 4-9.
83. Berger, M. & D. van Calker, *Affektive Störungen*, in *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*, M. Berger, Editor. 2004, Urban und Fischer: München.
84. Hasin, D., et al., *Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(10): p. 1097-106.
85. Kaufman, J. & D. Charney, *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Depress Anxiety, 2000. **12**(Suppl 1): p. 69-76.
86. Regier, D., et al., *Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders*. Br J Psychiatry, 1998. **34**: p. 24-8.
87. Bakish, D., *The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 6): p. 20-4.
88. Goldney, R., et al., *Major depression and its associated morbidity and quality of life in a random, representative Australian community sample*. Aust N Z J Psychiatry, 2000. **34**(6): p. 1022-9.
89. Grunhaus, L., et al., *Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder*. Am J Psychiatry, 1994. **151**(4): p. 541-6.

90. Regier, D., et al., *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*. JAMA, 1990. **264**(19): p. 2511-8.
91. Raimo, E. & M. Schuckit, *Alcohol dependence and mood disorders*. Addict Behav, 1998. **23**(6): p. 933-946.
92. Halmi, K., et al., *Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa*. Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(8): p. 712-8.
93. Godart, N.T., et al., *Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature*. J Affect Disord, 2007. **97**(1-3): p. 37-49.
94. Hirschfeld, R., *Personality disorders and depression: comorbidity*. Depress Anxiety, 1999. **10**(4): p. 142-6.
95. Skodol, A., et al., *Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS)*. Depress Anxiety, 1999. **10**(4): p. 175-82.
96. Keller, M., et al., *The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine*. J Clin Psychiatry, 1998. **59**(11): p. 598-607.
97. Pfohl, B., et al., *Axis I and Axis II comorbidity findings: Implications for validity*, in *Personality disorders: New perspectives on diagnostic validity*, J. Oldham, Editor. 1991, American Psychological Association: Washington. p. 147-61.
98. Tyrer, P., et al., *Extent of comorbidity between mental state and personality disorders*. J Personal Disord, 1997. **11**(3): p. 242-259.
99. Kapfhammer, H.P., *Depressiv-ängstliche Störungen bei somatischen Krankheiten*. Psychiatrie und Psychotherapie, ed. H.J. Möller, G. Laux & H.P. Kapfhammer. 2000, Berlin: Springer.
100. Cassano, P. & M. Fava, *Depression and public health: an overview*. Journal of Psychosomatic Research, 2002. **53**(4): p. 849-857.
101. Wells, K.B., et al., *The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study*. JAMA, 1989. **262**(7): p. 914-9.
102. Honda, K. & R.D. Goodwin, *Cancer and mental disorders in a national community sample: Findings from the National Comorbidity Survey*. Psychotherapy and Psychosomatics, 2004. **73**(4): p. 235-242.
103. Tiemeier, H., et al., *Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study*. Archives of General Psychiatry, 2004. **61**(4): p. 369-376.
104. Baumeister, H., et al., *Psychische Störungen bei Patienten mit muskuloskelettalen und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung*. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 2004. **33**(1): p. 33-41.
105. Patten, S.B., *Long-term medical conditions and major depression in the Canadian population*. Canadian Journal of Psychiatry, 1999. **44**(2): p. 151-157.
106. Ormel, J., et al., *Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients*. Psychological Medicine, 1999. **29**(4): p. 847-853.
107. Baumeister, H., et al., *Psychische Störungen bei Asthma bronchiale - ein systematisches Review empirischer Studien*. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie, 2005. **55**(5): p. 247-255.
108. McDaniel, J., et al., *Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(2): p. 89-99.
109. Popkin, M., et al., *Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(1): p. 64-8.
110. Miller, A., B. Pearce & C. Pariante, *Immune System and Central Nervous System Interactions*, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, S.V. Sadock J, Editor. 2000, Lippincott Williams and Wilkins: London. p. 113-33.
111. Härter, M., et al., *Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases*. Psychotherapy and Psychosomatics, 2007. **76**(6): p. 354-360.
112. Ormel, J., et al., *Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys*. Gen Hosp Psychiatry, 2007. **29**: p. 325-334.
113. Lin, E., et al., *Mental Disorders among Persons with Diabetes - Results from the World Mental Health Surveys*. J Psychosom Res, 2008. **65**: p. 571-580.

114. Scott, K., et al., *Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey*. Gen Hosp Psychiatry, 2007. **29**: p. 123-133.
115. Baumeister, H. & M. Härter, *Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands*. Int J Obesity, 2007. **31**: p. 1155-64.
116. Baumeister, H., et al., *High agreement of self-report and physician-diagnosed somatic conditions yields limited bias in examining mental-physical comorbidity*. J Clin Epidemiol, 2010. **63**: p. 558-565.
117. Mehnert, A., et al., *Four-Week Prevalence of Mental Disorders in Patients With Cancer Across Major Tumor Entities*. J Clin Oncol, 2014. **6**(56).
118. Barth, J., M. Schumacher & C. Herrmann-Lingen, *Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis*. Psychosomatic Medicine, 2004. **66**(6): p. 802-813.
119. Katon, W.J., et al., *The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**: p. 2668-2672.
120. Katon, W., E.H. Lin & K. Kroenke, *The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness*. General Hospital Psychiatry, 2007. **29**: p. 147-155.
121. Hutter, N., A. Knecht & H. Baumeister, *Health care costs in persons with asthma and comorbid mental disorders - a systematic review*. General Hospital Psychiatry, 2011. **33**: p. 443-453.
122. Hutter, N., A. Schnurr & H. Baumeister, *Healthcare costs in persons with diabetes mellitus and comorbid mental disorders - a systematic review*. Diabetologia 2010. **53**: p. 2470-2479.
123. Baumeister, H., A. Knecht & N. Hutter, *Direct and indirect costs in persons with chronic back pain and comorbid mental disorders - a systematic review*. Journal of Psychosomatic Research, 2012. **73**: p. 79-85.
124. Haschke, A., N. Hutter & H. Baumeister, *Indirect costs in patients with coronary artery disease and mental disorders: a systematic review and meta-analysis*. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 2012. **25**: p. 319-29.
125. Gonzalez, J.S., et al., *Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity*. Diabetes Care, 2007. **30**: p. 2222-2227.
126. Ziegelstein, R., et al., *Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction*. Arch Intern Med, 2000. **160**: p. 1818-1823.
127. Baumeister, H., K. Balke & M. Härter, *Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients*. Journal of Clinical Epidemiology, 2005. **58**(11): p. 1090-100.
128. Baumeister, H., et al., *Quality of life in medically ill persons with comorbid mental disorders: A systematic review and meta-analysis*. Psychother Psychosom, 2011. **80**: p. 275-86.
129. Patten, S.B., et al., *Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population*. Can J Psychiatry, 2005. **50**(4): p. 195-202.
130. Ferketich, A.K., et al., *Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(9): p. 1261-1268.
131. Pratt, L.A., et al., *Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up*. Circulation, 1996. **94**(12): p. 3123-9.
132. Kubzansky, L.D. & I. Kawachi, *Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease?* Journal of Psychosomatic Research, 2000. **48**(4-5): p. 323-337.
133. Lesperance, F. & N. Frasure-Smith, *Depression in patients with cardiac disease: a practical review*. Journal of Psychosomatic Research, 2000. **48**(4-5): p. 379-391.
134. Callahan, C., et al., *Treatment of depression improves physical functioning in older adults*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(3): p. 367-73.
135. Mazza, M., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(12): p. 1785-92.
136. Kales, H.C., D.F. Maixner & A.M. Mellow, *Cerebrovascular disease and late-life depression*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2005. **13**(2): p. 88-98.
137. Tiemeier, H., *Biological risk factors for late life depression*. European Journal of Epidemiology, 2003. **18**(8): p. 745-750.

138. Lieberman, A., *Depression in Parkinson's disease -- a review*. Acta Neurologica Scandinavica, 2006. **113**(1): p. 1-8.
139. Alexopoulos, G.S., et al., '*Vascular depression*' hypothesis. Archives of General Psychiatry, 1997. **54**(10): p. 915-922.
140. Stoppe, G., *Depressionen bei Alzheimer Demenz*, in *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenz*, P. Calabrese & H. Förstl, Editors. 2000, Pabst: Lengerich. p. 68-86.
141. Stoppe, G., *Alte*, in *Volkskrankheit Depression*, G. Stoppe, A. Bramesfeld & F.W. Schwartz, Editors. 2006, Springer: Berlin.
142. Ownby, R.L., et al., *Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis*. Archives of General Psychiatry, 2006. **63**(5): p. 530-538.
143. Lopez, A., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
144. Murray, C.J. & A.D. Lopez, *Global and regional descriptive epidemiology of disability: Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability*, in *The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, C.J. Murray & A.D. Lopez, Editors. 1997, Harvard Univ. Pr: Harvard. p. 201-46.
145. Ustun, T.B., et al., *Global burden of depressive disorders in the year 2000*. British Journal of Psychiatry, 2004. **184**(MAY): p. 386-392.
146. WHO, *Burden of disease: DALYs*. GBD report update, 2004.
147. Arolt, V. & M. Rothermundt, *Depressive Störungen bei körperlich Kranken*. Nervenarzt 2003. **74**: p. 1033-1052.
148. Katon, W., et al., *The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(10): p. 1042-9.
149. Koike, A., J. Unützer & K. Wells, *Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(10): p. 1738-45.
150. Schneider, F., P. Falkai & W. Maier, *Psychiatrie 2020 plus*. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer.
151. Statistisches Bundesamt, *Todesursachenstatistik 2013*. 2014, Bonn: Statistisches Bundesamt.
152. Harris, E.C. & B. Barraclough, *Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis*. Br J Psychiatry, 1997. **170**: p. 205-28.
153. Bostwick, J.M. & V.S. Pankratz, *Affective disorders and suicide risk: a reexamination*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(12): p. 1925-32.
154. Härter, M., et al., *Stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Depressionsbehandlung – Prozess- und Ergebnisqualität anhand eines Modellprojektes in Baden-Württemberg*. Der Nervenarzt, 2004. **75**(11): p. 1083-1091.
155. Althaus, D., *Das „Nürnberger Bündnis gegen Depression“. Zwischenauswertung eines depressions- und suizidpräventiven Programms nach 12 Monaten Laufzeit*. 2004, München: Ludwig-Maximilians-Univ.
156. Hegerl, U., *Depression und Suizidalität*. Verhaltensther, 2005. **15**: p. 6-11.
157. World Health Organization (WHO), *The global burden of disease: 2004 update*. 2008 [cited: 2009 Mai 05]. **Available from:** https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
158. Statistisches Bundesamt, *Sterbefälle 2012 nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht*. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html#Tabellen>, 2012.
159. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P.u.N., *S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen*, ed. P. Falkai & DGPPN. 2012, Heidelberg: Springer.
160. Ramchandani, P. & S. A., *The impact of parental psychiatric disorder on children*. Bmj, 2003. **327**(7409): p. 242-243.
161. Goodman, S. & I. Gotlib, *Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission*. Psychol Rev, 1999. **106**(3): p. 458-90.

162. Melchior, H., H. Schulz & M. Härter, *Faktencheck Gesundheit. Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen*. Available from: <https://depression.faktencheck-gesundheit.de/fachinformation/fachinformation-startseite/>, 2014.
163. Berndt, E., et al., *Workplace performance effects from chronic depression and its treatment*. J Health Econ, 1998. **17**(5): p. 511-35.
164. Ormel, J., et al., *Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care*. JAMA, 1994. **272**(22): p. 1741-8.
165. DAK, *Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. DAK-Gesundheitsreport 2014*. 2014.
166. Statistisches Bundesamt, *Krankheitskosten*, in www.gbe-bund.de (Stand: 20.11.2013). 2013.
167. Zivin, K., T. Wharton & O. Rostant, *The economic, public health, and caregiver burden of late-life depression*. Psychiatr Clin North Am, 2013. **36**(4): p. 631-49.
168. Busch, M., et al., *Depressive Symptomatik und Inanspruchnahme von Gesundheits- und Pflegeleistungen bei Personen im Alter ab 50 Jahren in Deutschland. Ergebnisse einer bevölkerungsbasierten Querschnittstudie*. Psychiatr Prax, 2013. **40**: p. 214-219.
169. Luppá, M., et al., *Health service utilization and costs of depressive symptoms in late life - a systematic review*. Curr Pharm Des, 2012. **18**(36): p. 5936-57.
170. Riedel-Heller, S. & M. Luppá, *Depression im Alter - was trägt die aktuelle epidemiologische Forschung bei?* Psychiatr Prax, 2013. **40**: p. 173-175.
171. Friemel, S., et al., *Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse aus dem European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Projekt*. Psychiatrische Praxis, 2005. **32**(3): p. 113-121.
172. Stamm, K., I. Reinhard & H.J. Salize, *Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich - eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse*. Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater, 2010. **24**(2): p. 99-107.
173. Stamm, K., et al., *Ressourcenverbrauch stationärer Episoden bei depressiven Störungen. Eine Analyse aus Sicht der Krankenkassen*. Nervenarzt, 2007. **78**(6): p. 665-71.
174. Kleine-Budde, K., et al., *The cost of depression – A cost analysis from a large database*. Journal of Affective Disorders, 2013. **147**(1–3): p. 137-143.
175. Statistisches Bundesamt, *Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre*, in www.gbe-bund.de (Stand: 20.11.2013). 2013.
176. Statistisches Bundesamt, *Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung*, in www.gbe-bund.de (Stand: 20.11.2013). 2013.
177. Sartorius, N., *The economic and social burden of depression*. J Clin Psychiatry, 2001. **62**(Suppl 15): p. 8-11.
178. Priest, R., et al., *Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch*. BMJ, 1996. **313**(7061): p. 858-9.
179. Glozier, N., *Workplace effects of the stigmatization of depression*. J Occup Environ Med, 1998. **40**(9): p. 793-800.
180. Aldenhoff, J., *Überlegungen zur Psychobiologie der Depression*. Nervenarzt, 1997. **68**(5): p. 379-89.
181. Hautzinger, M., *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen*. 6 ed. 2003, Weinheim: Beltz.
182. Bertelsen, A., B. Harvald & M. Hauge, *A Danish twin study of manic-depressive disorders*. Br J Psychiatry, 1977. **130**: p. 330-51.
183. Matussek, N. & F. Holsboer, *Biologischer Hintergrund*, in *Psychiatrie der Gegenwart. Bd. 5: Affektive Psychosen*, H. Kisker, et al., Editors. 1987, Springer: Berlin. p. 165-80.
184. Nurnberger, J.I. & E.S. Gershon, *Genetics.*, in *Handbook of affective disorders*, E.S. Paykel, Editor. 1992, Churchill Livingstone: Edinburgh. p. 131-48.
185. Propping, P., *Psychiatrische Genetik. Befunde und Konzepte*. 1989, Berlin: Springer.
186. Tsuang, M.T. & S.V. Faraone, *The genetics of mood disorders*. 1990, Baltimore: John Hopkins Univ. Pr.

187. Zerbin-Rüding, E., *Psychiatrische Genetik*, in *Grundlagen und Methoden der Psychiatrie. Teil 2*, K.P. Kisker, et al., Editors. 1980, Springer: Berlin. p. 545-618.
188. Hammen, C., *Depression Runs in Families: The Social Context of Risk and Resilience in Children of Depressed Mothers*. 1991, New York: Springer.
189. Hautzinger, M., *Affektive Störungen*, in *Psychische Störungen und ihre Behandlung*, A. Ehlers & K. Hahlweg, Editors. 1997, Hogrefe: Göttingen. p. 156-239.
190. Seligman, M.E.P., *Helplessness*. 1975, San Francisco: Freeman.
191. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N.D., *Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) zum Thema Burnout*. Berlin: DGPPN. Verfügbar unter http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/stellungnahmen/2012/stn-2012-03-07-burnout.pdf, Stand: 07.03.2012.
192. Weymann, N., et al., *Burnout*. <http://www.psychenet.de/psychische-gesundheit/informationen/burnout.html>, 2014.
193. Bowlby, J., *Separation: Anxiety and anger*. 1973, New York: Basic Books.
194. Harlow, H.F. & M.K. Harlow, *The affectional systems*, in *Behavior of nonhuman primates.*, A. Schrier, H. Harlow & F. Stollnitz, Editors. 1965, Academ Pr.: New York.
195. Bowlby, J., *Attachment and loss*. Vol. 1: Attachment. 1969, New York: Basic Books.
196. Agid, O., et al., *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 1999. **4**(2): p. 163-72.
197. Barnes, G.E. & H. Prosen, *Parental death and depression*. *J Abnorm Psychol*, 1985. **94**(1): p. 64-9.
198. Crook, T. & J. Eliot, *Parental death during childhood and adult depression: a critical review of the literature*. *Psychol Bull*, 1980. **87**(2): p. 252-9.
199. Lara, M.E. & D.N. Klein, *Psychosocial processes underlying the maintenance and persistence of depression: implications for understanding chronic depression*. *Clin Psychol Rev*, 1999. **19**(5): p. 553-70.
200. Siegrist, J., *Chronic psychosocial stress at work and risk of depression: evidence from prospective studies*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008. **258**(Suppl 5): p. 115-9.
201. Kristeva, J., *Schwarze Sonne. Depression und Melancholie*. 2007, Frankfurt: Brandes und Apsel.
202. Green, A., *Die tote Mutter*. *Psyche*, 1993. **47**(3): p. 205-40.
203. Reck, C., M. Backenstrass & C. Mundt, *Depression und interaktive Affektregulation*, in *Therapie der affektiven Störungen*, H. Böker & D. Hell, Editors. 2002, Schattauer: Stuttgart. p. 45-54.
204. Tronick, E.Z. & M.K. Weinberg, *Depressed mothers and infants: Failure to form dyadic states of consciousness*. 1997, Guilford Pr.: New York.
205. Lewinsohn, P.M., *A behavioral approach to depression*, in *Innovative treatment methods of psychopathology*, R.J. Friedman & M.M. Katz, Editors. 1974, Wiley: New York. p. 88-102.
206. Lewinsohn, P.M., M.A. Youngren & S.J. Grosscup, *Reinforcement and depression*, in *The psychobiology of the depressive disorders*, R.A. Depue, Editor. 1979, Academ Pr.: New York.
207. Paykel, E.S. & Z. Cooper, *Life events and social stress*, in *Handbook of affective disorders*, E.S. Paykel, Editor. 1992, Churchill Livingstone: Edinburgh.
208. Brakemeier, E.L., C. Normann & M. Berger, *Äthiopathologische Modelle der Depression: Neurobiologische und psychosoziale Faktoren*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2008. **51**(4): p. 379-91.
209. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2003. **289**(23): p. 3095-3105.
210. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - 5th edition (DSM-5)*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association,.
211. Keller, M.B., et al., *Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance*. *JAMA*, 1984. **252**(6): p. 788-92.
212. Keller, M.B., et al., *Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects*. *Archives of General Psychiatry*, 1992. **49**(10): p. 809-16.

213. Keller, M.B., *The long-term treatment of depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 1999. **60**(SUPPL. 17): p. 41-45.
214. Spijker, J., et al., *Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. The British Journal of Psychiatry, 2002. **181**(3): p. 208-213.
215. Angst, J., *Course of mood disorders: a challenge to psychopharmacology*. Clin Neuropharmacol, 1992. **15**(Suppl 1): p. Pt A:444A-5A.
216. Eaton, W.W., et al., *Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(5): p. 513-20.
217. Boland, R.J. & M.B. Keller, *Course and outcome of depression*, in *Handbook of depression*, I.H. Gotlib & C.L. Hammen, Editors. 2002, Guilford Press: New York. p. 43-60.
218. Thornicroft, G. & N. Sartorius, *The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders*. Psychol Med, 1993. **23**(4): p. 1023-32.
219. Kupfer, D., *Long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry, 1991. **52** (Suppl): p. 28-34.
220. Olfson, M., et al., *Prevalence of anxiety, depression, and substance use disorders in an urban general medicine practice*. Archives of Family Medicine, 2000. **9**(9): p. 876-83.
221. Angst, J., *The course of affective disorders*. Psychopathology, 1986. **19**(Suppl 2): p. 47-52.
222. Meyer, T.D. & M. Hautzinger, *Manisch-depressive Störungen: Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. 2004, Weinheim: Beltz.
223. Belsher, G. & C.G. Costello, *Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review*. Psychological Bulletin, 1988. **104**(1): p. 84-96.
224. Hautzinger, M. & R. Jong-Meyer, *Zwei Multizenter-Studien zur Wirksamkeit von Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und deren Kombination bei depressiven Patienten: Einführung, Rahmenbedingungen und Aufgabenstellung*. Zeitschrift für Klinische Psychologie, 1996. **25**(2): p. 83-92.
225. Hollon, S.D., et al., *Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Singly and in combination*. Archives of General Psychiatry, 1992. **49**(10): p. 774-781.
226. American Psychiatric Association, *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*, in *Practice guidelines for the treatment of people with psychiatric disorders*, A.P. Association, Editor. 2000, American Psychiatric Association.: Washington. p. 413-96.
227. Canadian Psychiatric Association, *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders*. Canadian Journal of Psychiatry, 2001. **46**(Suppl 1): p. 5S-90S.
228. Ballenger, J.C., *Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 22): p. 29-34.
229. Judd, L.L., et al., *Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse*. J Affect Disord, 1998. **50**(2-3): p. 97-108.
230. Keller, M.B., *Dysthymia in clinical practice: course, outcome and impact on the community*. Acta Psychiatr Scand, 1994. **383**(Suppl): p. 24-34.
231. Gaebel, W. & P. Falkai, *Praxisleitlinien in der Psychiatrie: Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen*. 2000, Darmstadt: Steinkopff.
232. Keitner, G.I., et al., *Recovery and major depression: factors associated with twelve-month outcome*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(1): p. 93-9.
233. Giles, D.E., et al., *Clinical predictors of recurrence in depression*. Am J Psychiatry, 1989. **146**(6): p. 764-7.
234. Mueller, T.I., et al., *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(7): p. 1000-6.
235. Mitchell, A.J. & H. Subramaniam, *Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(9): p. 1588-601.
236. Berlim, M.T., M.P. Fleck & G. Turecki, *Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview*. Ann Med, 2008. **40**(2): p. 149-59.
237. Nakao, M. & E. Yano, *Prediction of major depression in Japanese adults: somatic manifestation of depression in annual health examinations*. J Affect Disord, 2006. **90**(1): p. 29-35.

238. Posternak, M.A., et al., *The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy*. J Nerv Ment Dis, 2006. **194**(5): p. 324-9.
239. Hegeman, J.M., et al., *Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2012. **200**(4): p. 275-81.
240. DGBS e.V. und DGPPN e.V., *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0*. Mai 2012.
241. American Psychiatric Association, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-5®: Deutsche Ausgabe herausgegeben von ed. P. Falkai, et al.* 2014, Göttingen: Hogrefe.
242. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Umfangreiches ergänzendes Material und Quellen www.dsm5.org*. 2013, Arlington: American Psychiatric Association.
243. Steglitz, R.-D. & H.J. Freyberger, *DSM-5 und ICD-10: Was kommt auf uns zu?* Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie, 2013. **63**: p. 207.
244. Jacobi, F., W. Maier & A. Heinz, *Hilfestellung zur Indikation*. Deutsches Ärzteblatt, 2013. **110**(49): p. 2364-2368.
245. Härter, M., I. Bermejo & W. Niebling, *Praxismanual Depression – Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*. 2007, Köln: Deutscher Ärzteverlag.
246. National Collaborating Centre for Mental Health, *Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23*. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213>, 2004 [cited: 2006 May 22].
247. Whooley, M.A., et al., *Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many*. J Gen Intern Med, 1997. **12**(7): p. 439-45.
248. Rudolf, S., et al., *Diagnostik depressiver Störungen in Praxis und klinischem Alltag*. Dtsch Arztebl, 2006. **103**(25): p. A-1754-62.
249. World Health Organization (WHO), *Wellbeing measures in primary health care: the DepCare Project*. 1998, Copenhagen: WHO.
250. Löwe, B., et al., *PHQ-D - Gesundheitsfragebogen für Patienten*. 2001, Karlsruhe: Pfizer.
251. Spitzer, R.L., K. Kroenke & J.B. Williams, *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. JAMA, 1999. **282**(18): p. 1737-44.
252. Hautzinger, M. & M. Bailer, *Die Allgemeine Depressionsskala*. 2005, Weinheim: Beltz.
253. Gensichen, J., et al., *Signalsituationen für den Beginn einer strukturierten Depressionsdiagnostik in der Allgemeinarztpraxis - Eine praxis-kritische Einschätzung internationaler Leitlinien*. Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2005. **99**(1): p. 57-63.
254. Gilbody, S., A.O. House & T.A. Sheldon, *Screening and case finding instruments for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD002792.
255. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N.D., *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. 2006. (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 1), Darmstadt: Steinkopff.
256. Müller-Spahn, F., *Depressionen im höheren Lebensalter*, in *Diagnostik und Therapie psychischer Störungen*, W. Gaebel & F. Müller-Spahn, Editors. 2002, Kohlhammer: Stuttgart. p. 448-63.
257. Pies, R., *Clinical Manual of Psychiatric Diagnosis and Treatment*. 1994, Washington: American Psychiatric Pr.
258. Wittchen, H.U. & G. Semler, *Composite International Diagnostic Interview (CIDI, Version 1.0)*. 1990, Weinheim: Beltz.
259. Wittchen, H.U. & H. Pfister, *DIA-X Interviews: Manual für Screening, Verfahren und Interview, Interviewheft Längsschnittuntersuchung (DIA-X lifetime); Ergänzungsheft (DIA-X), Interviewheft Querschnittuntersuchung (DIA-X 12 Monate); PC-Programm zur Durchführung des Interviews (Längs- und Querschnittuntersuchung); Auswertungsprogramm*. 1997, Frankfurt: Swets und Zeitlinger.
260. Kasper, S. & H.J. Möller, *Depression: Diagnose und Pharmakotherapie*. 1997, Stuttgart: Thieme.
261. Möller, H.J., *Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders*. Acta Psychiatr Scand, 2003. **Suppl**(418): p. 73-80.
262. Wolfersdorf, M. & B. Mäulen, *Suizidprävention bei psychisch Kranken*, in *Therapie bei Suizidgefährdung*, H. Wedler, M. Wolfersdorf & R. Welz, Editors. 1992, Röderer: Regensburg. p. 175-97.

263. Kocalevent, R.D. & U. Hegerl, *Depression und Suizidalität*. Public Health Forum, 2010. **18**(1): p. 13.e1-e3.
264. RKI - Robert Koch-Institut, *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, ed. Robert Koch-Institut. 2006, Berlin: Robert Koch-Institut.
265. Hiller, W., M. Zaudig & W. Mombour, *IDCL - internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10 und DSM-IV : manual*. 1995, Bern: Huber.
266. Bartling, G., L. Echelmeyer & M. Engberding, *Problemanalyse im therapeutischen Prozess: Leitfaden für die Praxis*. 1998, Stuttgart: Kohlmeier.
267. Schulte, D., *Therapieplanung*. 1996, Göttingen: Hogrefe.
268. Kennedy, S.H., *Treating Depression Effectively - Applying Clinical Guidelines*. 2004, Cambridge: Dunitz.
269. Ahrens, B., et al., *Behandlung affektiver Erkrankungen*, in *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*, H.J. Möller, Editor. 2000, Thieme: Stuttgart. p. 300-482.
270. Hautzinger, M. & T.D. Meyer, *Diagnostik affektiver Störungen*. 2002, Göttingen: Hogrefe.
271. Beck, A.T., R.A. Steer & G.K. Brown, *Beck Depression Inventory. Manual*. 2 ed. 1996, San Antonio: Psychological Corp.
272. Hautzinger, M., F. Keller & C. Kühner, *BDI-II-Depressionsinventar*. 2 ed. 2006, Frankfurt: Harcourt Test Serv.
273. Herrmann-Lingen, C., U. Buss & R.P. Snaith, *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). Manual*. 1993, Berlin: Huber.
274. Sheikh, J.I. & J.A. Yesavage, *Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version*. Clin Gerontologist, 1986. **5**(1-2): p. 165-73.
275. Fischer, G.C., *Ambulantes geriatrischergerontologisches Screening in der Primärversorgung*. 1988, Hannover: Norddeutscher Forschungsverbund Public Health.
276. Kühner, C., *Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV (FDD-DSM-IV)*. 1997, Göttingen: Hogrefe.
277. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
278. Bech, P. & O.J. Rafaelsen, *The melancholia scale development, consistency, validity and utility*, in *Assessment of depression*, N. Satorius & T.A. Ban, Editors. 1986, Springer: Berlin.
279. Stieglitz, R.D., et al., *Stationäre Behandlung depressiver Patienten. Konzeptuelle Überlegungen und Ergebnisse eines Pilotprojekts zur Qualitätssicherung in Baden-Württemberg*. Nervenarzt, 1998. **69**(1): p. 59-65.
280. Montgomery, S.A. & M. Asberg, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry, 1979. **134**: p. 382-9.
281. Neumann, N. & R. Schulte, *Montgomery-Asperg-Depressions-Rating-Skala zur psychometrischen Beurteilung depressiver Syndrome. Deutsche Fassung*. 1989, Erlangen: Perimed-Fachbuch.
282. Watzke, B., et al., *Gestuftes Vorgehen (Stepped-Care) bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen. Bericht über das Gesundheitsnetz Depression im psychenet - Hamburger Netz psychische Gesundheit*. Verhaltenstherapie & psychosoziale Praxis, 2014. **46**(2): p. 455-458.
283. Härter, M., et al., *Collaborative und Stepped Care bei depressiven Erkrankungen*. Bundesgesundheitsbl, 2015. DOI 10.1007/s00103-015-2124-7.
284. Gensichen, J., et al., *Cost-effectiveness of depression case management in small practices*. Br J Psychiatry, 2013. **202**: p. 441-6.
285. Ferrier, I.N., *Treatment of major depression: is improvement enough?* J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 6): p. 10-4.
286. Keller, M.B., *Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond*. JAMA, 2003. **289**(23): p. 3152-60.
287. Lecrubier, Y., *How do you define remission?* Acta Psychiatr Scand, 2002. **Suppl**(415): p. 7-11.
288. Nierenberg, A.A. & E.C. Wright, *Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 22): p. 7-11.
289. Paykel, E.S., *Achieving gains beyond response*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2002(415): p. 12-7.

290. Rudolph, R.L., *Goal of antidepressant therapy: response or remission and recovery?* J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 6): p. 3-4.
291. Thase, M., *Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery.* J Clin Psychiatry, 1999. **60**: p. 15-19.
292. Thase, M.E., *Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(Suppl 2): p. 3-7.
293. Thase, M.E., *Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(Suppl 13): p. 18-25.
294. Zimmerman, M., et al., *How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective.* Am J Psychiatry, 2006. **163**(1): p. 148-50.
295. Department of Veterans Affairs (VA), *VHA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. Version 2.0.* 2000. **Available from:** http://www.oqp.med.va.gov/cpg/MDD/MDD_GOL.htm.
296. Crismon, M., et al., *The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder.* J Clin Psychiatry, 1999. **60**: p. 142-156.
297. Geddes, J.R., et al., *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review.* Lancet, 2003. **361**(9358): p. 653-61.
298. Viguera, A.C., R.J. Baldessarini & J. Friedberg, *Discontinuing antidepressant treatment in major depression.* Harv Rev Psychiatry, 1998. **5**(6): p. 293-306.
299. Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin (DGPM), et al., *Psychotherapie der Depression.* 2002 [cited: 2007 Okt 17]. **Available from:** <http://www.uniduesseldorf.de/www/awmf/ll-na/051-023.htm>.
300. Nierenberg, A.A., T.J. Petersen & J.E. Alpert, *Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(Suppl 15): p. 13-7.
301. Petersen, T.J., *Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy.* J Psychopharmacol, 2006. **20**(3 Suppl): p. 19-28.
302. Frank, E., et al., *Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression.* Archives of General Psychiatry, 1990. **47**(12): p. 1093-1099.
303. Fava, G.A., et al., *Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression.* American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(10): p. 1872-1876.
304. Jacob, G. & J. Bengel, *Das Konstrukt Patientenzufriedenheit: Eine kritische Bestandsaufnahme.* Z Klin Psych Psychother, 2000. **48**: p. 280-301.
305. O'Connor, L.E., et al., *Guilt, fear, submission, and empathy in depression.* J Affect Disord, 2002. **71**(1-3): p. 19-27.
306. Wolfersdorf, M., *Krankheit Depression. Erkennen, verstehen und behandeln.* 2002, Bonn: Psychiatrie-Verl.
307. Liebherz, S., et al., *Entscheidungshilfe Depressionen.* <http://entscheidungshilfen.psychenet.de/depression/was-ist-eine-depression.html>, 2014. **access date: 01.12.2014.**
308. Liebherz, S., et al., *Faktencheck Depression. Nutzen und Risiken der Therapien.* <https://depression.faktencheck-gesundheit.de/tipps-fuer-betroffene/nutzen-und-risiken-der-therapien/>, 2014. **Access date: 01.12.2014.**
309. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Gesundheitsinformation. Depression.* <https://www.gesundheitsinformation.de/depression.2125.de.html>, 2013. **Access date: 01.12.2014.**
310. Tlach, L., et al., *Information and decision-making needs among people with mental disorders: a systematic review of the literature.* Health Expect, 2014. **21**(10): p. 12251.
311. Trenckmann, U. & B. Bandelow, *Empfehlungen zur Patienteninformation Psychiatrie und Psychotherapie.* CD. 2002, Darmstadt: Steinkopff.
312. Loh, A., et al., *Informations- und Partizipationsinteressen depressiver Patienten bei der medizinischen Entscheidungsfindung in der hausärztlichen Versorgung.* Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2004. **98**(2): p. 101-7.

313. Stacey, D., et al., *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012: p. 5, Retrieved July 01, 2013, from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001431.pub4/abstract>.
314. Stacey, D., et al., *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **28**(1).
315. Stacey, D., et al., *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **28**(1): p. CD001431.
316. Luderer, H.J., *Rechtsfragen*, in *Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen*, J. Bäuml & G. Pitschel-Walz, Editors. 2003, Schattauer: München. p. 269-86.
317. Elwyn, G., A. Edwards & N. Britten, *What information do patients need about medicines? "Doing prescribing": how doctors can be more effective*. BMJ, 2003. **327**(7419): p. 864-7.
318. Loh, A., et al., *Entwicklung und Evaluation eines Fortbildungsprogramms zur Partizipativen Entscheidungsfindung für die hausärztliche Versorgung depressiver Patienten*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2004. **47**(10): p. 977-984.
319. Elwyn, G., et al., *Measuring the involvement of patients in shared decision-making: a systematic review of instruments*. Patient Educ Couns, 2001. **43**(1): p. 5-22.
320. Härter, M., A. Loh & C. Spies, *Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen*. 2005, Köln: Dt. Ärzte-Verl.
321. Loh, A., et al., *Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen - Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**: p. A-1483-88.
322. Loh, A., et al., *The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression*. Patient Educ Couns, 2007. **65**(1): p. 69-78.
323. Shay, L.A. & J.E. Lafata, *Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes*. Med Decis Making, 2015. **35**(1): p. 114-31.
324. Goldman, C.R. & F.L. Quinn, *Effects of a patient education program in the treatment of schizophrenia*. Hosp Community Psychiatry, 1988. **39**(3): p. 282-6.
325. Bäuml, J. & G. Pitschel-Walz, *Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen*. 2003, München: Schattauer.
326. Kronmüller, K.T., et al., *Inanspruchnahme eines psychoedukativen Gruppenangebotes für Angehörige von Patienten mit affektiven Störungen*. Nervenarzt, 2006. **77**(3): p. 318-26.
327. Kronmüller, K.T., M. Karr & M. Backenstrass, *Familienorientierte Behandlung der Depression - das Heidelberger Stufenkonzept*, in *Psychologie am Puls der Zeit*, Deutsche Psychologen Akademie, Editor. 2001, Dt. Psychologen-Verl.: Bonn. p. 284-7.
328. Mahnkopf, A. & E. Rahn, *Angehörigenarbeit in der Depressionsbehandlung*, in *Depressionsstationen - stationäre Depressionsbehandlung*, M. Wolfersdorf, Editor. 1997, Springer: Berlin. p. 35-46.
329. Schaub, A., *Angehörigenarbeit und psychoedukative Patientengruppen in der Therapie affektiver Störungen*, in *Therapie psychischer Erkrankungen*, H.J. Möller, Editor. 2000, Thieme: Stuttgart. p. 462-73.
330. Schramm, E., *Interpersonelle Psychotherapie*. 2003, Stuttgart: Schattauer.
331. Dietrich, G., P. Wagner & P. Bräunig, *Psychoedukation in der Behandlung bipolarer affektiver Erkrankungen*. Psychoneuro, 2003. **29**: p. 403-8.
332. Lam, D.H., et al., *A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(2): p. 145-52.
333. Rouget, B.W. & J.M. Aubry, *Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature*. J Affect Disord, 2007. **98**(1-2): p. 11-27.
334. Bernhard, B., et al., *Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives*. Eur Psychiatry, 2006. **21**(2): p. 81-6.
335. Colom, F., et al., *A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(4): p. 402-7.
336. Colom, F. & D. Lam, *Psychoeducation: improving outcomes in bipolar disorder*. Eur Psychiatry, 2005. **20**(5-6): p. 359-64.

337. Anderson, C.M., et al., *A comparative study of the impact of education vs. process groups for families of patients with affective disorders*. Fam Process, 1986. **25**(2): p. 185-205.
338. Glick, I.D., et al., *Effectiveness in psychiatric care. III: Psychoeducation and outcome for patients with major affective disorder and their families*. Br J Psychiatry, 1994. **164**(1): p. 104-6.
339. Jacob, M., et al., *A psychoeducational workshop for depressed patients, family, and friends: description and evaluation*. Hosp Community Psychiatry, 1987. **38**(9): p. 968-72.
340. Dowrick, C., et al., *Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: multicentre randomised controlled trial. Outcomes of Depression International Network (ODIN) Group*. Br J Psychiatry, 2000. **321**(7274): p. 1450-4.
341. Swan, J., et al., *"Coping with depression": an open study of the efficacy of a group psychoeducational intervention in chronic, treatment-refractory depression*. J Affect Disord, 2004. **82**(1): p. 125-9.
342. Vieweg, T. & W. Trabert, *Psychoedukation in der Depressionsbehandlung. Ein psychoedukatives Gruppenprogramm im Rahmen stationärer Psychotherapie*. Verhaltensther Verhaltensmed, 2002. **23**: p. 479-97.
343. Harter, C., J. Kick & M. Rave-Schwank, *Psychoedukative Gruppen für depressive Patienten und ihre Angehörigen*. Psychiatr Prax, 2002. **29**(3): p. 160-63.
344. Heru, A.M., C.E. Ryan & H. Madrid, *Psychoeducation for caregivers of patients with chronic mood disorders*. Bull Menninger Clin, 2005. **69**(4): p. 331-40.
345. Sanford, M., et al., *A pilot study of adjunctive family psychoeducation in adolescent major depression: feasibility and treatment effect*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(4): p. 386-495.
346. Keller, F. & B. Schuler, *Angehörigengruppen in der stationären Depressionsbehandlung - Ergebnisse und Erfahrungen mit einem personenzentrierten Ansatz*. Psychiatr Prax, 2002. **29**(3): p. 130-5.
347. Srinivasan, J., N.L. Cohen & S.V. Parikh, *Patient attitudes regarding causes of depression: implications for psychoeducation*. Can J Psychiatry, 2003. **48**(7): p. 493-5.
348. Tursi, M.F., et al., *Effectiveness of psychoeducation for depression: a systematic review*. Aust N Z J Psychiatry, 2013. **47**(11): p. 1019-31.
349. Bermejo, I., et al., *Barrieren und Unterstützungsbedarf in der hausärztlichen Versorgung depressiver Patienten*. Z Arztl Fortbild Qualitätssich, 2002. **96**(9): p. 605-13.
350. Höfler, M. & H.U. Wittchen, *Why do primary care doctors diagnose depression when diagnostic criteria are not met?* Int J Psychiatric Res, 2000. **9**(3): p. 110-20.
351. Radisch, J., et al., *Eine literatur- und expertengestützte Analyse der Versorgungspraxis von depressiv erkrankten Menschen in Deutschland*. Psychiatrische Praxis, 2013. **40**: p. 252-258.
352. Schneider, F., et al., *Insufficient depression treatment in outpatient settings*. Ger Med Sci, 2004. **26**(2).
353. Matzat, J., *Selbsthilfegruppen für psychisch Kranke - Ergebnisse einer Umfrage bei Selbsthilfe-Kontaktstellen*, in *Selbsthilfegruppenjahrbuch 2004*, Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen, Editor. 2004, Focus Verl.: Gießen. p. 153-60.
354. Wittchen, H.U., et al., *Häufigkeit und Erkennensrate von Depressionen in der hausärztlichen Praxis*. Fortschritte der Medizin, 2000. **118**(Sonderheft 1): p. 22-30.
355. Sekera, E., H. Archinard & H. Stalder, *Depression. Strategien für die ambulante Medizin*. Prim Care, 2004. **4**: p. 314-8.
356. Gerste, B. & C. Roick, *Prävalenz und Inzidenz sowie Versorgung depressiver Erkrankungen in Deutschland*. Versorgungs-Report 2013/2014. Schwerpunkt Depression, ed. J. Klauber, et al. 2014, Stuttgart: Schattauer.
357. Wittchen, H., et al., *Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen"*. Fortschr Med, 2000. **Sonderheft I**: p. 4-9.
358. Gilbody, S., et al., *Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review*. JAMA, 2003. **289**(23): p. 3145-51.
359. Bundesärztekammer, *Curriculum Psychosomatische Grundversorgung - Basisdiagnostik und Basisversorgung bei Patienten mit psychischen und psychosomatischen Störungen einschließlich Aspekte der Qualitätssicherung*. Deutsche Bibliothek, 2001. **15**.
360. Knowles, S.E., et al., *Qualitative meta-synthesis of user experience of computerised therapy for depression and anxiety*. PLoS One, 2014. **9**(1).

361. Huibers, M.J., et al., *Psychosocial interventions by general practitioners*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **18**(3).
362. Mynors-Wallis, L.M., et al., *Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care*. Bmj, 1995. **310**(6977): p. 441-5.
363. Linde, K., et al., *Effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and meta-analysis*. Ann Fam Med, 2015. **13**(1): p. 56-68.
364. Gerlach, I., K. Brenk-Franz & J. Gensichen, *Qualifizierung von MFA für delegierbare Tätigkeiten in der häuslichen Umgebung von allgemeinärztlichen Patienten*. Z Allg Med, 2011. **87**(6): p. 280-6.
365. Sikorski, C., et al., *Does GP training in depression care affect patient outcome? - A systematic review and meta-analysis*. BMC Health Serv Res, 2012. **12**(10): p. 1472-6963.
366. Wernher, I., et al., *Collaborative treatment of late-life depression in primary care (GermanIMPACT): study protocol of a cluster-randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**(351): p. 1745-6215.
367. Arroll, B., et al., *Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis*. Ann Fam Med, 2005. **3**(5): p. 449-56.
368. Schneider, F., et al., *Adherence to guidelines for treatment of depression in in-patients*. British Journal of Psychiatry, 2005. **187**: p. 462-9.
369. Bower, P. & L. Gask, *The changing nature of consultation-liaison in primary care: bridging the gap between research and practice*. Gen Hosp Psychiatry, 2002. **24**(2): p. 63-70.
370. Richards, D.A., et al., *Collaborative care for depression in UK primary care: a randomized controlled trial*. Psychol Med, 2008. **38**(2): p. 279-87.
371. Katon, W.J. & M. Seelig, *Population-based care of depression: team care approaches to improving outcomes*. J Occup Environ Med, 2008. **50**(4): p. 459-67.
372. Fritze, J. & M. Schmauß, *Psychiatrische Versorgung in Deutschland. Personalprobleme?* Nervenarzt, 2001. **72**: p. 824-7.
373. Angermeyer, M.C. & H. Matschinger, *Have there been any changes in the public's attitudes towards psychiatric treatment? Results from representative population surveys in Germany in the years 1990 and 2001*. Acta Psychiatr Scand, 2005. **111**(1): p. 68-73.
374. Gemeinsamer Bundesausschuss, <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/24/#tab/beschluesse/details/2158/listContext/beschluesse>. 2015.
375. Watzke, B., et al., *Leitlinienentwicklung bei der Behandlung von Patienten mit psychischen Störungen, in Psychosoziale Versorgung in der Medizin*, S. Pawils & U. Koch, Editors. 2006, Schattauer: Stuttgart. p. 85-99.
376. Statistisches Bundesamt, *Grunddaten der Krankenhäuser - Fachserie 12 Reihe 6.1.1 - 2013*. 2013.
377. Wolfersdorf, M., *Depressionsstationen Stand 2002 - eine Standortbestimmung*. Krankenhauspsych, 2003. **14**: p. 44-8.
378. Wolfersdorf, M. & B. Lehle, *Depressionsstationen - Struktur- und Prozessqualität Stand 1998*. Psychiatr Prax, 2003. **30**(Suppl 2): p. 140-2.
379. Wolfersdorf, M. & B. Müller, *Zur Situation der stationären Depressionsbehandlung in Deutschland*. Psychiatr Prax, 2007. **34**(Suppl 3): p. S277-S280.
380. Schramm, E., et al., *An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: Acute and long-term results*. American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(5): p. 768-777.
381. Liebherz, S. & S. Rabung, *Wirksamkeit psychotherapeutischer Krankenhausbehandlung im deutschsprachigen Raum: Eine Meta-Analyse*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2013. **63**(9-10): p. 355-64.
382. Tritt, K., et al., *Patienten in stationärer psychosomatischer Krankenhausbehandlung: Patientencharakteristika und Behandlungsergebnisse anhand der Psy-Bado-PTM*. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie, 2003. **8**(1): p. 244-251.
383. Franz, M., et al., *Effekte stationärer psychoanalytisch orientierter Psychotherapie*. Z Psychosom Med Psychother, 2000. **46**(3): p. 242-58.

384. Liebherz, S. & S. Rabung, *Do patients' symptoms and interpersonal problems improve in psychotherapeutic hospital treatment in Germany? A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(8).
385. Schulz, H., T. Harfst & M. Härter, *Psychotherapeutische Versorgung bei Menschen mit körperlichen Erkrankungen*. Psychosomatik und Verhaltensmedizin, ed. W. Rief & P. Henningsen. 2015, Stuttgart: Schattauer.
386. Steffanowski, A., et al., *Meta-Analyse der Effekte stationärer psychosomatischer Rehabilitation - MESTA-Studie*. 2007, Bern: Huber.
387. Härter, M., et al., *Rahmenkonzept: Integrierte Versorgung Depression*. 2004 [cited: 2006 Nov 08]. Available from: http://www.klinische-psychologie-psychotherapie.de/dateien/IV_Rahmenkonzept-Dezember2004-PPT.pdf.
388. Büscher, C., et al., *KLAR - die Kriterienliste AKUT-REHA. Indikationskriterien für die differenzielle Zuweisung zur Rehabilitation und zur Krankenhausbehandlung für die Psychosomatik*, in *Gesund älter werden - mit Prävention und Rehabilitation*. 16. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom 26. bis 28. März 2007 in Berlin. DRV-Schrift Band 72, DRV Bund, Editor. 2006: Berlin. p. 535-6.
389. Härter, M., et al., *Analyse und Bewertung aktueller Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung depressiver Störungen*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2001. **69**(9): p. 390-401.
390. Heerklotz, B., *Standard, Richtlinie, Leitlinie, Empfehlung*, in *Qualitätsmanagement in der Medizin*, O. Scheibe, Editor. 1997, ecomed: Landsberg. p. 1-3.
391. Helou, A., et al., *Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. Konsens zwischen Wissenschaft, Selbstverwaltung und Praxis*. Z Arztl Fortbild Qualitätssich, 2000. **94**(5): p. 330-9.
392. Klesse, C., et al., *Behandlung psychischer Störungen bei koronarer Herzkrankheit*, in *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*, M. Härter, H. Baumeister & J. Bengel, Editors. 2007, Springer: Berlin. p. 97-110.
393. Scogin, F.R., A. Hanson & D. Welsh, *Self-administered treatment in stepped-care models of depression treatment*. J Clin Psychol, 2003. **59**(3): p. 341-9.
394. Bower, P. & S. Gilbody, *Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency. Narrative literature review*. Br J Psychiatry, 2005. **186**: p. 11-7.
395. Simon, G.E., et al., *Cost-effectiveness of a collaborative care program for primary care patients with persistent depression*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(10): p. 1638-44.
396. Härter, M., et al., *Collaborative und Stepped Care bei depressiven Erkrankungen: Entwicklung eines Modellprojektes im Hamburger Netz psychische Gesundheit (psychenet.de)*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 2015. **epub ahead of print**.
397. van Straten, A., et al., *Stepped care vs. matched care for mood and anxiety disorders: a randomized trial in routine practice*. Acta Psychiatr Scand, 2006. **113**(6): p. 468-76.
398. Richards, D.A., et al., *Delivering stepped care: an analysis of implementation in routine practice*. Implement Sci, 2012. **7**(3): p. 1748-5908.
399. Katon, W., et al., *Population-based care of depression: effective disease management strategies to decrease prevalence*. Gen Hosp Psychiatry, 1997. **19**(3): p. 169-78.
400. Von Korff, M., et al., *Treatment costs, cost offset, and cost-effectiveness of collaborative management of depression*. Psychosom Med, 1998. **60**(2): p. 143-9.
401. Katon, W., et al., *Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care*. JAMA, 1995. **273**(13): p. 1026-31.
402. Katon, W., et al., *A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care*. Arch Gen Psychiatry, 1996 **53**: p. 924 - 932.
403. Katon, W., et al., *Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(12): p. 1109-15.
404. van't Veer-Tazelaar, P.J., et al., *Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life: a randomized controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(3): p. 297-304.
405. Bruce, M.L., et al., *Clinical effectiveness of integrating depression care management into medicare home health: the Depression CAREPATH Randomized trial*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(1): p. 55-64.
406. Nieuwenhuijsen, K., et al., *Interventions to improve return to work in depressed people*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **3**(12).

407. Thota, A.B., et al., *Collaborative care to improve the management of depressive disorders: a community guide systematic review and meta-analysis*. Am J Prev Med, 2012. **42**(5): p. 525-38.
408. van Steenbergen-Weijnenburg, K.M., et al., *Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of major depressive disorder in primary care. A systematic review*. BMC Health Serv Res, 2010. **10**(19): p. 1472-6963.
409. Heddaeus, D., et al., *psychenet - Hamburger Netz psychische Gesundheit: Evaluation des Gesundheitsnetzes Depression aus Sicht der teilnehmenden Hausärzte, Psychotherapeuten und Psychiater*. Psych Praxis, 2015. **S1**: p. 54-59.
410. Härter, M. & M. Berger, *Integrierte Versorgung Depression - Eine gut abgestimmte Behandlung stabilisiert den Erfolg*. INFO Neurol Psychiat, 2006. **8**(Sonderheft 1): p. 42-5.
411. Kirchner, T., et al., *Integrierte Versorgung Depression Aachen*. Nervenarzt, 2006. **77**(11): p. 1399-403.
412. Osgood-Hynes, D.J., et al., *Self-administered psychotherapy for depression using a telephone-accessed computer system plus booklets: an open U.S.-U.K. study*. J Clin Psychiatry, 1998. **59**(7): p. 358-65.
413. Christensen, H., K.M. Griffiths & A. Korten, *Web-based cognitive behavior therapy: analysis of site usage and changes in depression and anxiety scores*. J Med Internet Res, 2002. **4**(1).
414. Proudfoot, J., et al., *Clinical efficacy of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial*. Br J Psychiatry, 2004. **185**: p. 46-54.
415. Bundesärztekammer. (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte (Stand: 2011). 2011 [cited 2013 03.05.]; http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBO_08_20111.pdf.
416. Bundespsychotherapeutenkammer. *Muster-Berufsordnung für die Psychologischen Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeutinnen und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten*. 2007 [cited 2013 03.05.]; http://www.bptk.de/fileadmin/user_upload/Recht/Satzungen_und_Ordnungen/Musterberufsordnung_der_BPtK_20071110.pdf.
417. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. 2010, Leicester: British Psychological Society.
418. Brown, R.A. & P.M. Lewinsohn, *A psychoeducational approach to the treatment of depression: comparison of group, individual, and minimal contact procedures*. J Consult Clin Psychol, 1984. **52**(5): p. 774-83.
419. Lovell, K., et al., *Developing guided self-help for depression using the Medical Research Council complex interventions framework: a description of the modelling phase and results of an exploratory randomised controlled trial*. BMC Psychiatry, 2008. **8**(91): p. 8-91.
420. Bower, P., et al., *Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data*. BMJ, 2013. **26**(346).
421. Cuijpers, P., et al., *Self-guided psychological treatment for depressive symptoms: a meta-analysis*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. 21.
422. Houle, J., et al., *Depression self-management support: a systematic review*. Patient Educ Couns, 2013. **91**(3): p. 271-9.
423. Selmi, P.M., et al., *Computer-administered cognitive-behavioral therapy for depression*. Am J Psychiatry, 1990. **147**(1): p. 51-6.
424. Andersson, G. & P. Cuijpers, *Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: a meta-analysis*. Cogn Behav Ther, 2009. **38**(4): p. 196-205.
425. So, M., et al., *Is computerised CBT really helpful for adult depression?-A meta-analytic re-evaluation of CCBT for adult depression in terms of clinical implementation and methodological validity*. BMC Psychiatry, 2013. **13**(113): p. 13-113.
426. Arnberg, F.K., et al., *Internet-delivered psychological treatments for mood and anxiety disorders: a systematic review of their efficacy, safety, and cost-effectiveness*. PLoS One, 2014. **9**(5).
427. Griffiths, K.M., L. Farrer & H. Christensen, *The efficacy of internet interventions for depression and anxiety disorders: a review of randomised controlled trials*. Med J Aust, 2010. **192**(11 Suppl): p. S4-11.
428. Moritz, S., et al., *A randomized controlled trial of internet-based therapy in depression*. Behav Res Ther, 2012. **50**(7-8): p. 513-21.
429. Meyer, B., et al., *Effectiveness of a novel integrative online treatment for depression (Deprexis): randomized controlled trial*. J Med Internet Res, 2009. **11**(2).

430. Berger, T., et al., *Internet-based treatment of depression: a randomized controlled trial comparing guided with unguided self-help*. Cogn Behav Ther, 2011. **40**(4): p. 251-66.
431. Meyer, B., et al., *Effects of an Internet intervention (Deprexis) on severe depression symptoms: Randomized controlled trial*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.invent.2014.12.003>, 2015.
432. Montgomery, S.A., A. Roberts & A.G. Patel, *Placebo-controlled efficacy of antidepressants in continuation treatment*. Int Clin Psychopharmacol, 1994. **9**(Suppl 1): p. 49-53.
433. Collegium Internationale Psychiatricum Academicum (CIPA) & G. Weyer, *Internationale Scalen für Psychiatrie*. 2005, Göttingen: Beltz.
434. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression*. 2002 [cited: 2007 Okt 19]. **Available from:** <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp051897en.pdf>.
435. Walsh, B.T., et al., *Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing*. JAMA, 2002. **287**(14): p. 1840-7.
436. Oeljeschläger, B.-. & B. Müller-Oerlinghausen, *Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie*. Dtsch Arztebl, 2004. **101**(19): p. A-1337-40.
437. Stolk, P., et al., *Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials*. Ann Pharmacother, 2003. **37**(12): p. 1891-9.
438. Kirsch, I., et al., *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. PLoS Med, 2008. **5**(2): p. e45.
439. Khan, A., et al., *Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database*. J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(1): p. 40-5.
440. Elkin, I., et al., *National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments*. Archives of General Psychiatry, 1989. **46**(11): p. 971-82; discussion 983.
441. Turner, E.H., et al., *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. N Engl J Med, 2008. **358**(3): p. 252-60.
442. Kokras, N., C. Dalla & Z. Papadopoulou-Daifoti, *Sex differences in pharmacokinetics of antidepressants*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011. **7**(2): p. 213-26.
443. Keers, R. & K.J. Aitchison, *Gender differences in antidepressant drug response*. Int Rev Psychiatry, 2010. **22**(5): p. 485-500.
444. Hamilton, J.A., M. Grant & M.F. Jensvold, *Sex and treatment of depression*, in *Psychopharmacology and women: sex, gender and hormones*, M.F. Jensvold, U. Halbreich & J.A. Hamilton, Editors. 1996, Am. Psychiatric Pr.: Washington. p. 241-60.
445. Berlanga, C. & M. Flores-Ramos, *Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine*. J Affect Disord, 2006. **95**(1-3): p. 119-23.
446. Martenyi, F., et al., *Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile*. Eur Neuropsychopharmacol, 2001. **11**(3): p. 227-32.
447. Baca, E., M. Garcia-Garcia & A. Porrás-Chavarino, *Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004. **28**(1): p. 57-65.
448. Kornstein, S.G., et al., *Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(9): p. 1445-52.
449. National Institute for Clinical Excellence (NICE) & National Collaborating Centre for Mental Health, *Depression in Adults (update). Depression: the treatment and management of depression in adults. Draft for consultation Feb 2009*. 2009 [cited: 2009 Okt 05]. **Available from:** <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/DepressionUpdateFullGuidelineDraft.pdf>.
450. Hildebrandt, M.G., et al., *Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants?* Am J Psychiatry, 2003. **160**(9): p. 1643-50.
451. Papakostas, G.I., et al., *Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(12): p. 1907-12.

452. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1905-17.
453. Fournier, J.C., et al., *Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis*. Jama, 2010. **303**(1): p. 47-53.
454. Gibbons, R.D., et al., *Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(6): p. 572-9.
455. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23*. 2004 [cited 2006 22.05.]; Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213>.
456. Barbui, C., et al., *Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2011. **198**(1): p. 11-6.
457. Khan, A., et al., *Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(9): p. 697-704.
458. Nierenberg, A.A. & J.D. Amsterdam, *Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches*. J Clin Psychiatry, 1990. **51**: p. 39-47.
459. Stassen, H.H., J. Angst & A. Delini-Stula, *Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses*. Eur Psychiatry, 1997. **12**(4): p. 166-76.
460. Stassen, H.H., et al., *Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(8): p. 1195-205.
461. Angst, J. & H.H. Stassen, *Do antidepressants really take several weeks to show effect?*, in *Antidepressants*, B.E. Leonard, Editor. 2001, Birkhäuser: Basel. p. 21-30.
462. Khan, A., et al., *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database*. Int J Neuropsychopharmacol, 2001. **4**(2): p. 113-8.
463. Posternak, M.A. & M. Zimmerman, *Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(2): p. 148-58.
464. Papakostas, G.I., et al., *A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol, 2006. **26**(1): p. 56-60.
465. Agid, O., et al., *Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(12): p. 1228-35.
466. Agid, O., P. Seeman & S. Kapur, *The "delayed onset" of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone*. J Psychiatry Neurosci, 2006. **31**(2): p. 93-100.
467. Kapur, S., et al., *Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(5): p. 939-46.
468. Leucht, S., et al., *Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(12): p. 1543-9.
469. Barbui, C. & M. Hotopf, *Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials*. Br J Psychiatry, 2001. **178**: p. 129-44.
470. Storosum, J.G., et al., *Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study*. Eur Neuropsychopharmacol, 2001. **11**(2): p. 173-80.
471. Mittmann, N., et al., *The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis*. J Affect Disord, 1997. **46**(3): p. 191-217.
472. Gerson, S., et al., *Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings*. Harv Rev Psychiatry, 1999. **7**(1): p. 1-28.
473. Macgillivray, S., et al., *Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2003. **326**(7397): p. 1014.
474. Furukawa, T., H. McGuire & C. Barbui, *Low dosage tricyclic antidepressants for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2003. **3**.
475. Leucht, C., M. Huhn & S. Leucht, *Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**(12).

476. Roose, S.P., *Treatment of depression in patients with heart disease*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(3): p. 262-8.
477. Alvarez Jr., W. & K.K. Pickworth, *Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature*. Pharmacotherapy, 2003. **23**(6): p. 754-71.
478. Roose, S.P., et al., *Comparison of imipramine- and nortriptyline-induced orthostatic hypotension: a meaningful difference*. J Clin Psychopharmacol, 1981. **1**(5): p. 316-9.
479. Anderson, I.M. & B.M. Tomenson, *Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis*. BMJ, 1995. **310**(6992): p. 1433-8.
480. Edwards, J.G. & I. Anderson, *Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors*. Drugs, 1999. **57**(4): p. 507-33.
481. Bech, P., et al., *Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression*. Br J Psychiatry, 2000. **176**: p. 421-8.
482. Mace, S. & D. Taylor, *Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression*. Exp Opin Pharmacother, 2000. **1**(5): p. 917-33.
483. Stahl, S.M., *Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline*. Biol Psychiatry, 2000. **48**(9): p. 894-901.
484. Kroenke, K., et al., *Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial*. JAMA, 2001. **286**(23): p. 2947-55.
485. Williams Jr., J.W., et al., *A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary*. Ann Intern Med, 2000. **132**(9): p. 743-56.
486. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), *Empfehlungen zur Therapie der Depression*. (Arzneiverordnung in der Praxis; 33). Available from: <http://www.akdae.de/en/35/67-Depression-2006-2Auflage.pdf>. 2 ed. 2006, Berlin: AkdÄ.
487. Küçükaycan, M., et al., *Antidepressiva en risico op bloedingen: een literatuuroverzicht*. tijdschrift voor psychiatrie, 2012. **54**: p. 225-234.
488. Dalton SO, et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study*. Arch Intern Med, 2003. **163**(1): p. 59-64.
489. de Abajo FJ, Rodriguez LA & Montero D, *Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study*. BMJ 1999. **319**(7217): p. 1106-9.
490. Gelenberg, A.J., *Bleeding with SSRIs*. Biol Ther Psychiatry, 2005. **28**.
491. Meijer WE, et al., *Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants*. Arch Intern Med, 2004. **164**(21): p. 2367-70.
492. Movig KL, et al., *Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2354-8.
493. Stingl J & Schmidt LG, *Blutungsneigung unter neueren Antidepressiva (SSRI)*. AVP 1999. **2**: p. 10.
494. Haney, E.M., et al., *Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men*. Arch Intern Med, 2007. **167**(12): p. 1246-51.
495. Diem, S.J., et al., *Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures*. Arch Intern Med, 2007. **167**(12): p. 1240-5.
496. Eom, C.S., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis*. J Bone Miner Res, 2012. **27**(5): p. 1186-95.
497. Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann & E. Haen, *QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(41): p. 687-93.
498. Kelly, C.M., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study*. Bmj, 2010. **8**(340).
499. Amrein, R., et al., *Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview*. Can J Psychiatry, 1997. **42**(10): p. 1043-50.
500. Lotufo-Neto, F., M. Trivedi & M.E. Thase, *Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression*. Neuropsychopharmacology, 1999. **20**(3): p. 226-47.

501. Nair, N.P., et al., *Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo.* J Affect Disord, 1995. **33**(1): p. 1-9.
502. Versiani, M., et al., *A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes.* Br J Psychiatry Suppl, 1989(6): p. 72-7.
503. Versiani, M., et al., *Moclobemide, imipramine and placebo in the treatment of major depression.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 1990. **360**: p. 57-8.
504. Versiani, M., R. Amrein & M. Stabl, *Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial.* International Collaborative Study Group. Int Clin Psychopharmacol, 1997. **12**(4): p. 183-93.
505. Anderson, I.M., *Meta-analytical studies on new antidepressants.* Br Med Bull, 2001. **57**: p. 161-78.
506. Nolen, W.A., et al., *Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 1988. **78**(6): p. 676-83.
507. Himmelhoch, J.M., et al., *Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression.* Am J Psychiatry, 1991. **148**(7): p. 910-6.
508. Thase, M.E., et al., *Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: Efficacy of monoamine oxidase inhibitors.* J Clin Psychiatry, 1992. **53**(1): p. 5-11.
509. Müller-Oerlinghausen, B., et al., *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.* 1999, München: Urban und Fischer.
510. Cunningham, L.A., *Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression.* Venlafaxine XR 208 Study Group. Ann Clin Psychiatry, 1997. **9**(3): p. 157-64.
511. Lecrubier, Y., et al., *Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 1997. **95**(6): p. 485-93.
512. Rudolph, R.L., et al., *A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression.* J Clin Psychiatry, 1998. **59**(3): p. 116-22.
513. Schweizer, E., et al., *Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression.* J Clin Psychopharmacol, 1991. **11**(4): p. 233-6.
514. Silverstone, P.H. & A. Ravindran, *Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety.* Venlafaxine XR 360 Study Group. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(1): p. 22-8.
515. Thase, M.E., *Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression.* The Venlafaxine XR 209 Study Group. J Clin Psychiatry, 1997. **58**(9): p. 393-8.
516. Detke, M.J., et al., *Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression.* J Psychiatr Res, 2002. **36**(6): p. 383-90.
517. Detke, M.J., et al., *Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(4): p. 308-15.
518. Goldstein, D.J., et al., *Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine.* J Clin Psychopharmacol, 2004. **24**(4): p. 389-99.
519. Croft, H., et al., *A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline.* Clin Ther, 1999. **21**(4): p. 643-58.
520. Coleman, C.C., et al., *Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment.* Ann Clin Psychiatry, 1999. **11**(4): p. 205-15.
521. Hewett, K., et al., *Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR.* J Psychopharmacol, 2008.
522. Bremner, J.D., *A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression.* J Clin Psychiatry, 1995. **56**(11): p. 519-25.
523. Claghorn, J.L. & M.D. Lesem, *A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients.* J Affect Disord, 1995. **34**(3): p. 165-71.
524. Vartiainen, H. & E. Leinonen, *Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression.* Eur Neuropsychopharmacol, 1994. **4**(2): p. 145-50.

525. Smith, W.T., et al., *Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder*. *Psychopharmacol Bull*, 1990. **26**(2): p. 191-6.
526. Fabre, L.F., et al., *A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients*. *J Clin Psychiatry*, 1983. **44**(5 Pt 2): p. 88-94.
527. Lineberry, C.G., et al., *A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients*. *J Clin Psychiatry*, 1990. **51**(5): p. 194-9.
528. Baldessarini, R.J., L. Tondo & J. Hennen, *Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings*. *J Clin Psychiatry*, 2003. **64**(Suppl 5): p. 44-52.
529. Besancon, G., et al., *Etude en double aveugle de la mianserine et de la fluoxetine chez des patients deprimés traités en ambulatoire*. *Encephale*, 1993. **19**(4): p. 341-5.
530. Brion, S., S. Audrain & B.C. de, *Episodes dépressifs majeurs de sujets âgés de plus de 70 ans. Evaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité de la tianeptine et de la mianserine*. *Presse Med*, 1996. **25**(9): p. 461-8.
531. Dalery, J. & V. Aubin, *Etude comparative de la paroxétine et de la mianserine dans la dépression du sujet âgé: efficacité, tolérance, sérotoninodépendance*. *Encephale*, 2001. **27**(1): p. 71-81.
532. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Abschlussbericht. Auftrag A05-20C. Version 1.0. 2009 [cited: 2009 Nov 24]. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf*.
533. Eyding, D., et al., *Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials*. *Bmj*, 2010. **12**(341).
534. Clayton, A.H., et al., *Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies*. *J Clin Psychiatry*, 2006. **67**(5): p. 736-46.
535. Laux, G., *Verträglichkeitsprofil von Agomelatin*. *Psychopharmakotherapie* 2009(19 Suppl): p. 11-4.
536. Montgomery, S.A., *Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006. **16**: p. 633-8.
537. Bauer, M., et al., *The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation therapy in major depression*, in *Lithium in neuropsychiatry*, M. Bauer, P. Grof & B. Müller-Oerlinghausen, Editors. 2006, Informa healthcare: London. p. 109-27.
538. Crossley, N.A. & M. Bauer, *Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68**(6): p. 935-40.
539. Kessing, L.V., et al., *Suicide risk in patients treated with lithium*. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. **62**(8): p. 860-6.
540. Cipriani, A., et al., *Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2013. **27**(346).
541. Cipriani, A., et al., *Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials*. *Am J Psychiatry*, 2005. **162**(10): p. 1805-19.
542. Guzzetta, F., et al., *Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68**(3): p. 380-3.
543. Tondo, L., J. Hennen & R.J. Baldessarini, *Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2001. **104**(3): p. 163-72.
544. McKnight, R.F., et al., *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2012. **379**(9817): p. 721-8.
545. Linde, K., et al., *St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials*. *BMJ*, 1996. **313**(7052): p. 253-8.
546. Linde, K. & C.D. Mulrow, *St John's wort for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000448.
547. Linde, K., M.M. Berner & L. Kriston, *St John's wort for major depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. CD000448.

548. Knuppel, L. & K. Linde, *Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review*. J Clin Psychiatry, 2004. **65**(11): p. 1470-9.
549. Beer, A.M. & T. Ostermann, *Johanniskraut: Interaktion mit Cyclosporin gefährdet Nierentransplantat und erhöht die täglichen Medikationskosten*. Med Klin (Munich), 2001. **96**(8): p. 480-3.
550. Ernst, E., *Second thoughts about safety of St John's wort*. Lancet, 1999. **354**(9195): p. 2014-6.
551. Markowitz, J.S., et al., *Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme*. JAMA, 2003. **290**(11): p. 1500-4.
552. Piscitelli, S.C., et al., *Indinavir concentrations and St John's wort*. Lancet, 2000. **355**(9203): p. 547-8.
553. Ruschitzka, F., et al., *Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort*. Lancet, 2000. **355**(9203): p. 548-9.
554. Greeson, J.M., B. Sanford & D.A. Monti, *St. John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature*. Psychopharmacology (Berl), 2001. **153**(4): p. 402-14.
555. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet, 2009. **373**(9665): p. 746-58.
556. Gartlehner, G., et al., *Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis*. Ann Intern Med, 2011. **155**(11): p. 772-85.
557. Anderson, I.M., *Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability*. J Affect Disord, 2000. **58**(1): p. 19-36.
558. Linde, K., et al., *Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis*. Ann Fam Med, 2015. **13**(1): p. 69-79.
559. Anderson, I.M., *SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability*. Depress Anxiety, 1998. **7**(Suppl 1): p. 11-7.
560. Guaiana, G., C. Barbui & M. Hotopf, *Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD004186.
561. Möller, H.J., et al., *Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression*. Pharmacopsychiatry, 2000. **33**(6): p. 206-12.
562. Steffens, D.C., K.R. Krishnan & M.J. Helms, *Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis*. Depress Anxiety, 1997. **6**(1): p. 10-8.
563. Menting, J.E., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects*. Int Clin Psychopharmacol, 1996. **11**(3): p. 165-75.
564. Geddes, J.R., et al., *WITHDRAWN: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD001851.
565. Schweizer, E., et al., *Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients*. J Clin Psychiatry, 1994. **55**(3): p. 104-8.
566. Mahapatra, S.N. & D. Hackett, *A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression*. Int J Clin Pract, 1997. **51**(4): p. 209-13.
567. Samuelian, J.C. & D. Hackett, *A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression*. J Psychopharmacol, 1998. **12**(3): p. 273-8.
568. Gentil, V., et al., *Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia*. J Psychopharmacol, 2000. **14**(1): p. 61-6.
569. Bauer, M., et al., *The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009. **259**(3): p. 172-85.
570. Schueler, Y.B., et al., *A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data*. Acta Psychiatr Scand, 2011. **123**(4): p. 247-65.
571. Guaiana, G., et al., *Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **17**(12).
572. Thase, M.E., et al., *Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression*. Int Clin Psychopharmacol, 2010. **25**(4): p. 189-98.

573. Watanabe, N., et al., *Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **7**(12).
574. Cipriani, A., et al., *Escitalopram versus other antidepressive agents for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2009. **15**(2).
575. Angst, J., *Severity of Depression and Benzodiazepine Co-medication in Relationship to Efficacy of Antidepressants in Acute Trials. A Meta-analysis of Moclobemide Trials*. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 1993. **8**(6): p. 401-7.
576. Angst, J., R. Amrein & M. Stabl, *Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies*. J Clin Psychopharmacol, 1995. **15**(4 Suppl 2): p. 16S-23S.
577. Mulrow, C.D., et al., *Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients*. Am J Med, 2000. **108**(1): p. 54-64.
578. Pampallona, S., et al., *Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: A systematic review*. Archives of General Psychiatry, 2004. **61**(7): p. 714-719.
579. Thase, M.E., et al., *Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations*. Archives of General Psychiatry, 1997. **54**(11): p. 1009-1015.
580. Hollon, S.D., et al., *Effect of Cognitive Therapy With Antidepressant Medications vs Antidepressants Alone on the Rate of Recovery in Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(10): p. 1157-64.
581. Keller, M.B., et al., *A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression*. [Erratum appears in N Engl J Med 2001 Jul 19;345(3):232]. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(20): p. 1462-70.
582. Sutej, I., et al., *Pharmakotherapie und Psychotherapie bei unipolarer Depression. Ist die kombinierte Behandlung einer Monotherapie überlegen?* Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006. **54**(3): p. 163-72.
583. Burnand, Y., et al., *Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression*. Psychiatric Services, 2002. **53**(5): p. 585-590.
584. De Jong-Meyer, R., et al., *Die Überprüfung der Wirksamkeit einer Kombination von Antidepressiva- und Verhaltenstherapie bei endogen depressiven Patienten: Varianzanalytische Ergebnisse zu den Haupt- und Nebenkriterien des Therapieerfolgs*. Zeitschrift für Klinische Psychologie, 1996. **25**(2): p. 93-109.
585. De Jonghe, F., et al., *Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression*. British Journal of Psychiatry, 2004. **185**(JULY): p. 37-45.
586. Mynors-Wallis, L.M., et al., *Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care*. BMJ, 2000. **320**(7226): p. 26-30.
587. Hautzinger, M., et al., *Wirksamkeit Kognitiver Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und deren Kombination bei nicht-endogenen, unipolaren Depressionen*. Zeitschrift für Klinische Psychologie, 1996. **25**(2): p. 130-145.
588. Linde, K., M.M. Berner & L. Kriston, *St John's wort for major depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **8**(4).
589. Hotopf, M., R. Hardy & G. Lewis, *Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity*. Br J Psychiatry Suppl, 1997. **170**: p. 120-7.
590. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), *Treatment of Depression. Newer Pharmacotherapies. Evidence Report/Technology Assessment No. 7*. 1999 [cited: 2006 Jul 05]. **Available from:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.9286>.
591. Trindade, E., et al., *Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis*. CMAJ, 1998. **159**(10): p. 1245-52.
592. Barbui, C., G. Guaiana & M. Hotopf, *Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis*. Pharmacopsychiatry, 2004. **37**(3): p. 93-7.
593. Wilson, K. & P. Mottram, *A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis*. Int J Geriatr Psychiatry, 2004. **19**(8): p. 754-62.
594. Brambilla, P., et al., *Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data*. Pharmacopsychiatry, 2005. **38**(2): p. 69-77.

595. Degner, D., et al., *Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP*. *Pharmacopsychiatry* 2004. **37**(Suppl 15): p. S39-S4.
596. Bauer, M., et al., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions*. *World J Biol Psychiatry*, 2002. **3**(2): p. 69-86.
597. Ackerman, D.L. & S. Greenland, *Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychopharmacol*, 2002. **22**(3): p. 309-17.
598. Michelson, D., et al., *Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study*. *Am J Psychiatry*, 2002. **159**(11): p. 1896-901.
599. von Korff, M. & D. Goldberg, *Improving outcomes in depression*. *BMJ*, 2001. **323**(7319): p. 948-9.
600. Hiemke, C., et al., *AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011*. *Pharmacopsychiatry*, 2011. **44**(6): p. 195-235.
601. Fritze, J., et al., *Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? Arznei-Telegramm: fahrlässiges Journal*. *Nervenarzt*, 2005. **76**(11): p. 1432-9.
602. Miller, M.C., *Does the new antidepressant duloxetine (Cymbalta) have any advantages over other antidepressant drugs?* *Harv Ment Health Lett*, 2004. **21**(5): p. 8.
603. Fava, G.A., et al., *Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review*. *Psychother Psychosom*, 2015. **84**(2): p. 72-81.
604. Rush, A.J. & D.J. Kupfer, *Strategies and tactics in the treatment of depression*, in *Treatment of Psychiatric Disorders*, G.O. Gabbard, Editor. 2001, Am. Psychiatric Publ.: Washington. p. 1417-39.
605. Greden, J.F., *Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop*. *J Clin Psychiatry*, 1993. **54** **Suppl**: p. 39-45.
606. Charney, D.S., et al., *Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life*. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. **60**(7): p. 664-72.
607. Reynolds, I.C.F., et al., *Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: A controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy*. *American Journal of Psychiatry*, 1999. **156**(2): p. 202-208.
608. Reynolds, I.C.F., et al., *Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. A randomized controlled trial in patients older than 59 years*. *Journal of the American Medical Association*, 1999. **281**(1): p. 39-45.
609. Rosenbaum, J.F., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial*. *Biol Psychiatry*, 1998. **44**(2): p. 77-87.
610. Paykel, E.S., *Continuation and maintenance therapy in depression*. *Br Med Bull*, 2001. **57**: p. 145-59.
611. Frank, E., et al., *Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression*. *J Affect Disord*, 1993. **27**(3): p. 139-45.
612. Montgomery, S.A., et al., *The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression*. *Br J Psychiatry Suppl*, 1988(3): p. 69-76.
613. Montgomery, S.A., J.G. Rasmussen & P. Tanghøj, *A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1993. **8**(3): p. 181-8.
614. Terra, J.L. & S.A. Montgomery, *Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998. **13**(2): p. 55-62.
615. Robert, P. & S.A. Montgomery, *Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995. **10**(Suppl 1): p. 29-35.
616. Hochstrasser, B., et al., *Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy*. *Br J Psychiatry Suppl*, 2001. **178**: p. 304-10.
617. Prien, R.F., *Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies*. *J Clin Psychopharmacol*, 1990. **10**: p. 86-90.
618. Prien, R.F. & D.J. Kupfer, *Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained?* *Am J Psychiatry*, 1986. **143**(1): p. 18-23.

619. Hirschfeld, R.M., *Clinical importance of long-term antidepressant treatment*. Br J Psychiatry Suppl, 2001. **42**: p. S4-S8.
620. American Psychiatric Association, *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition*, ed. American Psychiatric Association. 2010, Arlington, VA.
621. Rouillon, F., et al., *Rechutes de depression unipolaire et efficacite de la maprotiline*. Encephale, 1989. **15**(6): p. 527-34.
622. Greil, W. & N. Kleindienst, *Rezidivprophylaxe affektiver Störungen mit Lithium*, in *Die Lithiumtherapie*, B. Müller-Oerlinghausen, W. Greil & A. Berghofer, Editors. 1997, Springer: Berlin. p. 190-218.
623. Reimherr, F.W., et al., *Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(9): p. 1247-53.
624. Keller, M.B., et al., *The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) study: outcomes from the acute and continuation phases*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(12): p. 1371-9.
625. Kocsis, J., et al., *Two years of maintenance treatment with venlafaxine xr 75-225 mg/d: Efficacy in patients with recurrent unipolar major depression*. Eur Psychiatry, 2007. **22**: p. S239-40.
626. Montgomery, S.A., A.K. Huusom & J. Bothmer, *A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder*. Neuropsychobiology, 2004. **50**(1): p. 57-64.
627. Franchini, L., et al., *Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study*. J Clin Psychiatry, 1998. **59**(5): p. 229-32.
628. Souza, F.G. & G.M. Goodwin, *Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis*. Br J Psychiatry Suppl, 1991. **158**: p. 666-75.
629. Baethge, C., et al., *Effectiveness and outcome predictors of long-term lithium prophylaxis in unipolar major depressive disorder*. J Psychiatry Neurosci, 2003. **28**(5): p. 355-61.
630. Burgess, S., et al., *Lithium for maintenance treatment of mood disorders*. Cochrane Lib, 2003(2).
631. Khan, A., H.A. Warner & W.A. Brown, *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(4): p. 311-7.
632. Khan, A., et al., *Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(4): p. 790-2.
633. Fergusson, D., et al., *Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials*. BMJ, 2005. **330**(7488): p. 396.
634. Gunnell, D., J. Saperia & D. Ashby, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review*. BMJ, 2005. **330**(7488): p. 385.
635. Hammad, T.A., T.P. Laughren & J.A. Racoosin, *Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants*. J Clin Psychopharmacol, 2006. **26**(2): p. 203-7.
636. Tondo, L., et al., *Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(4): p. 548-50.
637. Kallner, G., et al., *Mortality in 497 patients with affective disorders attending a lithium clinic or after having left it*. Pharmacopsychiatry, 2000. **33**(1): p. 8-13.
638. Coppen, A., *Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide*. J Clin Psychiatry, 2000. **61**(Suppl 9): p. 52-6.
639. Berghofer, A., et al., *Phasenprophylaxe*. 2003, Hamburg: ConferencePoint Verl.
640. Schou, M., *Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews*. Suicide Life Threat Behav, 2000. **30**(3): p. 289-93.
641. Müller-Oerlinghausen, B., et al., *Mortality during initial and during later lithium treatment. A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1994. **90**(4): p. 295-7.
642. Thies-Flechtner, K., et al., *Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial*. Pharmacopsychiatry, 1996. **29**(3): p. 103-7.
643. Goodwin, F.K., *Anticonvulsant therapy and suicide risk in affective disorders*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 2): p. 89-93.

644. Placidi, G.F., et al., *The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients*. J Clin Psychiatry, 1986. **47**(10): p. 490-4.
645. Simhandl, C., E. Denk & K. Thau, *The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders*. J Affect Disord, 1993. **28**(4): p. 221-31.
646. Dang, T. & R.R. Engel, *Long-term drug treatment of bipolar and depressive disorders: meta-analysis of controlled trials with lithium, carbamazepine and antidepressive agents*. Pharmacopsychiatry, 1995. **28**: p. 170.
647. Calabrese, J.R., et al., *A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(9): p. 1013-24.
648. Alda, M., *The phenotypic spectra of bipolar disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2004. **14**(Suppl 2): p. S94-S99.
649. Cowen, P.J., *Pharmacological management of treatment resistant depression*. Adv Psychiatr Treat, 1998. **4**: p. 320-7.
650. Thase, M. & A. Rush, *Treatment-resistant depression*. Psychopharmacology. The forth generation of progress, ed. F. Bloom & D. Kupfer. 1995, New York: Raven.
651. Bauer, M., A. Berghöfer & M. Adli, *Akute und therapieresistente Depressionen. Pharmakotherapie-Psychotherapie-Innovationen*. 2005, Springer: Berlin.
652. Kirchheiner, J., et al., *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. Mol Psychiatry, 2004. **9**(5): p. 442-73.
653. Kirchheiner, J., et al., *CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2001. **104**(3): p. 173-92.
654. Baumann, P., et al., *The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry*. Pharmacopsychiatry, 2004. **37**(6): p. 243-65.
655. Hiemke, C., et al., *TDM zur Optimierung der antidepressiven Pharmakotherapie*. Med Welt, 2005. **56**: p. 338-40.
656. Thürmann, P.A., *Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Arzneimitteln*. Ther Umsch, 2007. **64**(6): p. 325-9.
657. Breitenstein, B., et al., *ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2015. **4**: p. 274-83.
658. Licht, R.W. & S. Qvitau, *Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **161**(2): p. 143-51.
659. Adli, M., et al., *Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005. **255**(6): p. 387-400.
660. Bschor, T. & M. Bauer, *Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression*. Curr Pharm Des, 2006. **12**(23): p. 2985-92.
661. Bauer, M. & S. Dopfmer, *Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies*. J Clin Psychopharmacol, 1999. **19**(5): p. 427-34.
662. Bauer, M., et al., *Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms*. Can J Psychiatry, 2003. **48**(7): p. 440-8.
663. Bauer, M., P.C. Whybrow & J. Angst, *Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen. Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Teil 1 und 2. Edition Psychopharmakotherapie*. 2004, Stuttgart: Wiss. Verl.-ges.
664. Nierenberg, A.A., et al., *A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(9): p. 1519-30.
665. Nelson, J.C., *Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch?* J Clin Psychiatry, 1998. **59**(Suppl 15): p. 35-41.
666. Leff, J., K. Tress & B. Edwards, *The clinical course of depressive symptoms in schizophrenia*. Schizophr Res, 1988. **1**(1): p. 25-30.
667. Meltzer, H.Y., S. Matsubara & J.C. Lee, *The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs*. Psychopharmacol Bull, 1989. **25**(3): p. 390-2.

668. Arnt, J. & T. Skarsfeldt, *Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence*. Neuropsychopharmacology, 1998. **18**(2): p. 63-101.
669. Lahti, A.C., et al., *Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3- (3-hydroxyphenyl)-N-n-propylpiperidine (preclamol) in schizophrenia*. Biol.Psychiatry, 1998. **43**(1): p. 2-11.
670. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet, 2013. **382**(9896): p. 951-62.
671. Correll, C.U. & E.M. Schenk, *Tardive dyskinesia and new antipsychotics*. Curr.Opin.Psychiatry, 2008. **21**(2): p. 151-156.
672. Leucht, S., et al., *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet, 2009. **373**: p. 31-41.
673. Spielmans, G.I., et al., *Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes*. PLoS Med, 2013. **10**(3): p. e1001403.
674. Komossa, K., et al., *Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD008121.
675. Edwards, S.J., et al., *Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2013. **17**(54): p. 1-190.
676. NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults (update)*. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG90>, 2009.
677. Bauer, M., et al., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders*. World J Biol Psychiatry, 2013. **14**(5): p. 334-85.
678. Shelton, C., et al., *Venlafaxine XR demonstrates higher rates of sustained remission compared to fluoxetine, paroxetine or placebo*. Int Clin Psychopharmacol, 2005. **20**(4): p. 233-8.
679. Corya, S.A., et al., *A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression*. Depress Anxiety, 2006. **23**(6): p. 364-72.
680. Ferreri, M., et al., *Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2001. **103**(1): p. 66-72.
681. Bschor, T. & C. Baethge, *No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy*. Acta Psychiatr Scand, 2010. **121**(3): p. 174-9.
682. Romera, I., et al., *Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study*. J Clin Psychopharmacol, 2012. **32**(4): p. 479-86.
683. Souery, D., et al., *Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study*. World J Biol Psychiatry, 2011. **12**(5): p. 364-75.
684. Carpenter, L.L., S. Yasmin & L.H. Price, *A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine*. Biol Psychiatry, 2002. **51**(2): p. 183-8.
685. Dam, J., et al., *Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression*. Pharmacopsychiatry, 1998. **31**(2): p. 48-54.
686. Debonnel, G., et al., *Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: a double-blind study in major depression*. Eur Neuropsychopharmacol, 2000. **10**: p. 252.
687. Lauritzen, L., et al., *Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study*. Pharmacopsychiatry, 1992. **25**(4): p. 182-6.
688. Maes, M., et al., *Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance*. J Clin Psychopharmacol, 1999. **19**(2): p. 177-82.
689. Medhus, A., S. Heskestad & L. Tjemsland, *Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Nord J Psychiatry, 1994. **48**: p. 355-8.
690. Rocha, F.L., et al., *Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Psychopharmacol, 2012. **32**(2): p. 278-81.
691. Lopes Rocha, F., et al., *Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review*. J Affect Disord, 2013. **144**(1-2): p. 1-6.

692. de Lima, M.S., M. Hotoph & S. Wessely, *The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis*. Psychol Med, 1999. **29**(6): p. 1273-89.
693. Lima, M.S. & J. Moncrieff, *Drugs versus placebo for dysthymia*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD001130.
694. von Wolff, A., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis*. J Affect Disord, 2013. **144**(1-2): p. 7-15.
695. Kocsis, J.H., et al., *Continuation treatment of chronic depression: a comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination*. Psychopharmacol Bull, 2003. **37**(4): p. 73-87.
696. Michalak, E.E. & R.W. Lam, *Breaking the myths: new treatment approaches for chronic depression*. Can J Psychiatry, 2002. **47**(7): p. 635-43.
697. Furukawa, T., et al., *Antidepressant plus benzodiazepine for major depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2009. **3**.
698. Wilson, K., et al., *Antidepressants versus placebo for the depressed elderly*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3).
699. McCusker, J., et al., *Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients*. Arch Intern Med, 1998. **158**(7): p. 705-12.
700. Hegerl, U. & P.H. Hoff, *Depressionsbehandlung unter komplizierenden Bedingungen. Komorbidität - Multimedikation - Geriatrische Patienten*. 2003, Bremen: UNI-MED.
701. Kok, R.M., W.A. Nolen & T.J. Heeren, *Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants*. J Affect Disord, 2012. **141**(2-3): p. 103-15.
702. Mottram, P., K. Wilson & J. Strobl, *Antidepressants for depressed elderly*. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **25**(1).
703. Wilson, K., et al., *Antidepressant versus placebo for depressed elderly*. Cochrane Database Syst Rev, 2001. **2**.
704. Seitz, D.P., S.S. Gill & D.K. Conn, *Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis*. Int J Geriatr Psychiatry, 2010. **25**(12): p. 1296-305.
705. Thorlund, K., et al., *Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis*. J Am Geriatr Soc, 2015. **63**(5): p. 1002-9.
706. Boyce, R.D., et al., *A review of the effectiveness of antidepressant medications for depressed nursing home residents*. J Am Med Dir Assoc, 2012. **13**(4): p. 326-31.
707. Heun, R., et al., *The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(6): p. 587-94.
708. Raskin, J., et al., *Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 900-9.
709. Russell, J., et al., *Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms*. Psychiatry, 2007. **4**(6): p. 33-45.
710. Pollock, B.G., *Adverse reactions of antidepressants in elderly patients*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(Suppl 20): p. 4-8.
711. Preskorn, S.H., *Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly*. Am J Med, 1993. **94**(5A): p. 2S-12S.
712. Mulsant, B.H., et al., *A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients*. Am J Geriatr Psychiatry, 2001. **9**(4): p. 406-14.
713. Roose, S.P., et al., *Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease*. JAMA, 1998. **279**(4): p. 287-91.
714. Roose, S.P., et al., *Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(5): p. 660-5.
715. Tedeschini, E., et al., *Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials*. J Clin Psychiatry, 2011. **72**(12): p. 1660-8.

716. Coupland, C., et al., *Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study*. *Bmj*, 2011. **2**(343).
717. Glassman, A.H., et al., *Clinical characteristics of imipramine-induced orthostatic hypotension*. *Lancet*, 1979. **1**(8114): p. 468-72.
718. Glassman, A.H. & J.T. Bigger Jr., *Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review*. *Arch Gen Psychiatry*, 1981. **38**(7): p. 815-20.
719. Glassman, A.H., et al., *Factors related to orthostatic hypotension associated with tricyclic antidepressants*. *J Clin Psychiatry*, 1982. **43**(5 Pt 2): p. 35-8.
720. Coupland, N., S. Wilson & D. Nutt, *Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems*. *J Psychopharmacol*, 1997. **11**(1): p. 83-92.
721. Roose, S.P., *Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective*. *J Clin Psychiatry*, 2001. **62**(Suppl 8): p. 19-22.
722. Knegtering, H., M. Eijck & A. Huijsman, *Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. A review*. *Drugs Aging*, 1994. **5**(3): p. 192-9.
723. Pollock, B.G., et al., *Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline*. *Am J Psychiatry*, 1998. **155**(8): p. 1110-2.
724. Mavrogiorgou, P. & U. Hegerl, *Neurologische, neuromuskuläre und neurotoxische Effekte der Lithiumbehandlung*, in *Die Lithiumbehandlung*, B. Müller-Oerlinghausen, W. Greil & A. Berghöfer, Editors. 1997, Springer: Berlin. p. 329-41.
725. Böker, H., M. Brandenberger & C. Schopper, *Neurotoxische Enzephalopathie unter Kombinationsbehandlung mit Lithium und Risperidon bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung*. *Psychiatr Prax*, 2007. **34**(1): p. 38-41.
726. Sproule, B.A., B.G. Hardy & K.I. Shulman, *Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients*. *Drugs Aging*, 2000. **16**(3): p. 165-77.
727. Lord, S.R., et al., *Psychoactive medication use, sensori-motor function and falls in older women*. *Br J Clin Pharmacol*, 1995. **39**(3): p. 227-34.
728. Ray, W.A., et al., *Psychotropic drug use and the risk of hip fracture*. *N Engl J Med*, 1987. **316**(7): p. 363-9.
729. Ray, W.A., M.R. Griffin & E. Malcolm, *Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture*. *Arch Intern Med*, 1991. **151**(4): p. 754-6.
730. Ruthazer, R. & L.A. Lipsitz, *Antidepressants and falls among elderly people in long-term care*. *Am J Public Health*, 1993. **83**(5): p. 746-9.
731. Thapa, P.B., et al., *Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(13): p. 875-82.
732. Liu, B., et al., *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people*. *Lancet*, 1998. **351**(9112): p. 1303-7.
733. Gill, D. & S. Hatcher, *Antidepressants for depression in people with physical illness*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001312.
734. Reynolds, I.C.F., et al., *Maintenance treatment of major depression in old age*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(11): p. 1130-1138.
735. Cooper, C., et al., *A systematic review of treatments for refractory depression in older people*. *Am J Psychiatry*, 2011. **168**(7): p. 681-8.
736. Kok, R.M., T.J. Heeren & W.A. Nolen, *Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011. **19**(3): p. 249-55.
737. Wilkinson, P. & Z. Izmeth, *Continuation and maintenance treatments for depression in older people*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **14**(11).
738. Wijkstra, J., et al., *Pharmacological treatment for psychotic depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **26**(11).
739. Farahani, A. & C.U. Correll, *Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment*. *J Clin Psychiatry*, 2012. **73**(4): p. 486-96.

740. Strotzka, H., *Psychotherapie: Grundlagen, Verfahren, Indikationen*. 1975, Berlin: Urban und Schwarzenberg.
741. Roth, A., et al., *What works for whom? A critical review of psychotherapy research*. 1996, New York, NY: Guilford Press; US.
742. Gloaguen, V., et al., *A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients*. *Journal of Affective Disorders*, 1998. **49**(1): p. 59-72.
743. De Rubeis, R.J., et al., *Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Mega-analysis of four randomized comparisons*. *American Journal of Psychiatry*, 1999. **156**(7): p. 1007-1013.
744. Hollon, S.D., et al., *Psychosocial intervention development for the prevention and treatment of depression: Promoting innovation and increasing access*. *Biological Psychiatry*, 2002. **52**(6): p. 610-630.
745. Karasu, T.B., *The specificity versus nonspecificity dilemma: Toward identifying therapeutic change agents*. *American Journal of Psychiatry*, 1986. **143**(6): p. 687-695.
746. Safran, J.D. & J.C. Muran, *Negotiating the therapeutic alliance: A relational treatment guide*. 2000, New York, NY: Guilford Press; US.
747. Norcross, J.C., *Psychotherapy relationships that work: Therapist contributions and responsiveness to patients*, in *Psychotherapy relationships that work: Therapist contributions and responsiveness to patients*. 2002, Oxford University Press; US: New York, NY. p. xii, 452.
748. Schaap, C., et al., *The therapeutic relationship in behavioural psychotherapy*. Wiley series in psychotherapy and counselling. 1993, Oxford, England: John Wiley & Sons; England. The therapeutic relationship in behavioural psychotherapy. x, 192.
749. Churchill, R., et al., *A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression*. *Health Technology Assessment*, 2001. **5**(35).
750. Wampold, B.E., et al., *A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus 'other therapies' for depression*. *Journal of Affective Disorders*, 2002. **68**(2-3): p. 159-165.
751. Orlinsky, D.E., K. Grawe & B.K. Parks, *Process and outcome in psychotherapy: Noch einmal*, in *Handbook of psychotherapy and behavior change (4th ed)*, A.E. Bergin & S.L. Garfield, Editors. 1994, John Wiley & Sons; England: Oxford, England. p. 270-376.
752. Orlinsky, D.E., M.H. Ronnestad & U. Willutzki, *Fifty years of psychotherapy and process-outcome research: continuity and change*, in *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, M.J. Lambert, Editor. 2004, John Wiley: New York. p. 307-90.
753. Lambert, M.J. & B.M. Ogles, *The efficacy and effectiveness of psychotherapy*, in *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, M.J. Lambert, Editor. 2004, John Wiley: New York. p. 139-93.
754. Grawe, K., *Wie kann Psychotherapie durch Validierung wirksamer werden?* *Psychotherapeutenjournal*, 2005(1): p. 4-11.
755. Grawe, K., R. Donati & F. Bernauer, *Psychotherapie im Wandel: Von der Konfession zur Profession*. 1994, Göttingen: Hogrefe.
756. Grawe, K., *Grundriss einer Allgemeinen Psychotherapie*. *Psychotherapeut*, 1995(40): p. 130-45.
757. Grawe, K., *"Moderne" Verhaltenstherapie oder allgemeine Psychotherapie?* *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, 1997(18): p. 137-59.
758. Grawe, K., *Psychologische Therapie*. 1998, Göttingen: Hogrefe.
759. Grawe, K., et al., *Wirkfaktorenanalyse - ein Spektroskop für die Psychotherapie*. *Verhaltenstherapie und Psychosoziale Praxis*, 1999(31): p. 201-25.
760. Smith, E.C. & K. Grawe, *What makes psychotherapy sessions productive? A new approach to bridging the gap between process research and practice*. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 2003. **10**(5): p. 275-285.
761. Hardy, G.E., et al., *Client interpersonal and cognitive styles as predictors of response to time-limited cognitive therapy for depression*. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2001. **69**(5): p. 841-845.
762. Sotsky, S.M., et al., *Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program*. *American Journal of Psychiatry*, 1991. **148**(8): p. 997-1008.

763. Blatt, S.J., et al., *Characteristics of effective therapists: Further analyses of data from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1996. **64**(6): p. 1276-1284.
764. Connolly Gibbons, M.B., et al., *Flexibility in manual-based psychotherapies: Predictors of therapist interventions in interpersonal and cognitive-behavioral therapy*. Psychotherapy Research, 2003. **13**(2): p. 169-185.
765. Rector, N.A., et al., *Self-criticism and dependency in depressed patients treated with cognitive therapy or pharmacotherapy*. Cognitive Therapy and Research, 2000. **24**(5): p. 571-584.
766. Beutler, L. & J.F. Clarkin, *Systematic treatment selection*. 1990, New York: Brunner und Mazel.
767. Faller, H., *Behandlungserwartungen bei Patienten einer psychotherapeutischen Ambulanz*. Psychotherapeut, 1998(43): p. 8-17.
768. Wilke, S. & T. Grande, *Krankheitskonzepte als Verhandlungsgegenstand - ein Modell zur interaktionellen Ausarbeitung von Ursachenvorstellungen in psychoanalytischen Erstinterviews*, in *Alltagswissen über Gesundheit und Krankheit*, F. U, Editor. 1991, Asanger: Heidelberg. p. 177-97.
769. Blatt, S.J., et al., *Interpersonal factors in brief treatment of depression: Further analyses of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1996. **64**(1): p. 162-171.
770. Brown, T.A., et al., *Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample*. Journal of Abnormal Psychology, 2001. **110**(4): p. 585-599.
771. Lilienfeld, S.O., *Psychological Treatments That Cause Harm*. Perspectives on Psychological Science, 2007. **2**(1): p. 53-70.
772. Nutt, D.J. & M. Sharpe, *Uncritical positive regard? Issues in the efficacy and safety of psychotherapy*. J Psychopharmacol, 2008. **22**(1): p. 3-6.
773. Lambert, M. & B. Ogles, *The efficacy and effectiveness of psychotherapy*, in *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, M. Lambert, Editor. 2004, John Wiley: New York.
774. Mohr, D., *Negative Outcome in Psychotherapy: A Critical Review*. Clinical Psychology: Science and Practice, 1995. **2**: p. 1-27.
775. Shapiro, D. & D. Shapiro, *Meta-analysis of comparative therapy outcome studies: a replication and refinement*. Psychological Bulletin, 1982. **92**(3): p. 581-604.
776. Haupt, M.L., M. Linden & B. Strauß, *Definition und Klassifikation von Psychotherapie Nebenwirkungen, in Risiken und Nebenwirkungen von Psychotherapie - Erfassung, Bewältigung und Risikovermeidung*, M. Linden & B. Strauß, Editors. 2012, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Berlin.
777. Ladwig, I., W. Rief & Y. Nestoriuc, *Welche Risiken und Nebenwirkungen hat Psychotherapie? - Entwicklung des Inventars zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie (INEP)*. Verhaltenstherapie, 2014. **24**(4): p. in press.
778. Nestoriuc, Y. & W. Rief, *Risiken und Nebenwirkungen in der Verhaltenstherapie*, in *Risiken und Nebenwirkungen von Psychotherapie - Erfassung, Bewältigung und Risikovermeidung*, M. Linden & B. Strauß, Editors. 2012, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Berlin.
779. Schmoll, D., *Nebenwirkungen bei psychoanalytisch orientierten Therapien*. Psychotherapeut, 2012. **57**(5): p. 395-401.
780. Linden, M., *How to define, find and classify side effects in psychotherapy: from unwanted events to adverse treatment reactions*. Clin Psychol Psychother, 2013. **20**(4): p. 286-96.
781. Beck, A.T., et al., *Cognitive therapy of depression*. 1979, New York: Guilford Press.
782. Clark, D.A., A.T. Beck & B.A. Alford, *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. 1999, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; US.
783. Lewinsohn, P.M., et al., *Coping with Depression*, ed. Eugene. 1979: Castalia Pr.
784. Margraf, J. & R. Lieb, *Verhaltenstherapie*, in *Kompendium der Psychiatrie und Psychotherapie. Begründet von Th. Spoerri.*, H. Freyberger & R. Stieglitz, Editors. 1996, Karger: Basel.
785. Beck, A.T., *Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects*. 1967, New York: Harper and Row.
786. Beck, J., *Praxis der kognitiven Therapie*. 1999, Weinheim: Beltz.
787. McCullough Jr., J.P., *Treatment for chronic depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)*. 2000, New York, NY: Guilford Press; US.

788. McCullough Jr., J.P., *Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)*. Journal of Clinical Psychology, 2003. **59**(8): p. 833-846.
789. McCullough Jr., J.P., *Chronic Depression and the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*, in *A casebook of psychotherapy integration*, G. Stricker & J. Gold, Editors. 2006: Washington. p. 137-51.
790. Hayes, S., K. Strosahl & K. Wilson, *Acceptance and Commitment Therapy: An Experiential Approach to Behavior Change*. 1999, New York: Guilford Press.
791. Hayes, S., et al., *DBT, FAP and ACT: how empirically oriented are the new behaviour therapy technologies?* Behavior Therapy, 2004. **35**(1): p. 35-54.
792. Harris, R., *Embracing your demons: an overview of acceptance and commitment therapy*. Psychotherapy in Australia, 2006. **12**: p. 2-8.
793. Williams, J., I. Russell & D. Russell, *Mindfulness-based cognitive therapy: further issues in current evidence and future research*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2008. **76**(3): p. 524-9.
794. Klerman, G.L., et al., *Interpersonal psychotherapy of depression*. 1984, New York: Basic Books.
795. Dykieriek, P. & E. Schramm, *Interpersonelle Psychotherapie*, in *Psychiatrische Rehabilitation*, W. Rössler, Editor. 2004, Springer: Heidelberg. p. 275-92.
796. Schramm, E., *Interpersonelle Psychotherapie*. 1998, Stuttgart: Schattauer.
797. Finke, J., *Gesprächspsychotherapie. Grundlagen und spezifische Anwendungen*. 3 ed. 2004, Stuttgart: Thieme.
798. Speierer, G.W., *Das differentielle Inkongruenzmodell (DIM)*. Handbuch der Gesprächspsychotherapie als Inkongruenzbehandlung. 1994, Heidelberg: Asanger.
799. Greenberg, L.S., L.N. Rice & R. Elliott, *Facilitating Emotional Change The Moment-by-Moment Process*. 1993, New York: Guilford.
800. Watson, J.C. & D.L. Bedard, *Clients' emotional processing in psychotherapy: A comparison between cognitive-behavioral and process-experiential therapies*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2006. **74**(1): p. 152-159.
801. Watson, J.C., et al., *Comparing the effectiveness of process-experiential with cognitive-behavioral psychotherapy in the treatment of depression*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2003. **71**(4): p. 773-781.
802. Greenberg, L.S. & J. Watson, *Experiential therapy of depression: Differential effects of client-centered relationship conditions and process experiential interventions*. Psychotherapy Research, 1998. **8**(2): p. 210-224.
803. Hautzinger, M., *Depression im Alter*. 2000, Weinheim: Beltz.
804. Hautzinger, M. & E. Kischkel, *Psychotherapeutisches Behandlungsprogramm für Depression (Handbuch und Materialien)*. Kompetenznetz Depression, 1999.
805. Herrle, J. & C. Kühner, *Depression bewältigen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm nach PM Lewinsohn*. 1994, Weinheim: PVU.
806. Ihle, W. & J. Herrle, *Stimmungsprobleme bewältigen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm zur Prävention, Behandlung und Rückfallprophylaxe depressiver Störungen im Jugendalter nach Clarke und Lewinsohn*. 2003, Tübingen: Deutschen Gesellschaft für Verhaltenstherapie.
807. Kühner, C. & I. Weber, *Depressionen vorbeugen. Ein Gruppenprogramm nach R. F. Munoz*. 2001, Göttingen: Hogrefe.
808. Beach, S.R., *Marital and family processes in depression: A scientific foundation for clinical practice*, in *Marital and family processes in depression: A scientific foundation for clinical practice*. 2001, American Psychological Association; US: Washington, DC. p. xx, 259.
809. Bodenmann, G., *Stress und Coping bei Paaren*. 2000, Göttingen: Hogrefe.
810. Beach, S.R., E.E. Sandeen & K.D. O'Leary, *Depression and marriage*. 1990, New York: Guilford Pr.
811. Jacobson, N.S., et al., *Marital therapy as a treatment for depression*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1991. **59**(4): p. 547-557.
812. Dimidjian, S., et al., *Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2006. **74**(4): p. 658-670.

813. Hardy, G.E., et al., *Sudden gains in cognitive therapy for depression: a replication and extension*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2005. **73**(1): p. 59-67.
814. Longmore, R.J. & M. Worrell, *Do we need to challenge thoughts in cognitive behavior therapy?* Clinical Psychology Review, 2007. **27**(2): p. 173-187.
815. Cape, J., et al., *Brief psychological therapies for anxiety and depression in primary care: meta-analysis and meta-regression*. BMC Medicine, 2010. **8**: p. 38.
816. Cuijpers, P., et al., *The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size*. Psychological Medicine, 2010. **12**: p. 211-223.
817. Cuijpers, P., et al., *Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Psychology Review, 2011. **31**: p. 353-360.
818. Cuijpers, P., *A psychoeducational approach to the treatment of depression: A meta-analysis of Lewinsohn's 'Coping With Depression' course*. Behavior Therapy, 1998. **29**(3): p. 521-533.
819. McDermut, W., I.W. Miller & R.A. Brown, *The efficacy of group psychotherapy for depression: A meta-analysis and review of the empirical research*. Clinical Psychology: Science and Practice, 2001. **8**(1): p. 98-116.
820. Toseland, R.W. & M. Siporin, *When to recommend group treatment: A review of the clinical and the research literature*. International Journal of Group Psychotherapy, 1986. **36**(2): p. 171-201.
821. VanderVoort, D.J. & A. Fuhrman, *The efficacy of group therapy for depression: A review of the literature*. Small Group Research, 1991. **22**(3): p. 320-338.
822. Ihle, W., et al., *Evaluation eines kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppenprogramms für depressive Jugendliche und junge Erwachsene*. Kindheit und Entwicklung, 2002. **11**(4): p. 238-47.
823. Ayen, I. & M. Hautzinger, *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen im Klimakterium: Eine kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie*. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 2004. **33**(4): p. 290-9.
824. Hautzinger, M., S. Welz & S. Utzeri, *Gruppen- oder Einzelpsychotherapie bei Depressionen im Alter. Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudie. Unveröffentlichter Forschungsbericht*. 2005, Tübingen: Univ. Tübingen.
825. Kühner, C., M.C. Angermeyer & H.O. Veiel, *Cognitive-behavioral group intervention as a means of tertiary prevention in depressed patients: Acceptance and short-term efficacy*. Cognitive Therapy and Research, 1996. **20**(4): p. 391-409.
826. Huntley, A., R. Araya & C. Salisbury, *Group psychological therapies for depression in the community: systematic review and meta-analysis*. British Journal of Psychiatry 2012. **200**: p. 184-90.
827. Bolton, P., et al., *Group Interpersonal Psychotherapy for Depression in Rural Uganda: A Randomized Controlled Trial*. Journal of the American Medical Association, 2003. **289**(23): p. 3117-3124.
828. Wahl, R., *Kurzpsychotherapie bei Depressionen. Interpersonelle Psychotherapie und kognitive Therapie im Vergleich*. 1994, Opladen: Westdeutscher Verl.
829. Barbato, A. & B. D'Avanzo, *Marital therapy for depression*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009. DOI: **10.1002/14651858**.
830. Henken, T., et al., *Family therapy for depression*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009. DOI: **10.1002/14651858**.
831. De Rubeis, R.J. & P. Crits-Christoph, *Empirically supported individual and group psychological treatments for adult mental disorders*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1998. **66**(1): p. 37-52.
832. Hollon, S.D., et al., *Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression*. Archives of General Psychiatry, 2005. **62**(4): p. 417-422.
833. Dobson, K.S., *A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1989. **57**(3): p. 414-419.
834. Gaffan, E.A., I. Tsaousis & S.M. Kemp-Wheeler, *Researcher allegiance and meta-analysis: The case of cognitive therapy for depression*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1995. **63**(6): p. 966-980.
835. Spielmans, G., M. Berman & A. Usitalo, *Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis*. The Journal of Nervous and Mental Disease, 2011. **199**: p. 142-149.

836. Tolin, D., *Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies?: A meta-analytic review.* Clinical Psychology Review, 2010. **30**: p. 710-720.
837. Leichsenring, F., S. Klein & S. Salzer, *The Efficacy of Psychodynamic Psychotherapy in Specific Mental Disorders: A 2013 Update of Empirical Evidence.* Contemporary Psychoanalysis, 2014. **50**(1-2): p. 89-130.
838. Shinohara, K., et al., *Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. DOI: **10.1002/14651858**.
839. Mazzucchelli, T., R. Kane & C. Rees, *Behavioral Activation Treatments for Depression in Adults: A Meta-analysis and Review.* Clinical Psychology: Science and Practice, 2009. **16**: p. 383-411.
840. Barth, J., et al., *Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis.* PLoS Med, 2013. **10**, DOI: **10.1371/journal.pmed.1001454**.
841. Ebrahim, S., et al., *Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression in patients receiving disability benefits: a systematic review and individual patient data meta-analysis.* PLoS One, 2012. **7**(11): p. 29.
842. Hans, E. & W. Hiller, *Effectiveness of and dropout from outpatient cognitive behavioral therapy for adult unipolar depression: a meta-analysis of nonrandomized effectiveness studies.* J Consult Clin Psychol, 2013. **81**(1): p. 75-88.
843. Hunot, V., et al., *'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression.* DOI: 10.1002/14651858, 2013.
844. Hofmann, S., et al., *The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review.* Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2010. **78**: p. 169-183.
845. Strauss, C., et al., *Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials.* PLoS One, 2014. **9**(4).
846. Crits-Christoph, P., *The efficacy of brief dynamic psychotherapy: A meta-analysis.* American Journal of Psychiatry, 1992. **149**(2): p. 151-158.
847. Leichsenring, F., *Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: A meta-analytic approach.* Clinical Psychology Review, 2001. **21**(3): p. 401-419.
848. Leichsenring, F., S. Rabung & E. Leibing, *The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: A meta-analysis.* Archives of General Psychiatry, 2004. **61**(12): p. 1208-1216.
849. Thompson, L.W., D. Gallagher & J.S. Breckenridge, *Comparative effectiveness of psychotherapies for depressed elders.* Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1987. **55**(3): p. 385-390.
850. Cooper, P.J., et al., *Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression. I. Impact on maternal mood.* British Journal of Psychiatry, 2003. **182**(MAY): p. 412-419.
851. Leichsenring, F., *Are psychodynamic and psychoanalytic therapies effective? A review of empirical data.* International Journal of Psychoanalysis, 2005. **86**(3): p. 841-868.
852. Abbass, A.A., et al., *Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders.* Cochrane Database Syst Rev, 2014. **1**(7).
853. Driessen, E., et al., *The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis.* Clinical Psychology Review, 2010. **30**: p. 25-36.
854. Leichsenring, F., et al., *The Empirical Status of Psychodynamic Psychotherapy - An Update: Bambi's Alive and Kicking.* Psychother Psychosom, 2015. **84**(3): p. 129-48.
855. Brockmann, J., T. Schlüter & J. Eckert, *Langzeitwirkungen psychoanalytischer und verhaltenstherapeutischer Langzeittherapien. Eine vergleichende Studie aus der Praxis niedergelassener Psychotherapeuten.* Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie, 2006. **51**: p. 15-25.
856. Leichsenring, F., et al., *The Gottingen study of psychoanalytic therapy: First results.* International Journal of Psychoanalysis, 2005. **86**(2): p. 433-455.
857. Leuzinger-Bohrleber, M., et al., *Langzeitwirkungen von Psychoanalysen und Psychotherapien: Eine multiperspektivische, repräsentative Katamnesestudie.* Psyche, 2001. **55**: p. 193-276.

858. Rudolf, G., et al., *Effektivität und Effizienz psychoanalytischer Langzeittherapie: Die Praxisstudie analytische Langzeittherapie*, in *Psychoanalyse des Glaubens*, A. Gerlach, A. Schlösser & A. Springer, Editors. 2004, Psychosozial-Verl: Gießen. p. 515-28.
859. Grande, T., et al., *Differential effects of two forms of psychoanalytic therapy: Results of the Heidelberg-Berlin study*. *Psychotherapy Research*, 2006. **16**(4): p. 470-485.
860. Jacobsen, T., et al., *Ergebnisse analytischer Langzeitpsychotherapien bei spezifischen psychischen Störungen: Verbesserungen in der Symptomatik und in interpersonellen Beziehungen*. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 2007. **53**(2): p. 87-110.
861. Huber, D. & G. Klug, *Munich Psychotherapy Study (MPS): Preliminary results on process and outcome of psychoanalytic psychotherapy - A prospective psychotherapy study with depressed patients*. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin*, 2005. **55**: p. 101.
862. Sandell, R., J. Blomberg & A. Lazar, *Wiederholte Langzeitkatamnesen von Langzeitpsychotherapien und Psychoanalysen*. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 1999. **45**(1): p. 43-56.
863. Sandell, R., et al., *Unterschiedliche Langzeitergebnisse von Psychoanalysen und Langzeitpsychotherapien. Aus der Forschung des Stockholmer Psychoanalyse- und Psychotherapieprojekts*. *Psyche*, 2001. **55**: p. 273-310.
864. Huber, D., et al., *Comparison of cognitive-behaviour therapy with psychoanalytic and psychodynamic therapy for depressed patients - a three-year follow-up study*. *Z Psychosom Med Psychother*, 2012. **58**(3): p. 299-316.
865. de Maat, S., et al., *The current state of the empirical evidence for psychoanalysis: a meta-analytic approach*. *Harv Rev Psychiatry*, 2013. **21**(3): p. 107-37.
866. Knekt, P., et al., *Randomized trial on the effectiveness of long- and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up*. *Psychol Med*, 2008. **38**(5): p. 689-703.
867. Knekt, P., et al., *Randomized trial on the effectiveness of long- and short-term psychotherapy on psychiatric symptoms and working ability during a 5-year follow-up*. *Nord J Psychiatry*, 2013. **67**(1): p. 59-68.
868. Leff, J., et al., *The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants v. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs*. *Br J Psychiatry*, 2000. **177**: p. 95-100.
869. Seikkula, J., et al., *Couple therapy for depression in a naturalistic setting in finland: a 2-year randomized trial*. *Journal of Family Therapy*, 2013. **35**(3): p. 281-302.
870. Balslev Jorgensen, M., H. Dam & T.G. Bolwig, *The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: a review*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1998. **98**(1): p. 1-13.
871. Feijo De Mello, M., et al., *A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2005. **255**(2): p. 75-82.
872. Cuijpers, P., et al., *Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis*. *The American Journal of Psychiatry*, 2011. **168**: p. 581-592.
873. van Hees, M.L., et al., *The effectiveness of individual interpersonal psychotherapy as a treatment for major depressive disorder in adult outpatients: a systematic review*. *BMC Psychiatry*, 2013. **13**(22): p. 13-22.
874. Elliott, R., L.S. Greenberg & G. Lietaer, *Research on experiential psychotherapies*, in *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, M.J. Lambert, Editor. 2004, Wiley: New York. p. 493-540.
875. Chambless, D.L. & S.D. Hollon, *Defining empirically supported therapies*. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1998. **66**(1): p. 7-18.
876. King, M., et al., *Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy and usual general practitioner care in the management of depression as well as mixed anxiety and depression in primary care*. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2000. **4**(19): p. 1-83.
877. Meyer, A., *Das Hamburger Kurzpsychotherapie-Vergleichsexperiment*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1981. **35**: p. 81-207.
878. Meyer, A., et al., *12-Year follow-up study of the Hamburg short psychotherapy experiment: An overview*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1988. **50**(4): p. 192-200.

879. Teusch, L., et al., *Antidepressant medication and the assimilation of problematic experiences in psychotherapy*. Psychotherapy Research, 2003. **13**(3): p. 307-322.
880. Teusch, L., et al., *Effects of client-centered psychotherapy for personality disorders alone and in combination with psychopharmacological treatment: An empirical follow-up study*. Psychotherapy and Psychosomatics, 2001. **70**(6): p. 328-336.
881. Watson, J.C. & L.S. Greenberg, *Pathways to change in the psychotherapy of depression: Relating process to session change and outcome*. Psychotherapy, 1996. **33**(2): p. 262-74.
882. Pos, A.E., et al., *Emotional Processing during Experiential Treatment of Depression*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2003. **71**(6): p. 1007-1016.
883. De Maat, S., et al., *Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis*. Psychotherapy Research, 2006. **16**(5): p. 566-578.
884. Blackburn, I.M., et al., *The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination*. British Journal of Psychiatry, 1981. **139**: p. 181-9.
885. Blackburn, I.M. & R.G. Moore, *Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression*. British Journal of Psychiatry, 1997. **171**(OCT.): p. 328-334.
886. Murphy, G.E., et al., *Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression*. Archives of General Psychiatry, 1984. **41**(1): p. 33-41.
887. Jarrett, R.B., et al., *Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: A double-blind, placebo-controlled trial*. Archives of General Psychiatry, 1999. **56**(5): p. 431-437.
888. Weissman, M.M., et al., *The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes*. American Journal of Psychiatry, 1979. **136**(4B): p. 555-8.
889. Schulberg, H.C., et al., *Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes*. Archives of General Psychiatry, 1996. **53**(10): p. 913-919.
890. Shapiro, D.A., et al., *Effects of treatment duration and severity of depression on the effectiveness of cognitive-behavioral and psychodynamic-interpersonal psychotherapy*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1994. **62**(3): p. 522-34.
891. De Jonghe, F., et al., *Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression*. Journal of Affective Disorders, 2001. **64**(2-3): p. 217-229.
892. Ward, E., et al., *Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: Clinical effectiveness*. British Medical Journal, 2000. **321**(7273): p. 1383-1388.
893. Brockmann, J., et al., *Die Effekte psychoanalytisch orientierter und verhaltenstherapeutischer Langzeittherapien. Eine vergleichende Studie aus der Praxis niedergelassener Psychotherapeuten*. Psychotherapy and Psychosomatics, 2002. **47**: p. 347-55.
894. Huber, D., T. Brandl & G. Klug, *The scales of psychological capacities: Measuring beyond symptoms*. Psychotherapy Research, 2004. **14**(1): p. 89-106.
895. Huber, D., G. Henrich & G. Klug, *The scales of psychological capacities: Measuring change in psychic structure*. Psychotherapy Research, 2005. **15**(4): p. 445-456.
896. Huber, D. & G. Klug, *Contribution to the measurement of mode-specific effects in longterm psychoanalytic psychotherapy*, in *Research on Psychoanalytic Psychotherapy with Adults*, P. Richardson, H. Kächele & C. Rendlund, Editors. 2004, Karnac EFPP Series: London. p. 63-80.
897. Huber, D., G. Klug & M. von Rad, *Münchener Psychotherapie-Studie (MPS)*, in *Psychoanalysen im Rückblick*, M. Leuzinger-Bohrleber & U. Stuhr, Editors. 1997, Psychosozial: Gießen. p. 454-69.
898. Huber, D., G. Klug & M. von Rad, *Ein Vergleich zwischen Psychoanalysen und psychodynamischen Psychotherapien unter besonderer Berücksichtigung therapiespezifischer Ergebnisse*, in *Langzeitpsychotherapien - Perspektiven für Therapeuten und Wissenschaftler*, U. Stuhr, M. Leuzinger-Bohrleber & M.E. Beutel, Editors. 2001, Kohlhammer: Stuttgart. p. 260-70.
899. Huber, D., G. Klug & R.S. Wallerstein, *Skalen psychischer Kompetenzen (SPK). Ein Messinstrument für therapeutische Veränderung in der psychischen Struktur. Incl. Manual und Interviewleitfaden*. 2006, Stuttgart: Kohlhammer.
900. De Rubeis, R.J., et al., *Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression*. Archives of General Psychiatry, 2005. **62**(4): p. 409-416.

901. Frank, E. & C. Spanier, *Interpersonal psychotherapy for depression: Overview, clinical efficacy, and future directions*. Clinical Psychology: Science and Practice, 1995. **2**(4): p. 349-369.
902. Markowitz, J.C., *Psychotherapy of dysthymia*. American Journal of Psychiatry, 1994. **151**(8): p. 1114-1121.
903. Cuijpers, P., et al., *Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis*. Clinical Psychology Review, 2010. **30**: p. 51-62.
904. von Wolff, A., et al., *Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: A systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry, 2012. **12**: p. 61.
905. Kriston, L., et al., *Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis*. Depression and Anxiety, 2014. **epub ahead of print**.
906. Kocsis, J.H., et al., *Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial*. Archives of General Psychiatry, 2009. **66**: p. 1178-1188.
907. Cuijpers, P., et al., *Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis*. Clin Psychol Rev, 2010. **30**(1): p. 51-62.
908. Imel, Z.E., et al., *A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia*. J Affect Disord, 2008. **110**(3): p. 197-206.
909. Kriston, L., et al., *Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis*. Depress Anxiety, 2014. **31**(8): p. 621-30.
910. Segal, Z.V., D.K. Whitney & R.W. Lam, *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III. Psychotherapy*. Canadian Journal of Psychiatry, 2001. **Revue canadienne de psychiatrie. 46 Suppl 1**: p. 29S-37S.
911. Ravindran, A.V., et al., *Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: Clinical symptoms and functional impairments*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(10): p. 1608-1617.
912. Dunner, D.L., et al., *Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder*. Depression, 1996. **4**(1): p. 34-41.
913. Williams Jr., J.W., et al., *Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults*. Journal of the American Medical Association, 2000. **284**(12): p. 1519-1526.
914. Browne, G., et al., *Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-Month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs*. Journal of Affective Disorders, 2002. **68**(2-3): p. 317-330.
915. Markowitz, J.C., et al., *A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients*. Journal of Affective Disorders, 2005. **89**(1-3): p. 167-175.
916. Miller, I.W., W.H. Norman & G.I. Keitner, *Combined treatment for patients with double depression*. Psychotherapy and Psychosomatics, 1999. **68**(4): p. 180-185.
917. Nemeroff, C.B., et al., *Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma*. [Erratum appears in Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Nov 8;102(45):16530]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003. **100**(24): p. 14293-6.
918. Schatzberg, A.F., et al., *Chronic depression: Medication (Nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not*. Archives of General Psychiatry, 2005. **62**(5): p. 513-520.
919. Peng, X.D., et al., *Cognitive behavioural therapy and reminiscence techniques for the treatment of depression in the elderly: a systematic review*. J Int Med Res, 2009. **37**(4): p. 975-82.
920. Wilson, K.C., P.G. Mottram & C.A. Vassilas, *Psychotherapeutic treatments for older depressed people*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **23**(1).
921. Kiosses, D.N., A.C. Leon & P.A. Arean, *Psychosocial interventions for late-life major depression: evidence-based treatments, predictors of treatment outcomes, and moderators of treatment effects*. Psychiatr Clin North Am, 2011. **34**(2): p. 377-401.
922. Gould, R.L., M.C. Coulson & R.J. Howard, *Cognitive behavioral therapy for depression in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(10): p. 1817-30.

923. Francis, J.L. & A. Kumar, *Psychological treatment of late-life depression*. *Psychiatr Clin North Am*, 2013. **36**(4): p. 561-75.
924. Krishna, M., et al., *A systematic review and meta-analysis of group psychotherapy for sub-clinical depression in older adults*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013. **28**(9): p. 881-8.
925. Ermann, M. & B. Waldvogel, *Psychodynamische Psychotherapie - Grundlagen und klinische Anwendungen*. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*, ed. H.-J. Möller, G. Laux & H.-P. Kapfhammer. 2011, Berlin: Springer.
926. Yon, A. & F. Scogin, *Behavioural activation as a treatment for geriatric depression*. *Clin Gerontol*, 2009. **32**: p. 91-103.
927. Areean, P., *Problem-solving Therapy*. *Psychiatric Annals Online*, 2009. **39**: p. 854-862.
928. Hautzinger, M., *Depression im Alter. Erkennen, bewältigen, behandeln. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm*. 2000, Weinheim: Beltz.
929. Hautzinger, M. & S. Welz, *[Cognitive behavioral therapy for depressed older outpatients--a controlled, randomized trial]*. *Z Gerontol Geriatr*, 2004. **37**(6): p. 427-35.
930. Hautzinger, M. & S. Welz, *Kurz- und längerfristige Wirksamkeit psychologischer Interventionen bei Depressionen im Alter*. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 2008. **37**: p. 52-60.
931. Cody, R. & K. Drysdale, *The effects of psychotherapy on reducing depression in residential aged care: A meta-analytic review*. *Clinical Gerontologist*, 2013. **36**: p. 46-69.
932. Payne, K. & D. Marcus, *The efficacy of group psychotherapy for older adult clients: A meta-analysis*. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice*, 2008. **12**: p. 268-278.
933. Lee, S.Y., et al., *Non-pharmacological prevention of major depression among community-dwelling older adults: a systematic review of the efficacy of psychotherapy interventions*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012. **55**(3): p. 522-9.
934. Cuijpers, P., et al., *Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review*. *Depress Anxiety*, 2012. **29**(10): p. 855-64.
935. Conte, H.R., et al., *Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression. A systematic analysis of the evidence*. *Archives of General Psychiatry*, 1986. **43**(5): p. 471-479.
936. Friedman, M.A., J.B. Detweiler-Bedell & H.E. Leventhal, *Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder*. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 2004. **11**(1): p. 47-68.
937. Hautzinger, M., *Psychotherapie und Pharmakotherapie bei Depressionen*. *Psychotherapeut*, 1995. **40**: p. 373-80.
938. Jindal, R.D. & M.E. Thase, *Integrating Psychotherapy and Pharmacotherapy to Improve Outcomes Among Patients With Mood Disorders*. *Psychiatric Services*, 2003. **54**(11): p. 1484-1490.
939. Wexler, B.E. & D.V. Cicchetti, *The outpatient treatment of depression. Implications of outcome research for clinical practice*. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1992. **180**(5): p. 277-286.
940. Cuijpers, P., et al., *The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2010. **121**: p. 415-423.
941. Cuijpers, P., et al., *Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis*. *Depression and Anxiety*, 2009. **26**: p. 279-288.
942. Paykel, E.S., et al., *Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression*. *Psychological Medicine*, 1995. **25**(6): p. 1171-1180.
943. Frank, E., et al., *Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression: Contributing factors*. *Archives of General Psychiatry*, 1991. **48**(12): p. 1053-1059.
944. Kennedy, S.H., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments*. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2001. **Revue canadienne de psychiatrie**. **46 Suppl 1**: p. 38S-58S.
945. Simons, A.D., et al., *Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year*. *Archives of General Psychiatry*, 1986. **43**(1): p. 43-48.
946. Shea, M.T., et al., *Course of depressive symptoms over follow-up: Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program*. *Archives of General Psychiatry*, 1992. **49**(10): p. 782-787.

947. Evans, M.D., et al., *Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression*. Archives of General Psychiatry, 1992. **49**(10): p. 802-808.
948. Elkin, I., et al., *National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments*. Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(11): p. 971-82; discussion 983.
949. Shea, M.T., et al., *Course of depressive symptoms over follow-up: Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program*. Arch Gen Psychiatry, 1992. **49**(10): p. 782-7.
950. Kennedy, S.H., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments*. Can J Psychiatry, 2001. **Revue canadienne de psychiatrie**. **46** (Suppl 1): p. 38S-58S.
951. Gloaguen, V., et al., *A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients*. J Affect Disord, 1998. **49**(1): p. 59-72.
952. De Rubeis, R.J., et al., *Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Mega-analysis of four randomized comparisons*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(7): p. 1007-13.
953. Hollon, S.D., et al., *Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(4): p. 417-22.
954. Evans, M.D., et al., *Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression*. Arch Gen Psychiatry, 1992. **49**(10): p. 802-8.
955. Simons, A.D., et al., *Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year*. Arch Gen Psychiatry, 1986. **43**(1): p. 43-8.
956. Vittengl, J.R., et al., *Reducing Relapse and Recurrence in Unipolar Depression: A Comparative Meta-Analysis of Cognitive-Behavioral Therapy's Effects*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2007. **75**(3): p. 475-488.
957. Beck, A.T., *The current state of cognitive therapy: A 40-year retrospective*. Archives of General Psychiatry, 2005. **62**(9): p. 953-959.
958. Paykel, E.S., et al., *Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial*. Archives of General Psychiatry, 1999. **56**(9): p. 829-835.
959. Galante, J., S. Iribarren & P. Pearce, *Effects of mindfulness-based cognitive therapy on mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Journal of Research in Nursing, 2013. **18**: p. 133-55.
960. Piet, J. & E. Hougaard, *The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. Clin Psychol Rev, 2011. **31**(6): p. 1032-40.
961. Clarke, K., et al., *Can non-pharmacological interventions prevent relapse in adults who have recovered from depression? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Clin Psychol Rev, 2015. **39**: p. 58-70.
962. Fava, G.A., et al., *Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder*. American Journal of Psychiatry, 1994. **151**(9): p. 1295-1299.
963. Fava, G.A., et al., *Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression*. American Journal of Psychiatry, 1996. **153**(7): p. 945-7.
964. Fava, G.A., et al., *Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression*. American Journal of Psychiatry, 1998. **155**(10): p. 1443-5.
965. Fava, G.A., et al., *Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: Preliminary findings*. Archives of General Psychiatry, 1998. **55**(9): p. 816-820.
966. Jarrett, R.B., et al., *Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: A randomized clinical trial*. Archives of General Psychiatry, 2001. **58**(4): p. 381-388.
967. Bockting, C.L., et al., *Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2005. **73**(4): p. 647-57.
968. Teasdale, J.D., et al., *Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2000. **68**(4): p. 615-623.
969. Ma, S.H. & J.D. Teasdale, *Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression: Replication and Exploration of Differential Relapse Prevention Effects*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2004. **72**(1): p. 31-40.

970. Klein, D.N., et al., *Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy as a maintenance treatment for chronic depression*. J Consult Clin Psychol, 2004. **72**(4): p. 681-8.
971. Perlis, R.H., et al., *Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2002. **22**(5): p. 474-480.
972. Frank, E., et al., *Interpersonal psychotherapy and antidepressant medication: Evaluation of a sequential treatment strategy in women with recurrent major depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 2000. **61**(1): p. 51-57.
973. Paykel, E.S., *Cognitive therapy in relapse prevention in depression*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2007. **10**(1): p. 131-136.
974. Sackeim, H.A., et al., *Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial*. Journal of the American Medical Association, 2001. **285**(10): p. 1299-1307.
975. Souery, D., et al., *Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria*. European Neuropsychopharmacology, 1999. **9**(1-2): p. 83-91.
976. Moore, R.G. & I.M. Blackburn, *Cognitive therapy in the treatment of non-responders to antidepressant medication: A controlled pilot study*. Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 1997. **25**(3): p. 251-259.
977. Harpin, R.E., et al., *Cognitive-behavior therapy for chronically depressed patients. A controlled pilot study*. Journal of Nervous and Mental Disease, 1982. **170**(5): p. 295-301.
978. Bristow, M. & J. Bright, *Group cognitive therapy in chronic depression: Results from two intervention studies*. Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 1995. **23**(4): p. 373-380.
979. Barker, W.A., J. Scott & D. Eccleston, *The Newcastle chronic depression study: results of a treatment regime*. International Clinical Psychopharmacology, 1987. **2**(3): p. 261-272.
980. McPherson, S., et al., *The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: A systematic review*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2005. **111**(5): p. 331-340.
981. Trivedi, R., J. Nieuwsma & J. Williams, *Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review*. Journal of General Internal Medicine, 2011. **26**: p. 643-50.
982. Kendler, K.S. & C.O. Gardner, *Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(4): p. 426-35.
983. Weissman, M.M., *Treatment of depression: men and women are different?: Am J Psychiatry*. 2014 Apr; **171**(4):384-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13121668.
984. Fournier, J.C., et al., *Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression*. J Consult Clin Psychol, 2009. **77**(4): p. 775-87.
985. Hoberman, H.M., P.M. Lewinsohn & M. Tilson, *Group treatment of depression: individual predictors of outcome*. J Consult Clin Psychol, 1988. **56**(3): p. 393-8.
986. Jarrett, R.B., et al., *Clinical, cognitive, and demographic predictors of response to cognitive therapy for depression: a preliminary report*. Psychiatry Res, 1991. **37**(3): p. 245-60.
987. Thase, M.E., et al., *Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy?* Am J Psychiatry, 1994. **151**(4): p. 500-5.
988. Schneider, D., et al., *Wirkt die Interpersonelle Psychotherapie besser bei Frauen als bei Männern? Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2008. **58**(1): p. 23-31.
989. Parker, G., B. Blanch & J. Crawford, *Does gender influence response to differing psychotherapies by those with unipolar depression?* J Affect Disord, 2011. **130**(1-2): p. 17-20.
990. McHugh, R.K., et al., *Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(6): p. 595-602.
991. Braun, S.R., B. Gregor & U.S. Tran, *Comparing bona fide psychotherapies of depression in adults with two meta-analytical approaches*. PLoS One, 2013. **8**(6).
992. Cuijpers, P., et al., *Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis*. Clin Psychol Rev, 2011. **31**(3): p. 353-60.
993. von Wolff, A., et al., *Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: A systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry, 2012. **12**(1): p. 61.

994. Hart, S.L., et al., *Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(13): p. 990-1004.
995. Rutledge, T., et al., *A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease*. Psychosom Med, 2013. **75**(4): p. 335-49.
996. Pinquart, M. & S. Forstmeier, *Effects of reminiscence interventions on psychosocial outcomes: a meta-analysis*. Aging Ment Health, 2012. **16**(5): p. 541-58.
997. Cuijpers, P., et al., *Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an "individual patient data" meta-analysis*. Depress Anxiety, 2014. **31**(11): p. 941-51.
998. The UK ECT review group, *Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2003. **361**(9360): p. 799-808.
999. Petrides, G., et al., *ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE*. J ECT, 2001. **17**(4): p. 244-53.
1000. Kellner, C.H., et al., *Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(5): p. 977-82.
1001. Fink, M., *Convulsive therapy: a review of the first 55 years*. J Affect Disord, 2001. **63**(1-3): p. 1-15.
1002. Nobler, M.S. & H.A. Sackeim, *Electroconvulsive therapy*, in *Contemporary Psychiatry*, H. Helmchen, et al., Editors. 2000, Springer: Berlin. p. 425-34.
1003. Pagnin, D., et al., *Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review*. J ECT, 2004. **20**(1): p. 13-20.
1004. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, *Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme*. Dtsch Arztebl, 2003. **100**(8): p. 504-6.
1005. Kellner, C.H., et al., *Appropriateness for electroconvulsive therapy (ECT) can be assessed on a three-item scale*. Med Hypotheses, 2012. **79**(2): p. 204-6.
1006. Rhebergen, D., et al., *Older age is associated with rapid remission of depression after electroconvulsive therapy: a latent class growth analysis*. Am J Geriatr Psychiatry, 2015. **23**(3): p. 274-82.
1007. Flint, A.J. & N. Gagnon, *Effective use of electroconvulsive therapy in late-life depression*. Can J Psychiatry, 2002. **47**(8): p. 734-41.
1008. Dombrowski, A.Y. & B.H. Mulsant, *The evidence for electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of severe late-life depression. ECT: the preferred treatment for severe depression in late life*. Int Psychogeriatr, 2007. **19**(1): p. 10-35.
1009. van der Wurff, F.B., et al., *The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review*. Int J Geriatr Psychiatry, 2003. **18**(10): p. 894-904.
1010. van der Wurff, F.B., et al., *Electroconvulsive therapy for the depressed elderly*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD003593.
1011. Loh, N., et al., *Accessibility, standards and challenges of electroconvulsive therapy in Western industrialized countries: a German example*. World J Biol Psychiatry, 2013. **14**(6): p. 432-40.
1012. DGBS e.V. und DGPPN e.V., *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion*. 2012.
1013. Grözinger, M., et al., *Elektrokrampftherapie kompakt. Für Zuweiser und Anwender*. 2013, Heidelberg: Springer.
1014. Grözinger, M., et al., *Elektrokrampftherapie: Psychiatrische Fachgesellschaften aus vier Ländern empfehlen einen rechtzeitigen und adäquaten Einsatz*. Nervenarzt, 2012. **83**: p. 919-21.
1015. Pfaff, M., et al., *[Electroconvulsive therapy as a "last resort" in the treatment of depression?]*. Psychiatr Prax, 2013. **40**(7): p. 385-90.
1016. Tölle, R., *Nicht die Elektrokrampftherapie, sondern ihre Gegner stehen in der Kritik*. Nervenarzt 2008. **79**: p. 1310-2.
1017. Sackeim, H.A., *Repetitive transcranial magnetic stimulation: what are the next steps?* Biol Psychiatry, 2000. **48**(10): p. 959-61.
1018. Sackeim, H.A., et al., *Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy*. N Engl J Med, 1993. **328**(12): p. 839-46.

1019. Shapira, B., et al., *Cost and benefit in the choice of ECT schedule. Twice versus three times weekly ECT.* Br J Psychiatry Suppl, 1998. **172**: p. 44-8.
1020. American Psychiatric Association, *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association.* 2001, Washington DC: American Psychiatric Association,.
1021. Swartz, C.M., ed. *Electroconvulsive therapy and neuromodulation therapies.* 2009, Cambridge University Press: New York.
1022. Fink, M., et al., *Ambulatory electroconvulsive therapy: report of a task force of the association for convulsive therapy.* Association for Convulsive Therapy. Convuls Ther, 1996. **12**(1): p. 42-55.
1023. Ottosson, J.O., *Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy: Introduction.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 1960. **35**(145): p. 5-6.
1024. Kondratyev, A., R. Ved & K. Gale, *The effects of repeated minimal electroconvulsive shock exposure on levels of mRNA encoding fibroblast growth factor-2 and nerve growth factor in limbic regions.* Neuroscience, 2002. **114**(2): p. 411-6.
1025. Madsen, T.M., et al., *Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy.* Biol Psychiatry, 2000. **47**(12): p. 1043-9.
1026. Piccinni, A., et al., *Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy.* Eur Neuropsychopharmacol, 2009. **19**(5): p. 349-55.
1027. Malberg, J.E., et al., *Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus.* J Neurosci, 2000. **20**(24): p. 9104-10.
1028. Devanand, D.P., et al., *Does ECT alter brain structure?* Am J Psychiatry, 1994. **151**(7): p. 957-70.
1029. Wijeratne, C., G.S. Halliday & R.W. Lyndon, *The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review.* Med J Aust, 1999. **171**(5): p. 250-4.
1030. Prudic, J., H.A. Sackeim & D.P. Devanand, *Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy.* Psychiatry Res, 1990. **31**(3): p. 287-96.
1031. Prudic, J., et al., *Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT.* Am J Psychiatry, 1996. **153**(8): p. 985-92.
1032. Bourgon, L.N. & C.H. Kellner, *Relapse of depression after ECT: a review.* J ECT, 2000. **16**(1): p. 19-31.
1033. Sackeim, H.A., et al., *The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression.* J Clin Psychopharmacol, 1990. **10**(2): p. 96-104.
1034. Lauritzen, L., et al., *Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy.* Acta Psychiatr Scand, 1996. **94**(4): p. 241-51.
1035. Mayur, P.M., et al., *Discontinuation of antidepressant drugs during electroconvulsive therapy: a controlled study.* J Affect Disord, 2000. **58**(1): p. 37-41.
1036. Mukherjee, S., H.A. Sackeim & D.B. Schnur, *Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience.* Am J Psychiatry, 1994 **151**(2): p. 169-76.
1037. Semkovska, M. & D.M. McLoughlin, *Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis.* Biol Psychiatry, 2010. **68**(6): p. 568-77.
1038. Lisanby, S.H., et al., *The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events.* Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(6): p. 581-90.
1039. Devanand, D.P., et al., *Subjective side effects during electroconvulsive therapy.* Convuls Ther, 1995. **11**(4): p. 232-40.
1040. Frederikse, M., G. Petrides & C. Kellner, *Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: a response to the National Institute for Clinical Excellence report.* J ECT, 2006. **22**(1): p. 13-7.
1041. Brakemeier, E.L., et al., *Cognitive-behavioral therapy as continuation treatment to sustain response after electroconvulsive therapy in depression: a randomized controlled trial.* Biol Psychiatry, 2014. **76**(3): p. 194-202.
1042. Sackeim, H.A., et al., *Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome.* Neuropsychopharmacology, 2001. **25**(5): p. 713-28.

1043. Jelovac, A., E. Kolshus & D.M. McLoughlin, *Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis*. *Neuropsychopharmacology*, 2013. **38**(12): p. 2467-74.
1044. Kellner, C.H., et al., *Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE)*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. **63**(12): p. 1337-44.
1045. Brown, E.D., et al., *Efficacy of continuation/maintenance electroconvulsive therapy for the prevention of recurrence of a major depressive episode in adults with unipolar depression: a systematic review*. *J ECT*, 2014. **30**(3): p. 195-202.
1046. Petrides, G., et al., *Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature*. *Neuropsychobiology*, 2011. **64**(3): p. 129-40.
1047. Brakemeier, E.L., et al., *Cognitive-behavioral therapy as continuation treatment to sustain response after electroconvulsive therapy in depression: a randomized controlled trial*. *Biol Psychiatry*, 2014. **76**(3): p. 194-202.
1048. Rabheru, K. & E. Persad, *A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy*. *Can J Psychiatry*, 1997. **42**(5): p. 476-84.
1049. Kuhs, H., D. Farber & R. Tolle, *Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation*. *Biol Psychiatry*, 1996. **39**(10): p. 857-64.
1050. Pflug, B., *The influence of sleep deprivation on the duration of endogenous depressive episodes*. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 1978. **225**(2): p. 173-7.
1051. van den Hoofdakker, R.H., *Chronobiological theories of nonseasonal affective disorders and their implications for treatment*. *J Biol Rhythms*, 1994. **9**(2): p. 157-83.
1052. Leibenluft, E. & T.A. Wehr, *Is sleep deprivation useful in the treatment of depression?* *Am J Psychiatry*, 1992. **149**(2): p. 159-68.
1053. Kuhs, H. & R. Tolle, *Sleep deprivation therapy*. *Biol Psychiatry*, 1991. **29**(11): p. 1129-48.
1054. Wirz-Justice, A. & R.H. van den Hoofdakker, *Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go?* *Biol Psychiatry*, 1999. **46**(4): p. 445-53.
1055. Wiegand, M.H., C.J. Lauer & W. Schreiber, *Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression*. *J Affect Disord*, 2001. **64**(2-3): p. 257-60.
1056. Riemann, D., et al., *How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1999. **249**(5): p. 231-7.
1057. Voderholzer, U., et al., *Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003. **253**(2): p. 68-72.
1058. Lam, R.W., et al., *Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder*. *Am J Psychiatry*, 1995. **152**(12): p. 1765-70.
1059. Ruhrmann, S., et al., *Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder*. *Psychol Med*, 1998. **28**(4): p. 923-33.
1060. Lee, T.M. & C.C. Chan, *Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis*. *Acta Psychiatr Scand*, 1999. **99**(5): p. 315-23.
1061. Lam, R.W. & A.J. Levitt, *Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder*. 1999, Vancouver: Clinical Academic Publ.
1062. Golden, R.N., et al., *The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence*. *Am J Psychiatry*, 2005. **162**(4): p. 656-62.
1063. Eastman, C.I., et al., *Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial*. *Arch Gen Psychiatry*, 1998. **55**(10): p. 883-9.
1064. Terman, M., J.S. Terman & D.C. Ross, *A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 1998. **55**(10): p. 875-82.
1065. Tuunainen, A., D.F. Kripke & T. Endo, *Light therapy for non-seasonal depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD004050.
1066. WHO, *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. . WHO Library. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf, 2010.
1067. American College of Sports Medicine, *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 4th Edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.

1068. Garber, C.E., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(7): p. 1334-59.
1069. Cooney, G.M., et al., *Exercise for depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **12**(9).
1070. Krogh, J., et al., *The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Psychiatry, 2011. **72**(4): p. 529-38.
1071. Pinchasov, B.B., et al., *Mood and energy regulation in seasonal and non-seasonal depression before and after midday treatment with physical exercise or bright light*. Psychiatry Res, 2000. **94**(1): p. 29-42.
1072. Robertson, R., et al., *Walking for depression or depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Mental Health and Physical Activity, 2012 **5**: p. 66–75.
1073. Blake, H., et al., *How effective are physical activity interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review*. Clin Rehabil, 2009. **23**(10): p. 873-87.
1074. Bridle, C., et al., *Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Br J Psychiatry, 2012. **201**(3): p. 180-5.
1075. Potter, R., et al., *A systematic review of the effects of physical activity on physical functioning, quality of life and depression in older people with dementia*. Int J Geriatr Psychiatry, 2011. **26**(10): p. 1000-11.
1076. Gellis, Z.D. & C. Kang-Yi, *Meta-analysis of the effect of cardiac rehabilitation interventions on depression outcomes in adults 64 years of age and older*. Am J Cardiol, 2012. **110**(9): p. 1219-24.
1077. van het Hoofd, M.G.V., et al., *Does exercise therapy affect depression or depressive symptoms after stroke? Physical Therapy Reviews*, 2011. **13**(3): p. 191-200.
1078. Craft, L.L., et al., *Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(1): p. 3-19.
1079. Brown, J.C., et al., *The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis*. PLoS One, 2012. **7**(1): p. 27.
1080. Oh, B., et al., *Effects of qigong on depression: a systemic review*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **134737**(10): p. 4.
1081. Wang, C., et al., *Tai Chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis*. BMC Complement Altern Med, 2010. **10**(23): p. 1472-6882.
1082. Wang, F., et al., *The effects of qigong on anxiety, depression, and psychological well-being: a systematic review and meta-analysis*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **152738**(10): p. 14.
1083. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), *Nonpharmaceutical management of depression in adults*. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign114.pdf>, 2010.
1084. George, M.S., S.H. Lisanby & H.A. Sackheim, *Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry*. Arch Gen Psychiatry, 1999. **56**(4): p. 300-11.
1085. McNamara, B., et al., *Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders*. Psychol Med, 2001. **31**(7): p. 1141-6.
1086. Pascual-Leone, A., et al., *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression*. Lancet, 1996. **348**(9022): p. 233-7.
1087. Wassermann, E.M., *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998. **108**(1): p. 1-16.
1088. Rossi, S., et al., *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(12): p. 2008-39.
1089. Wassermann, E.M., *Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation*. Depress Anxiety, 2000. **12**(3): p. 124-9.
1090. Lefaucheur, J.P., et al., *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. Clin Neurophysiol, 2014. **125**(11): p. 2150-206.
1091. O'Reardon, J.P., et al., *Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(11): p. 1208-16.
1092. George, M.S., et al., *Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial*. Archives of General Psychiatry, 2010. **67**(5): p. 507-16.

1093. Levkovitz, Y., et al., *Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial*. World Psychiatry, 2015. **14**(1): p. 64-73.
1094. Berlim, M.T., et al., *Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. Psychol Med, 2014. **44**(2): p. 225-39.
1095. Bares, M., et al., *Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study*. J Affect Disord, 2009. **118**(1-3): p. 94-100.
1096. Herwig, U., et al., *Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial*. Br J Psychiatry, 2007. **191**: p. 441-8.
1097. George, M.S., et al., *Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy*. Biol Psychiatry, 2000. **47**(4): p. 287-95.
1098. Rush, A.J., et al., *Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(5): p. 347-54.
1099. Rush, A.J., et al., *Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(5): p. 355-63.
1100. Martin, J.L. & E. Martin-Sanchez, *Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs*. Eur Psychiatry, 2012. **27**(3): p. 147-55.
1101. Schene, A.H., et al., *Adjuvant occupational therapy for work-related major depression works: randomized trial including economic evaluation*. Psychol Med, 2007. **37**(3): p. 351-62.
1102. Reuster, T., *Effektivität der Ergotherapie im psychiatrischen Krankenhaus. Mit einer Synopse zu Geschichte, Stand und aktueller Entwicklung der psychiatrischen Ergotherapie*. 2006, Darmstadt: Steinkopff.
1103. Kramer, B., M. Simon & H. Katschnig, *Die Beurteilung psychiatrischer Berufsgruppen durch die Angehörigen*. Psychiatr Prax, 1996. **23**(1): p. 29-32.
1104. Ziemann, G.H., *Der Stellenwert der Ergotherapie im stationären psychiatrischen Therapiekonzept - Ergebnisse einer Befragung von Patienten und Angestellten*, in *Ergotherapie und Psychiatrie. Perspektiven aktueller Forschung*, T. Reuster & O. Bach, Editors. 2002, Thieme: Stuttgart. p. 85-98.
1105. Brieger, P. & A. Marneros, *Komorbidität bei psychiatrischen Krankheiten*. Nervenarzt, 2000. **71**(7): p. 525-34.
1106. Simon, G.E., M. von Korff & W. Barlow, *Health care costs of primary care patients with recognized depression*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(10): p. 850-6.
1107. Verbosky, L.A., K.N. Franco & J.P. Zrull, *The relationship between depression and length of stay in the general hospital patient*. J Clin Psychiatry, 1993. **54**(5): p. 177-81.
1108. Katon, W. & M.D. Sullivan, *Depression and chronic medical illness*. J Clin Psychiatry, 1990. **51** Suppl: p. 3-11.
1109. Sharma, V., et al., *A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression*. Can J Psychiatry, 1995. **40**(5): p. 270-4.
1110. Breier, A., D.S. Charney & G.R. Heninger, *Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness*. Arch Gen Psychiatry, 1986. **43**(11): p. 1029-36.
1111. Judd, L.L., et al., *Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS)*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1998. **393**: p. 6-11.
1112. Kendall, P.C. & E.C. Flannery-Schroeder, *Methodological issues in treatment research for anxiety disorders in youth*. J Abnorm Child Psychol, 1998. **26**(1): p. 27-38.
1113. Lecrubier, Y., *Is depression under-recognized and undertreated?* International Clinical Psychopharmacology, 1998. **13**(Suppl 5): p. S3-S6.
1114. Brown, T.A. & D.H. Barlow, *Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment and DSM-IV*. J Consult Clin Psychol, 1992. **60**(6): p. 835-44.
1115. Noyes Jr., R., et al., *Generalized anxiety disorder vs. panic disorder. Distinguishing characteristics and patterns of comorbidity*. J Nerv Ment Dis, 1992. **180**(6): p. 369-79.
1116. Massion, A.O., M.G. Warshaw & M.B. Keller, *Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(4): p. 600-7.

1117. Keller, M.B. & D.L. Hanks, *Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes*. J Clin Psychiatry, 1995. **56**(Suppl 6): p. 22-9.
1118. American Psychiatric Association (APA), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 ed. 1994, Washington: APA.
1119. Belzer, K. & F.R. Schneier, *Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment, and treatment*. J Psychiatr Pract, 2004. **10**(5): p. 296-306.
1120. Parker, G., et al., *Predictors of 1-year outcome in depression*. Aust N Z J Psychiatry, 2000. **34**(1): p. 56-64.
1121. Borkovec, T.D. & A.M. Ruscio, *Psychotherapy for generalized anxiety disorder*. J Clin Psychiatry, 2001. **62**(Suppl 11): p. 37-42.
1122. Chambless, D.L. & M.M. Gillis, *Cognitive therapy of anxiety disorders*. J Consult Clin Psychol, 1993. **61**(2): p. 248-60.
1123. Gould, R.A., et al., *Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis*. Behav Ther, 1997. **28**(2): p. 285-305.
1124. Borkovec, T.D. & M.A. Whisman, *Psychosocial treatment for generalized anxiety disorder*. In: *Mavissakalian MR, Prien RF, editors. Long-term treatments of anxiety disorders*. 1996, Washington: APA.
1125. Barlow, D.H., et al., *Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial*. JAMA, 2000. **283**(19): p. 2529-36.
1126. Soyka, M. & M. Lieb, *Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit: Klinische und neurobiologische Aspekte*. Nervenheilkunde, 2004. **23**: p. 13-20.
1127. Ross, H.E., et al., *Diagnosing comorbidity in substance abusers. Computer assessment and clinical validation*. J Nerv Ment Dis, 1994. **182**(10): p. 556-63.
1128. Dongier, M., *What are the treatment options for comorbid alcohol abuse and depressive disorders?* J Psychiatry Neurosci, 2005. **30**(3): p. 224.
1129. Cornelius, J.R., et al., *Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(8): p. 700-5.
1130. Mason, B.J., et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression*. JAMA, 1996. **275**(10): p. 761-7.
1131. Su-Jung, Y., et al., *Mirtazapine für patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: A multicentre, open label study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006. **30**(7): p. 1196-201.
1132. Brown, R.A. & S.E. Ramsey, *Addressing comorbid depressive symptomatology in alcohol treatment*. Prof Psychol, 2000. **31**(4): p. 418-22.
1133. Gual, A., et al., *Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: a randomized controlled trial*. Alcohol Alcohol, 2003. **38**(6): p. 619-25.
1134. Torrens, M., et al., *Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis*. Drug Alcohol Depend, 2005. **78**(1): p. 1-22.
1135. Nunes, E.V. & F.R. Levin, *Treatment of Co-occurring Depression and Substance Dependence: Using Meta-analysis to Guide Clinical Recommendations*. Psychiatr Ann, 2008. **38**(11).
1136. Nunes, E.V. & F.R. Levin, *Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis*. JAMA, 2004. **291**(15): p. 1887-96.
1137. Iovieno, N., et al., *Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials*. J Clin Psychiatry, 2011. **72**(8): p. 1144-51.
1138. Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften, *Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen*. 2015.
1139. Piran, N., S. Kennedy & P.E. Garfinkel, *Affective disturbance in eating disorders*. J Nerv Ment Dis, 1985. **173**: p. 395-400.
1140. Strober, M. & J. Katz, *Depression in the eating disorder: a review and analysis of descriptive, family and biological factors*, in *Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa*, D.M. Garner & P.E. Garfinkel, Editors. 1988, Brunner und Mazel: New York. p. 80-111.
1141. Woodside, B.D. & R. Staab, *Management of psychiatric comorbidity in anorexia nervosa and bulimia nervosa*. CNS Drugs, 2006. **20**(8): p. 655-63.

1142. Kennedy, S.H., et al., *Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes*. J Psychosom Res, 1994. **38**(7): p. 773-82.
1143. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, *Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial*. Arch Gen Psychiatry, 1992. **49**(2): p. 139-47.
1144. Goldstein, D.J., et al., *Effectiveness of fluoxetine therapy in bulimia nervosa regardless of comorbid depression*. Int J Eat Disord, 1999. **25**(1): p. 19-27.
1145. Rothschild, R., et al., *A double-blind placebo-controlled comparison of phenelzine and imipramine in the treatment of bulimia in atypical depressives*. Int J Eat Disord, 1994. **15**(1): p. 1-9.
1146. Krüger, S. & S.H. Kennedy, *Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder*. J Psychiatry Neurosci, 2000. **25**(5): p. 497-508.
1147. Wold, P.N., *Eating disorder symptoms in affective disorder*. J Psychiatry Neurosci, 1991. **16**(4): p. 204-8.
1148. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), *Eating disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. Clinical Guideline 9*. 2004 [cited: 2009 Mai 14]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG9>.
1149. Zimmerman, M., et al., *ECT response in depressed patients with and without a DSM-III personality disorder*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(8): p. 1030-2.
1150. Shea, M.T. & R.M. Hirschfeld, *Chronic mood disorder and depressive personality*. Psychiatr Clin North Am, 1996. **19**(1): p. 103-20.
1151. Shea, M.T., et al., *Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program*. Am J Psychiatry, 1990. **147**(6): p. 711-8.
1152. Flick, S.N., et al., *DSM-III-R personality disorders in a mood and anxiety disorders clinic: prevalence, comorbidity, and clinical correlates*. J Affect Disord, 1993. **27**(2): p. 71-9.
1153. Corruble, E., D. Ginestet & J.D. Guelfi, *Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review*. J Affect Disord, 1996. **37**(2-3): p. 157-70.
1154. Brieger, P., et al., *Consequences of comorbid personality disorders in major depression*. J Nerv Ment Dis, 2002. **190**(5): p. 304-9.
1155. Mulder, R.T., *Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(3): p. 359-71.
1156. Casey, P., et al., *Personality disorder, depression and functioning: results from the ODIN study*. J Affect Disord, 2004. **82**(2): p. 277-83.
1157. Mulder, R., *Personality disorder and outcome in depression*. Br J Psychiatry, 2006. **189**: p. 186-7.
1158. Zimmerman, M., *Diagnosing personality disorders. A review of issues and research methods*. Arch Gen Psychiatry, 1994. **51**(3): p. 225-45.
1159. Tyrer, P., *Somatoform and personality disorders: personality and the soma*. J Psychosom Res, 1995. **39**(4): p. 395-7.
1160. Özmen, M. & E. Özmen, *Treatment Approaches in Patients with Comorbid Depression and Personality Disorder*. . Yeni Symposium: psikiyatri, nöroloji ve davranis bilimleri dergisi, 2005. **43**(2): p. 54-7.
1161. Pilkonis, P.A. & E. Frank, *Personality pathology in recurrent depression: nature, prevalence, and relationship to treatment response*. Am J Psychiatry, 1988. **145**(4): p. 435-41.
1162. Hardy, G.E., et al., *Impact of Cluster C personality disorders on outcomes of contrasting brief psychotherapies for depression*. J Consult Clin Psychol, 1995. **63**(6): p. 997-1004.
1163. Newton-Howes, G., P. Tyrer & T. Johnson, *Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies*. Br J Psychiatry, 2006. **188**: p. 13-20.
1164. Ezquiaga, E., et al., *Factors associated with outcome in major depression: a 6-month prospective study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1998. **33**(11): p. 552-7.
1165. O'Leary, D. & F. Costello, *Personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow-up study*. J Affect Disord, 2001. **63**(1-3): p. 67-78.
1166. Peselow, E.D., R.R. Fieve & C. DiFiglia, *Personality traits and response to desipramine*. J Affect Disord, 1992. **24**(4): p. 209-16.
1167. Sato, T., et al., *Cluster a personality disorder: a marker of worse treatment outcome of major depression?* Psychiatry Res, 1994. **53**(2): p. 153-9.

1168. Casey, P., D. Meagher & E. Butler, *Personality, functioning, and recovery from major depression*. J Nerv Ment Dis, 1996. **184**(4): p. 240-5.
1169. Sareen, J., M. Enns & J.E. Guertin, *The impact of clinically diagnosed personality disorders on acute and one-year outcomes of electroconvulsive therapy*. J ECT, 2000. **16**(1): p. 43-51.
1170. Norden, M.J., *Fluoxetine in borderline personality disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1989. **13**(6): p. 885-93.
1171. Cornelius, J.R., et al., *Fluoxetine trial in borderline personality disorder*. Psychopharmacol Bull, 1990. **26**(1): p. 151-4.
1172. Soloff, P.H., et al., *Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(5): p. 377-85.
1173. Parsons, B., et al., *Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression*. Psychopharmacol Bull, 1989. **25**(4): p. 524-34.
1174. Cowdry, R.W. & D.L. Gardner, *Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(2): p. 111-9.
1175. Lieb, K., et al., *Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials*. Br J Psychiatry, 2010. **196**(1): p. 4-12.
1176. Stuart, S., et al., *Are personality assessments valid in acute major depression?* J Affect Disord, 1992. **24**(4): p. 281-9.
1177. Diguier, L., J.P. Barber & L. Luborsky, *Three concomitants: personality disorders, psychiatric severity, and outcome of dynamic psychotherapy of major depression*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(8): p. 1246-8.
1178. Hoffart, A. & E.W. Martinsen, *Coping strategies in major depressed, agoraphobic and comorbid in-patients: a longitudinal study*. Br J Med Psychol, 1993. **66** p. 143-55.
1179. Hoffart, A. & E.W. Martinsen, *The effects of personality disorders and anxious-depressive comorbidity in patients with unipolar depression and with panic disorder and agoraphobia*. J Personal Disord, 1993. **7**: p. 304-11.
1180. Kool, S., et al., *Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders*. Harv Rev Psychiatry, 2003. **11**(3): p. 133-41.
1181. Bellino, S., et al., *Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy*. Can J Psychiatry, 2006. **51**(7): p. 453-60.
1182. Rief, W., et al., *Lifetime diagnoses in patients with somatoform disorders: which came first?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1992. **241**(4): p. 236-40.
1183. Hiller, W., W. Rief & M.M. Fichter, *How disabled are patients with somatoform disorders?* Gen Hosp Psychiatry, 1997. **19**(6): p. 432-8.
1184. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), *S 3 Leitlinie. Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden*. AWMF-Reg.-Nr. 051-001, 2012.
1185. Patten, S.B., *Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2*. Journal of Affective Disorders, 2001. **63**: p. 35-41.
1186. Wells, K.B., J.M. Golding & M.A. Burnam, *Psychiatric disorder and limitations in physical functioning in a sample of the Los Angeles general population*. American Journal of Psychiatry, 1988. **145**(6): p. 712-717.
1187. Härter, M. & J. Bengel, *Epidemiologie psychischer Störungen in der medizinischen Rehabilitation*. 2001, Unveröffentlichter Projektbericht. Freiburg: Univ. Freiburg, Institut für Psychologie.
1188. Jacobi, F., *Psychische Störungen bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung*, in *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*, M. Härter, H. Baumeister & J. Bengel, Editors. 2007, Springer: Berlin. p. 45-53.
1189. Härter, M. & H. Baumeister, *Ätiologie psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen*. Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen, ed. M. Härter, H. Baumeister & J. Bengel. 2007, Berlin: Springer. 1-14.
1190. Herrmann-Lingen, C. & U. Buss, *Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit*. 2002, Frankfurt: VAS.

1191. Taylor, D., et al., *Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy*. Br J Psychiatry, 2011. **198**(3): p. 179-88.
1192. Evans, D.L., et al., *Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(3): p. 175-89.
1193. Beltman, M., R. Voshaar & A. Speckens, *Cognitive-behavioural therapy for depression in people with a somatic disease: meta-analysis of randomised controlled trials*. The British Journal of Psychiatry, 2010. **197**: p. 11-19.
1194. Rizzo, M., et al., *A systematic review of non-pharmacological treatments for depression in people with chronic physical health problems*. J Psychosom Res, 2011. **71**(1): p. 18-27.
1195. Thombs, B.D., et al., *Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction*. J Gen Intern Med, 2006. **21**(1): p. 30-8.
1196. Tully, P.J. & B.T. Baune, *Comorbid anxiety disorders alter the association between cardiovascular diseases and depression: the German National Health Interview and Examination Survey*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2014. **49**(5): p. 683-91.
1197. Rugulies, R. & J. Siegrist, *Soziologische Aspekte der Entstehung und des Verlaufs der koronaren Herzkrankheit: Soziale Ungleichverteilung der Erkrankung und chronische Distress-Erfahrungen*. 2002, Frankfurt/Main: VAS.
1198. Baumeister, H. & N. Hutter, *Koronare Herzerkrankung und psychische Störungen*, in *BDP-Berichte: Psychologie - Gesellschaft - Politik*, BDP, Editor. 2012, BDP: Berlin.
1199. Hutter, N., H. Baumeister & J. Bengel, *Koronare Herzerkrankung und Depression. Zusammenhang, Diagnostik und Therapie*. Internistische Praxis, 2009. **49**: p. 813-820.
1200. Faller, H., *Depression: Ein prognostischer Faktor bei koronarer Herzkrankheit*. Psychotherapeut, 2005. **50**: p. 265-73.
1201. Albus, C. & K. Köhle, *Krankheitsverarbeitung und Psychotherapie nach Herzinfarkt*, in *Psychosomatische Medizin: Modelle ärztlichen Denkens und Handelns*, T.V. Uexküll, Editor. 2003, Urban und Fischer: München. p. 879-89.
1202. Grippo, A.J. & A.K. Johnson, *Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease*. Neurosci Biobehav Rev, 2002. **26**(8): p. 941-62.
1203. Hesslinger, B., et al., *Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen. Implikationen für Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie*. Nervenarzt, 2002. **73**(3): p. 205-17.
1204. Baumeister, H., N. Hutter & J. Bengel, *Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. **7**(9).
1205. Glassman, A.H., A.I. Rodriguez & P.A. Shapiro, *The use of antidepressant drugs in patients with heart disease*. J Clin Psychiatry, 1998. **59**: p. 16-21.
1206. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators, *Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction*. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med, 1989. **321**(6): p. 406-12.
1207. Dwight, M.M. & A. Stoudemire, *Effects of depressive disorders on coronary artery disease: a review*. Harv Rev Psychiatry, 1997. **5**(3): p. 115-22.
1208. Cohen, H.W., G. Gibson & M.H. Alderman, *Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents*. Am J Med, 2000. **108**(1): p. 2-8.
1209. Zuidersma, M., et al., *Depression treatment after myocardial infarction and long-term risk of subsequent cardiovascular events and mortality: a randomized controlled trial*. J Psychosom Res, 2013. **74**(1): p. 25-30.
1210. Lundbeck GmbH, *Rote-Hand-Brief vom 31. 10. 2011 zu Cipramil® (Citalopram): Zusammenhang von Cipramil® (Citalopramhydrobromid/Citalopramhydrochlorid) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung*. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/201111031.pdf (last accessed on 8 August 2013). 2011.
1211. Lundbeck GmbH, *Rote-Hand-Brief vom 05.12.2011 zu Escitalopram (Ciprallex®): Zusammenhang von Escitalopram (Ciprallex®) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung*. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/201111205.pdf (last accessed on 8 August 2013). 2011.

1212. Shin, D., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol, 2014. **261**(4): p. 686-95.
1213. Rieckmann, N., et al., *Serotonin reuptake inhibitor use, depression, and long-term outcomes after an acute coronary syndrome: a prospective cohort study*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(12): p. 1150-1.
1214. Huang, C.J., et al., *Depression, antidepressants, and the risk of coronary heart disease: a population-based cohort study*. Int J Cardiol, 2013. **168**(5): p. 4711-6.
1215. Dekker, R.L., *Cognitive therapy for depression in patients with heart failure: a critical review*. Heart Fail Clin, 2011. **7**(1): p. 127-41.
1216. Dickens, C., et al., *Characteristics of psychological interventions that improve depression in people with coronary heart disease: a systematic review and meta-regression*. Psychosom Med, 2013. **75**(2): p. 211-21.
1217. ENRICHD Investigators, *Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods*. The ENRICHD investigators. Am Heart J, 2000. **139**(1 Pt 1): p. 1-9.
1218. ENRICHD Investigators, *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design*. Psychosom Med, 2001. **63**(5): p. 747-55.
1219. Berkman, L.F., et al., *Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial*. JAMA, 2003. **289**(23): p. 3106-16.
1220. Hill, D.R., K. Kelleher & S.A. Shumaker, *Psychosocial interventions in adult patients with coronary heart disease and cancer. A literature review*. Gen Hosp Psychiatry, 1992. **14**(6 Suppl): p. 28S-42S.
1221. Jones, D.A. & R.R. West, *Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised controlled trial*. BMJ, 1996. **313**(7071): p. 1517-21.
1222. Mullen, P.D., D.A. Mains & R. Velez, *A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education*. Patient Educ Couns, 1992. **19**(2): p. 143-62.
1223. Thompson, D.R. & R.J. Lewin, *Coronary disease. Management of the post-myocardial infarction patient: rehabilitation and cardiac neurosis*. Heart, 2000. **84**(1): p. 101-5.
1224. Carney, R.M., et al., *Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease*. Psychosom Med, 2000. **62**(5): p. 639-47.
1225. van Melle, J.P., et al., *Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 460-6.
1226. Baumeister, H., N. Hutter & J. Bengel, *Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review*. Diabet Med, 2014. **31**(7): p. 773-86.
1227. Frasure-Smith, N. & F. Lesperance, *Depression and other psychological risks following myocardial infarction*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(6): p. 627-36.
1228. Hackett, M.L. & K. Pickles, *Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies*. Int J Stroke, 2014. **9**(8): p. 1017-25.
1229. Kronenberg, G., J. Katchanov & M. Endres, *[Post-stroke depression: clinical aspects, epidemiology, therapy, and pathophysiology]*. Nervenarzt, 2006. **77**(10): p. 1179-82.
1230. Ihle-Hansen, H., et al., *Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial*. Aging Ment Health, 2014. **18**(5): p. 540-6.
1231. Hackett, M.L., C.S. Anderson & A.O. House, *Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies*. Stroke, 2005. **36**(5): p. 1098-103.
1232. Tharwani, H.M., et al., *Recent advances in poststroke depression*. Curr Psychiatry Rep, 2007. **9**(3): p. 225-31.
1233. Iovieno, N., et al., *Antidepressants for major depressive disorder in patients with a co-morbid axis-III disorder: a meta-analysis of patient characteristics and placebo response rates in randomized controlled trials*. Int Clin Psychopharmacol, 2011. **26**(2): p. 69-74.
1234. Hackett, M.L., et al., *Interventions for treating depression after stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **8**(4).
1235. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), *Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie Nr. 8*. 2012: DEGAM.
1236. Yi, Z.M., F. Liu & S.D. Zhai, *Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis*. Int J Clin Pract, 2010. **64**(9): p. 1310-7.

1237. Chen, Y., et al., *Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2007. **22**(3): p. 159-66.
1238. Robinson, R.G., et al., *Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2008. **299**(20): p. 2391-400.
1239. Bhogal, S.K., et al., *Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(6): p. 1051-7.
1240. Currier, M.B., G.B. Murray & C.C. Welch, *Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992. **4**(2): p. 140-4.
1241. Murray, G.B., V. Shea & D.K. Conn, *Electroconvulsive therapy for poststroke depression*. *J Clin Psychiatry*, 1986. **47**(5): p. 258-60.
1242. Gordon, W.A. & M.R. Hibbard, *Poststroke depression: an examination of the literature*. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997. **78**(6): p. 658-63.
1243. Kneebone, II & E. Dunmore, *Psychological management of post-stroke depression*. *Br J Clin Psychol*, 2000. **39**(Pt 1): p. 53-65.
1244. Mehnert, A., et al., *Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(31): p. 3540-6.
1245. Roth, A.J., K.Z. McClear & M.J. Massie, *Oncology*, in *Psychiatric care of the medical patient*, F.B. Stoudemire A, Greenberg D, Editor. 2000, Oxford Univ. Pr: New York. p. 733-55.
1246. Musselman, D.L., et al., *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*, 2006. **67**(2): p. 288-96.
1247. Shuster, J.L., H.M. Chochinov & D.B. Greenberg, *Psychiatric aspects and psychopharmacologic strategies in palliative care*, in *Psychiatric care of the medical patient*, F.B. Stoudemire A, Greenberg D, Editor. 2000, Oxford Univ. Pr: New York. p. 315-27.
1248. Laoutidis, Z.G. & K. Mathiak, *Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Psychiatry*, 2013. **13**(140): p. 13-140.
1249. Cankurtaran, E.S., et al., *Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine*. *Support Care Cancer*, 2008. **16**(11): p. 1291-8.
1250. Lydiatt, W.M., et al., *Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. **139**(7): p. 678-86.
1251. Antoni, M.H., et al., *Cognitive-behavioral stress management intervention decreases the prevalence of depression and enhances benefit finding among women under treatment for early-stage breast cancer*. *Health Psychol*, 2001. **20**(1): p. 20-32.
1252. Giese-Davis, J., et al., *Change in emotion-regulation strategy for women with metastatic breast cancer following supportive-expressive group therapy*. *J Consult Clin Psychol*, 2002. **70**(4): p. 916-25.
1253. Hopko, D.R., et al., *Brief behavioral activation and problem-solving therapy for depressed breast cancer patients: randomized trial*. *J Consult Clin Psychol*, 2011. **79**(6): p. 834-49.
1254. Piet, J., H. Wurtzen & R. Zachariae, *The effect of mindfulness-based therapy on symptoms of anxiety and depression in adult cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis*. *J Consult Clin Psychol*, 2012. **80**(6): p. 1007-20.
1255. Lockett, T., et al., *Evidence for interventions to improve psychological outcomes in people with head and neck cancer: a systematic review of the literature*. *Support Care Cancer*, 2011. **19**(7): p. 871-81.
1256. Faller, H., et al., *Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(6): p. 782-93.
1257. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF);, *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.0*. AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: TT.MM.JJJJ], 2014.
1258. Anderson, R.J., et al., *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(6): p. 1069-78.
1259. Rotella, F. & E. Mannucci, *Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies*. *J Clin Psychiatry*, 2013. **74**(1): p. 31-7.

1260. Rubin, R.R., et al., *Recognizing and treating depression in patients with diabetes*. Curr Diab Rep, 2004. **4**(2): p. 119-25.
1261. Lustman, P.J., et al., *Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial*. Psychosom Med, 1997. **59**(3): p. 241-50.
1262. de Groot, M., et al., *Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis*. Psychosom Med, 2001. **63**(4): p. 619-30.
1263. Lustman, P.J., et al., *Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. Diabetes Care, 2000. **23**(5): p. 618-23.
1264. Pan, A., et al., *Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus*. Arch Gen Psychiat, 2011. **68**: p. 42-50.
1265. Scherrer, J., et al., *Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2011. **34**: p. 1729-34.
1266. van Dooren, F., et al., *Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e57058. doi: 10.1371/journal.
1267. Black, S.A., *Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans. Results from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly survey*. Diabetes Care, 1999. **22**(1): p. 56-64.
1268. Black, S.A., K.S. Markides & L.A. Ray, *Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(10): p. 2822-8.
1269. Egede, L.E., D. Zheng & K. Simpson, *Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(3): p. 464-70.
1270. Egede, L.E., *Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. adults*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 421-8.
1271. Hermanns, N., et al., *Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors*. Diabet Med, 2005. **22**(3): p. 293-300.
1272. Peyrot, M. & R.R. Rubin, *Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 585-90.
1273. Egede, L.E. & D. Zheng, *Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(1): p. 104-11.
1274. Mezuk, B., et al., *Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis*. Diabetes Care, 2008. **31**: p. 2383-90.
1275. Lustman, P.J., L.S. Griffith & R.E. Clouse, *Depression in Adults with Diabetes*. Semin Clin Neuropsychiatry, 1997. **2**(1): p. 15-23.
1276. Boulton, A.J., et al., *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 956-62.
1277. Kubiak, T., A. Weik & B. Kulzer, *Behandlung psychischer Störungen bei diabetes mellitus*, in *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*, B.H. Härter M, Bengel J, Editor. 2007, Springer: Berlin. p. 111-24.
1278. Norris, S.L., et al., *Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2004. **164**(13): p. 1395-404.
1279. Goodnick, P.J., et al., *Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus*. Psychopharmacol Bull, 1997. **33**(2): p. 261-4.
1280. Markowitz, S.M., et al., *A review of treating depression in diabetes: emerging findings*. Psychosomatics, 2011. **52**(1): p. 1-18.
1281. Lustman, P.J., et al., *Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(5): p. 521-9.
1282. Bair, M.J., et al., *Depression and pain comorbidity: a literature review*. Arch Intern Med, 2003. **163**(20): p. 2433-45.
1283. Arnow, B.A., et al., *Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care*. Psychosom Med, 2006. **68**(2): p. 262-8.
1284. Ohayon, M.M. & A.F. Schatzberg, *Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(1): p. 39-47.

1285. Chaichana, K.L., et al., *Correlation of preoperative depression and somatic perception scales with postoperative disability and quality of life after lumbar discectomy*. J Neurosurg Spine, 2011. **14**(2): p. 261-7.
1286. Fishbain, D.A., et al., *Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review*. Clin J Pain, 1997. **13**(2): p. 116-37.
1287. Fishbain, D.A., et al., *Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review*. Pain Med, 2000. **1**(4): p. 310-6.
1288. Lynch, M.E., *Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials*. J Psychiatry Neurosci, 2001. **26**(1): p. 30-6.
1289. Saarto, T. & P.J. Wiffen, *Antidepressants for neuropathic pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. **20**(3).
1290. Wong, M.C., J.W. Chung & T.K. Wong, *Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review*. BMJ, 2007. **335**(7610): p. 11.
1291. Keefe, F.J., *Can cognitive-behavioral therapies succeed where medical treatments fail?*, in *Proceedings of the 9th World Congress on Pain: Progress in Pain Research and Management*, M. Devor, M.C. Rowbotham & Z. Wiesenfeld-Hallin, Editors. 2000, IASP; 2000: Seattle.
1292. Karp, J.F., et al., *Body pain and treatment response in late-life depression*. Am J Geriatr Psychiatry, 2005. **13**(3): p. 188-94.
1293. Dixon, K., et al., *Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis*. Health Psychol, 2007. **26**: p. 241-250.
1294. Hoffman, B., et al., *Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain*. Health Psychol, 2007. **26**: p. 1-9.
1295. Glombiewski, J., J. Hartwich-Tersek & W. Rief, *Depression in chronic back pain patients: prediction of pain intensity and pain disability in cognitive-behavioral treatment*. Psychosomatics 2010. **51**: p. 130-136.
1296. Kroenke, K., et al., *Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain. A randomized controlled trial*. JAMA 2009. **301**: p. 2099-2110.
1297. Lin, E., et al., *Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial*. JAMA 2003. **290**: p. 2428-2434.
1298. Parker, J., et al., *Management of depression in rheumatoid arthritis: a combined and pharmacologic and cognitive-behavioral approach*. Arthritis Rheum, 2003. **49**: p. 766-777.
1299. Zautra, A., et al., *Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with and without history of recurrent depression*. J Consult Clin Psychol 2008. **76**: p. 408-421.
1300. Scheidt, C.E., et al., *Is brief psychodynamic psychotherapy in primary fibromyalgia syndrome with concurrent depression an effective treatment? A randomized controlled trial*. Gen Hosp Psychiatry, 2013. **35**(2): p. 160-7.
1301. Lyketsos, C.G., et al., *Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1997. **9**(4): p. 556-61.
1302. Migliorelli, R., et al., *Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(1): p. 37-44.
1303. Stoppe, G. & J. Staedt, *Die frühe diagnostische Differenzierung primär dementer von primär depressiven Syndromen im Alter - ein Beitrag zur Pseudodemenzdiskussion*. Fortschr Neurol Psychiatr, 1993. **61**(5): p. 172-82.
1304. Gao, Y., et al., *Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies*. Int J Geriatr Psychiatry, 2013. **28**(5): p. 441-9.
1305. Luppá, M., et al., *Depression and incident dementia. An 8-year population-based prospective study*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. 19.
1306. Vinkers, D.J., et al., *Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study*. BMJ, 2004. **329**(7471): p. 2.
1307. Hesper, K., et al., *Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)*. Psychol Med, 2013. **43**(8): p. 1597-610.

1308. Castilla-Puentes, R.C. & M.E. Habeych, *Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias*. *Alzheimers Dement*, 2010. **6**(1): p. 63-9.
1309. Lim, W.S., et al., *Early-stage Alzheimer disease represents increased suicidal risk in relation to later stages*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2005. **19**(4): p. 214-9.
1310. Richard, E., et al., *Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia*. *JAMA Neurol*, 2013. **70**(3): p. 374-82.
1311. Wynn, Z.J. & J.L. Cummings, *Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004. **17**(1-2): p. 100-8.
1312. Bonner, L.T. & E.R. Peskind, *Pharmacologic treatments of dementia*. *Med Clin North Am*, 2002. **86**(3): p. 657-74.
1313. Weiner, M.F., et al., *Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(7): p. 487-92.
1314. Cowen, P.J., *Advances in psychopharmacology: mood disorders and dementia*. *Br Med Bull*, 1996. **52**(3): p. 539-55.
1315. Teri, L., et al., *Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial*. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 1997. **52**(4): p. 159-66.
1316. Gallassi, R., et al., *Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy*. *J Affect Disord*, 2006. **91**(2-3): p. 243-50.
1317. Bains, J., J.S. Birks & T.R. Denning, *The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4): p. CD003944.
1318. Munro, C.A., et al., *Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer disease: secondary outcomes from the depression in Alzheimer's disease study (DIADS)*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004. **12**(5): p. 491-8.
1319. Munro, C.A., et al., *Cognitive outcomes after sertaline treatment in patients with depression of Alzheimer disease*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012. **20**(12): p. 1036-44.
1320. Koenig, A.M., et al., *Response to antidepressant medications in late-life depression across the spectrum of cognitive functioning*. *J Clin Psychiatry*, 2014. **75**(2).
1321. Lyketsos, C.G., et al., *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study*. *JAMA*, 2002. **288**(12): p. 1475-83.
1322. Petracca, G., et al., *A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1996. **8**(3): p. 270-5.
1323. Shabnam, G.N., et al., *Therapies for depression in Parkinson's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003. **3**.
1324. Skapinakis, P., et al., *Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *BMC Neurol*, 2010. **10**(49): p. 1471-2377.
1325. Leong, C., *Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature*. *Consult Pharm*, 2014. **29**(4): p. 254-63.
1326. Henry, G., D. Williamson & R.R. Tampi, *Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence*. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2011. **26**(3): p. 169-83.
1327. Price, T.R. & T.W. McAllister, *Safety and Efficacy of ECT in Depressed Patients with Dementia: A Review of Clinical Experience*. *Convuls Ther*, 1989. **5**(1): p. 61-74.
1328. Rao, V. & C.G. Lyketsos, *The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000. **15**(8): p. 729-35.
1329. Hausner, L., et al., *Efficacy and cognitive side effects of electroconvulsive therapy (ECT) in depressed elderly inpatients with coexisting mild cognitive impairment or dementia*. *J Clin Psychiatry*, 2011. **72**(1): p. 91-7.
1330. Cusin, C., et al., *Rapid improvement of depression and psychotic symptoms in Huntington's disease: a retrospective chart review of seven patients treated with electroconvulsive therapy*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013. **35**(6): p. 29.
1331. Takahashi, S., et al., *Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy*. *Psychogeriatrics*, 2009. **9**(2): p. 56-61.

1332. Oudman, E., *Is electroconvulsive therapy (ECT) effective and safe for treatment of depression in dementia? A short review.* J ECT, 2012. **28**(1): p. 34-8.
1333. Liu, A.Y., et al., *Brain stimulation in the treatment of late-life severe mental illness other than unipolar nonpsychotic depression.* Am J Geriatr Psychiatry, 2014. **22**(3): p. 216-40.
1334. Orgeta, V., et al., *Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment.* Cochrane Database Syst Rev, 2014. **22**(1).
1335. Waldorff, F.B., et al., *Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY).* BMJ, 2012. **17**(345).
1336. Reijnders, J.S., et al., *A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2008. **23**(2): p. 183-9.
1337. Menza, M., et al., *A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression.* Neurology, 2009. **72**(10): p. 886-92.
1338. Xie, C.L., et al., *A systematic review and meta-analysis of cognitive behavioral and psychodynamic therapy for depression in Parkinson's disease patients.* Neurol Sci, 2015. **28**: p. 28.
1339. Alarcon, R.D., *Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections.* World Psychiatry, 2009. **8**(3): p. 131-9.
1340. Bhugra, D., *Severe mental illness across cultures.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 2006. **429**: p. 17-23.
1341. Bhugra, D. & A. Mastrogiani, *Globalisation and mental disorders. Overview with relation to depression.* Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 10-20.
1342. Glaesmer, H., et al., *Sind Migranten häufiger von psychischen Störungen betroffen? Eine Untersuchung an einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung.* Psych Praxis, 2009: p. 36.
1343. Bermejo, I. & F. Muthny, *Fazit und Empfehlungen für das Gesundheitssystem einer multikulturellen Gesellschaft.* Interkulturelle Aspekte der Medizin – Lientheorien, Psychosomatik und Migrationsfolgen, ed. F. Muthny & I. Bermejo. 2009, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
1344. Wimmer-Puchinger, B., H. Wolf & A. Engleder, *Migrantinnen im Gesundheitssystem. Inanspruchnahme, Zugangsbarrieren und Strategien zur Gesundheitsförderung.* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 2006. **49**: p. 884-892.
1345. Statistisches Bundesamt, *Bevölkerung mit Migrationshintergrund - Ergebnisse des Mikrozensus 2013.* Fachserie 1 Reihe 2.2, 2013, 2014.
1346. Swinnen, S.G. & J.P. Selten, *Mood disorders and migration: meta-analysis.* Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 6-10.
1347. Assion, H., *Migration und psychische Krankheit.* Migration, H., und seelische Gesundheit, ed. H. Assion. 2005, Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
1348. Kirmayer, L.J., et al., *Use of health care services for psychological distress by immigrants in an urban multicultural milieu.* Can J Psychiatry, 2007. **52**(5): p. 295-304.
1349. Cabassa, L.J. & L.H. Zayas, *Latino immigrants' intentions to seek depression care.* Am J Orthopsychiatry, 2007. **77**(2): p. 231-42.
1350. Brzoska, P., et al., *Utilization and effectiveness of medical rehabilitation in foreign nationals residing in Germany.* Eur J Epidemiol, 2010. **25**(9): p. 651-60.
1351. Igel, U., E. Brähler & G. Grande, *Der Einfluss von Diskriminierungserfahrungen auf die Gesundheit von Migranten.* Psychiatr Prax, 2010. **37**: p. 183-90.
1352. Brucks, U. & W. Wahl, *Über-, Unter-, Fehlversorgung? Bedarfslücken und Strukturprobleme in der ambulanten Gesundheitsversorgung für Migrantinnen und Migranten.* Gut versorgt? Migrantinnen und Migranten im Gesundheits- und Sozialwesen, ed. T. Borde & M. David. 2003, Frankfurt: Mabuse.
1353. Bermejo, I., et al., *Subjektiv erlebte Barrieren von Personen mit Migrationshintergrund bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsmaßnahmen.* Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2012. **55**: p. 944-953.
1354. Bermejo, I., et al., *Patients' language proficiency affects process and outcome quality of inpatient depression treatment in Germany.* Psychiatric Services, 2009. **60**: p. 545-548.
1355. Lindert, J., et al., *Versorgung psychischkranker Patienten mit Migrationshintergrund.* Psychother Psychosom Med Psychol, 2008. **58**(3-4): p. 123-9.

1356. Schouler-Ocak, M., et al., [Psychotherapy with traumatised migrants from Turkey: taking into account cultural factors]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2008. **58**(3-4): p. 169-75.
1357. Schraufnagel, T.J., et al., *Treating minority patients with depression and anxiety: what does the evidence tell us?* *Gen Hosp Psychiatry*, 2006. **28**(1): p. 27-36.
1358. Stompe, T., et al., *Guilt and depression: a cross-cultural comparative study*. *Psychopathology*, 2001. **34**(6): p. 289-98.
1359. Wittkowski, A., et al., *Culturally determined risk factors for postnatal depression in Sub-Saharan Africa: a mixed method systematic review*. *J Affect Disord*, 2014. **163**: p. 115-24.
1360. Lewis-Fernandez, R. & N. Diaz, *The cultural formulation: a method for assessing cultural factors affecting the clinical encounter*. *Psychiatr Q*, 2002. **73**(4): p. 271-95.
1361. Nika, E. & R. Basdekis, *Somatisierung. Beurteilung psychischer Störungen in einer multikulturellen Gesellschaft*, ed. C. Haasen & O. Yagdiran. 2000, Freiburg im Br: Lambertus - Verlag.
1362. Hasin, D.S., et al., *Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions*. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. **62**(10): p. 1097-106.
1363. Levecque, K., I. Lodewyckx & P. Bracke, *Psychological distress, depression and generalised anxiety in Turkish and Moroccan immigrants in Belgium: a general population study*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2009. **44**(3): p. 188-97.
1364. Lindert, J., et al., *Depression and anxiety in labor migrants and refugees--a systematic review and meta-analysis*. *Soc Sci Med*, 2009. **69**(2): p. 246-57.
1365. Erim, Y., *Klinische Interkulturelle Psychotherapie: Ein Lehr- und Praxisbuch*. 2009, Stuttgart: Kohlhammer.
1366. Kirmayer, L.J. & A. Young, *Culture and somatization: clinical, epidemiological, and ethnographic perspectives*. *Psychosom Med*, 1998. **60**(4): p. 420-30.
1367. Haasen, C. & O. Yagdiran, *Beurteilung psychischer Störungen in einer multikulturellen Gesellschaft*. Lambertus - Verlag. 2000, Freiburg.
1368. Karasz, A., *Cultural differences in conceptual models of depression*. *Soc Sci Med*, 2005. **60**(7): p. 1625-35.
1369. Lawrence, V., et al., *Concepts and causation of depression: a cross-cultural study of the beliefs of older adults*. *Gerontologist*, 2006. **46**(1): p. 23-32.
1370. Bermejo, I., et al., *Psychische Störungen bei Menschen mit Migrationshintergrund im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung*. *Psych Praxis*, 2010. **37**: p. 225-232.
1371. Tarricone, I., et al., *Psychotic symptoms and general health in a socially disadvantaged migrant community in Bologna*. *Int J Soc Psychiatry*, 2009. **55**(3): p. 203-13.
1372. Rao, D., M. Young & R. Raguram, *Culture, somatization, and psychological distress: symptom presentation in South Indian patients from a public psychiatric hospital*. *Psychopathology*, 2007. **40**(5): p. 349-55.
1373. Halbreich, U., et al., *Culturally-sensitive complaints of depressions and anxieties in women*. *J Affect Disord*, 2007. **102**(1-3): p. 159-76.
1374. Smits, C.H., W.M. de Vries & A.T. Beekman, *The CIDI as an instrument for diagnosing depression in older Turkish and Moroccan labour migrants: an exploratory study into equivalence*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005. **20**(5): p. 436-45.
1375. World Health Organization, *Depressive Disorders in Different Cultures*. 1983, Geneva: World Health Organization.
1376. Lay, B., C. Lauber & W. Rossler, *Are immigrants at a disadvantage in psychiatric in-patient care?* *Acta Psychiatr Scand*, 2005. **111**(5): p. 358-66.
1377. Zeeb, H. & O. Razum, [Epidemiological research on migrant health in Germany. An overview]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2006. **49**(9): p. 845-52.
1378. Lecrubier, Y., *Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **2**: p. 36-41.
1379. van der Wurff, F.B., et al., *Prevalence and risk-factors for depression in elderly Turkish and Moroccan migrants in the Netherlands*. *J Affect Disord*, 2004. **83**(1): p. 33-41.
1380. Koch, E., *Arzt-Patient-Beziehung und Transkulturelle Psychiatrie*. *Sozialpsychiatrische Informationen*, 2011. **41**: p. 26-9.

1381. Gün, A., *Interkulturelle Missverständnisse in der Psychotherapie - Gegenseitiges Verstehen zwischeneinheimischen Therapeuten und türkeistämmigen Klienten*. 2007, Freiburg: Lambertus Verlag.
1382. Maoz, B., et al., *Der zwischenmenschliche Ansatz in der Medizin: Die Arzt-Patienten-Beziehung*. 2006, Berlin: Logos.
1383. Mösko, M., F. Gil-Martinez & H. Schulz, *Are migrants treated adequately? Outpatient psychotherapeutic public health care situation for people with migration background in a German metropolis*. *Society for Psychotherapy Research*, in *39th International meeting*. 2008: Barcelona.
1384. Fisek, G., *Cultural Context. Migration and health risks - A multilevel analysis*. *Migration und Krankheit*. IMIS-Schriften, ed. P. Marschalck & K. Wiedl. 2001, Osnabrück: Universitätsverlag Rasch.
1385. Kastrup, M., *Staff competence in dealing with traditional approaches*. *Eur Psychiatry*, 2008. **1**: p. 59-68.
1386. Okasha, A., *The impact of Arab culture on psychiatric ethics*. *Ethics, Culture and Psychiatry: International Perspectives*, ed. A. Okasha, J. Arboleda-Florez & N. Sartorius. 2000, Washington: APA Press.
1387. Ghods, B.K., et al., *Patient-physician communication in the primary care visits of African Americans and whites with depression*. *J Gen Intern Med*, 2008. **23**(5): p. 600-6.
1388. Cooper, L.A., et al., *Patient-centered communication, ratings of care, and concordance of patient and physician race*. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(11): p. 907-15.
1389. Zeiler, J., *Psychiatrische Diagnostik bei Migranten: Typische Fehlerquellen*. *T & E Neurologie und Psychiatrie*, 1997. **11**: p. 889-91.
1390. Behrens, K. & I.T. Calliess, *[Migration biography and culture as determinants of diagnostic and therapeutic processes in mentally ill immigrants. A systematic differentiation based on a qualitative content analysis of treatment courses]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2008. **58**(3-4): p. 162-8.
1391. Cooper, L.A., et al., *The acceptability of treatment for depression among African-American, Hispanic, and white primary care patients*. *Med Care*, 2003. **41**(4): p. 479-89.
1392. Cooper, L.A., et al., *Comparative effectiveness of standard versus patient-centered collaborative care interventions for depression among African Americans in primary care settings: the BRIDGE Study*. *Health Serv Res*, 2013. **48**(1): p. 150-74.
1393. Givens, J.L., et al., *Ethnicity and preferences for depression treatment*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2007. **29**(3): p. 182-91.
1394. Walpole, S.C., et al., *Interventions for treating depression in Muslim Patients: a systematic review*. *J Affect Disord*, 2013. **145**(1): p. 11-20.
1395. Fernandez y Garcia, E., et al., *Depression Treatment Preferences of Hispanic Individuals: Exploring the Influence of Ethnicity, Language and Explanatory Models*. *J Am Board Fam Med*, 2011. **24**(1): p. 39-50.
1396. Dwight-Johnson, M., et al., *Treatment preferences among depressed primary care patients*. *J Gen Intern Med*, 2000. **15**(8): p. 527- 34.
1397. Lesser, I.M., et al., *Ethnicity/race and outcome in the treatment of depression: results from STAR*D*. *Med Care*, 2007. **45**(11): p. 1043-51.
1398. Myrand, S.P., et al., *Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations*. *Clin Pharmacol Ther*, 2008. **84**(3): p. 347-61.
1399. Wan, Y.J., et al., *Analysis of the CYP2D6 gene polymorphism and enzyme activity in African-Americans in southern California*. *Pharmacogenetics*, 2001. **11**(6): p. 489-99.
1400. Luo, H.R., et al., *Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study*. *Clin Pharmacol Ther*, 2006. **80**(1): p. 33-40.
1401. Fuentes, D. & M.P. Aranda, *Depression interventions among racial and ethnic minority older adults: a systematic review across 20 years*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012. **20**(11): p. 915-31.
1402. van Loon, A., et al., *Bridging the gap for ethnic minority adult outpatients with depression and anxiety disorders by culturally adapted treatments*. *J Affect Disord*, 2013. **147**(1-3): p. 9-16.
1403. Nickel, C., et al., *Behandlungsergebnisse stationärer psychosomatischer Rehabilitation bei türkischen Migranten: Eine prospektive Studie*. *Gesundheitswesen*, 2006. **68**(3): p. 147-53.
1404. Behrens, K. & I. Calliess, *Gleichbehandlung ohne gleiche Behandlung: Zur Notwendigkeit der Modifikation therapeutischer Strategien für die Arbeit mit Migranten*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2008. **76**: p. 725-33.

1405. Sieberer, M., et al., *Gesundheit und Akkulturation durch Bewegung? Ergebnisse einer Querschnittsstudie zur körperlichen Aktivität von Migranten*. Z Med Psychologie, 2009. **18 (Sonderheft Migration und Gesundheit)**: p. 170–9.
1406. O'Hara, M.W. & J.E. McCabe, *Postpartum depression: current status and future directions*. Annu Rev Clin Psychol, 2013. **9**: p. 379-407.
1407. Essali, A., et al., *Preventive interventions for postnatal psychosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6(6)**.
1408. Dennis, C.L. & T. Dowswell, *Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **31(7)**.
1409. Lancaster, C.A., et al., *Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202(1)**: p. 5-14.
1410. Uher, R., et al., *Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV*. Depress Anxiety, 2014. **31(6)**: p. 459-71.
1411. Yonkers, K.A., et al., *The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists*. Gen Hosp Psychiatry, 2009. **31(5)**: p. 403-13.
1412. Meltzer-Brody, S., et al., *The EPDS-Lifetime: assessment of lifetime prevalence and risk factors for perinatal depression in a large cohort of depressed women*. Arch Womens Ment Health, 2013. **16(6)**: p. 465-73.
1413. Paulson, J.F. & S.D. Bazemore, *Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis*. JAMA, 2010. **303(19)**: p. 1961-9.
1414. Ramchandani, P.G., et al., *Depression in men in the postnatal period and later child psychopathology: a population cohort study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47(4)**: p. 390-8.
1415. Cox, J.L., J.M. Holden & R. Sagovsky, *Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale*. Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 782-6.
1416. National Collaborating Centre for Mental Health, *Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Draft version (July 2014)*. National Collaborating Centre for Mental Health, 2014.
1417. Thombs, B.D., et al., *Depression screening and patient outcomes in pregnancy or postpartum: a systematic review*. J Psychosom Res, 2014. **76(6)**: p. 433-46.
1418. Austin, M.P., S.R. Priest & E.A. Sullivan, *Antenatal psychosocial assessment for reducing perinatal mental health morbidity*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **8(4)**.
1419. Grigoriadis, S., et al., *The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Psychiatry, 2013. **74(4)**.
1420. Pariante, C.M., G. Seneviratne & L. Howard, *Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy?* 2011: Psychol Med. 2011 Jan;41(1):15-7. doi: 10.1017/S003329171000022X. Epub 2010 Mar 10.
1421. Nikfar, S., et al., *Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis*. Daru, 2012. **20(1)**: p. 2008-231.
1422. Pedersen, L.H., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study*. BMJ, 2009. **23(339)**.
1423. Reis, M. & B. Kallen, *Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data*. Psychol Med, 2010. **40(10)**: p. 1723-33.
1424. Colvin, L., et al., *Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91(3)**: p. 142-52.
1425. Furu, K., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design*. Bmj, 2015. **17(350)**.
1426. BC Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services, *Best practice guidelines for mental health disorders in the perinatal period*. BC Mental Health and Substance Services, BC, 2014.
1427. Grigoriadis, S., et al., *Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence*. J Clin Psychiatry, 2013. **74(4)**.

1428. Myles, N., et al., *Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations*. Aust N Z J Psychiatry, 2013. **47**(11): p. 1002-12.
1429. Wurst, K.E., et al., *First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(3): p. 159-70.
1430. Reefhuis, J., et al., *Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*. Bmj, 2015. **8**(351).
1431. Louik, C., S. Kerr & A.A. Mitchell, *First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014. **23**(10): p. 1066-75.
1432. Fenger-Gron, J., et al., *Paediatric outcomes following intrauterine exposure to serotonin reuptake inhibitors: a systematic review*. Dan Med Bull, 2011. **58**(9).
1433. Byatt, N., K.M. Deligiannidis & M.P. Freeman, *Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies*. Acta Psychiatr Scand, 2013. **127**(2): p. 94-114.
1434. Nakhai-Pour, H.R., P. Broy & A. Berard, *Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion*. CMAJ, 2010. **182**(10): p. 1031-7.
1435. Huybrechts, K.F., et al., *Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(3).
1436. Grigoriadis, S., et al., *The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(4).
1437. Ross, L.E., et al., *Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(4): p. 436-43.
1438. Yonkers, K.A., et al., *Antidepressant use in pregnant and postpartum women*. Annu Rev Clin Psychol, 2014. **10**: p. 369-92.
1439. Kieler, H., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries*. BMJ, 2012. **12**(344).
1440. Byatt, N. & M.P. Freeman, *Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in late pregnancy increases the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn, but the absolute risk is low*. Evid Based Nurs, 2015. **18**(1): p. 15-6.
1441. Oyeboode, F., et al., *Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations*. Pharmacol Ther, 2012. **135**(1): p. 71-7.
1442. Palmsten, K., et al., *Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States*. Bmj, 2013. **21**(347).
1443. Gentile, S., *Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium*. Expert Opin Drug Saf, 2014. **13**(2): p. 207-25.
1444. Berle, J.O. & O. Spigset, *Antidepressant Use During Breastfeeding*. Curr Womens Health Rev, 2011. **7**(1): p. 28-34.
1445. Fortinguerra, F., A. Clavenna & M. Bonati, *Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence*. Pediatrics, 2009. **124**(4): p. 2009-0326.
1446. Viguera, A.C., et al., *Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(2): p. 342-5.
1447. Grandjean, E.M. & J.M. Aubry, *Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety*. CNS Drugs, 2009. **23**(5): p. 397-418.
1448. Croen, L.A., et al., *Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(11): p. 1104-12.
1449. Rai, D., et al., *Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study*. BMJ, 2013. **19**(346).
1450. El Marroun, H., et al., *Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children*. Br J Psychiatry, 2014. **205**(2): p. 95-102.
1451. Sorensen, M.J., et al., *Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders*. Clin Epidemiol, 2013. **5**: p. 449-59.

1452. Howard, L.M., et al., *Antidepressant prevention of postnatal depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. **18**(2).
1453. De Crescenzo, F., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials*. J Affect Disord, 2014. **154**: p. 39-44.
1454. Bloch, M., et al., *The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Psychiatry, 2012. **73**(2): p. 235-41.
1455. Appleby, L., et al., *A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression*. BMJ, 1997. **314**(7085): p. 932-6.
1456. Sharp, D.J., et al., *A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial*. Health Technol Assess, 2010. **14**(43): p. 1-153.
1457. Gregoire, A.J., et al., *Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression*. Lancet, 1996. **347**(9006): p. 930-3.
1458. Lawrie, T.A., et al., *A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(10): p. 1082-90.
1459. Dennis, C.L., L.E. Ross & A. Herxheimer, *Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **8**(4).
1460. Fitelson, E., et al., *Treatment of postpartum depression: clinical, psychological and pharmacological options*. Int J Womens Health, 2010. **3**: p. 1-14.
1461. Jans, L.A., E.J. Giltay & A.J. Van der Does, *The efficacy of n-3 fatty acids DHA and EPA (fish oil) for perinatal depression*. Br J Nutr, 2010. **104**(11): p. 1577-85.
1462. Dennis, C.L., L.E. Ross & S. Grigoriadis, *Psychosocial and psychological interventions for treating antenatal depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **18**(3).
1463. Spinelli, M.G. & J. Endicott, *Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(3): p. 555-62.
1464. Grote, N.K., et al., *A randomized controlled trial of culturally relevant, brief interpersonal psychotherapy for perinatal depression*. Psychiatr Serv, 2009. **60**(3): p. 313-21.
1465. Spinelli, M.G., et al., *A controlled clinical treatment trial of interpersonal psychotherapy for depressed pregnant women at 3 New York City sites*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(4): p. 393-9.
1466. Dennis, C.L. & T. Dowswell, *Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **28**(2).
1467. Sockol, L.E., C.N. Epperson & J.P. Barber, *Preventing postpartum depression: a meta-analytic review*. Clin Psychol Rev, 2013. **33**(8): p. 1205-17.
1468. Clatworthy, J., *The effectiveness of antenatal interventions to prevent postnatal depression in high-risk women*. J Affect Disord, 2012. **137**(1-3): p. 25-34.
1469. Dennis, C.L. & E. Hodnett, *Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **17**(4).
1470. Scope, A., et al., *Is group cognitive behaviour therapy for postnatal depression evidence-based practice? A systematic review*. BMC Psychiatry, 2013. **13**(321): p. 13-321.
1471. Sockol, L.E., C.N. Epperson & J.P. Barber, *A meta-analysis of treatments for perinatal depression*. Clin Psychol Rev, 2011. **31**(5): p. 839-49.
1472. Claridge, A.M., *Efficacy of systemically oriented psychotherapies in the treatment of perinatal depression: a meta-analysis*. Arch Womens Ment Health, 2014. **17**(1): p. 3-15.
1473. Miniati, M., et al., *Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: a systematic review*. Arch Womens Ment Health, 2014. **17**(4): p. 257-68.
1474. Miller, L.J., *Use of electroconvulsive therapy during pregnancy*. Hosp Community Psychiatry, 1994. **45**(5): p. 444-50.
1475. Leiknes, K.A., et al., *Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies*. Arch Womens Ment Health, 2013. **24**: p. 24.
1476. Melzer, K., et al., *Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes*. Sports Med, 2010. **40**(6): p. 493-507.

1477. Nascimento, S.L., F.G. Surita & J.G. Cecatti, *Physical exercise during pregnancy: a systematic review*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012. **24**(6): p. 387-94.
1478. Daley, A., et al., *The effectiveness of exercise for the prevention and treatment of antenatal depression: systematic review with meta-analysis*. *BJOG*, 2014. **17**(10): p. 1471-0528.
1479. Perales, M., et al., *Exercise During Pregnancy Attenuates Prenatal Depression: A Randomized Controlled Trial*. *Eval Health Prof*, 2014. **28**: p. 0163278714533566.
1480. Daley, A., K. Jolly & C. MacArthur, *The effectiveness of exercise in the management of post-natal depression: systematic review and meta-analysis*. *Fam Pract*, 2009. **26**(2): p. 154-62.
1481. Sado, M., et al., *Hypnosis during pregnancy, childbirth, and the postnatal period for preventing postnatal depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **13**(6).
1482. Yonkers, K.A., P.M. O'Brien & E. Eriksson, *Premenstrual syndrome*. 2008: *Lancet*. 2008 Apr 5;371(9619):1200-10. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60527-9.
1483. Marjoribanks, J., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **7**(6).
1484. Baker, L.J. & P.M. O'Brien, *Premenstrual syndrome (PMS): a peri-menopausal perspective*. *Maturitas*, 2012. **72**(2): p. 121-5.
1485. Nevatte, T., et al., *ISPMDS consensus on the management of premenstrual disorders*. *Arch Womens Ment Health*, 2013. **16**(4): p. 279-91.
1486. Lopez, L.M., A.A. Kaptein & F.M. Helmerhorst, *Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **15**(2).
1487. Ford, O., et al., *Progesterone for premenstrual syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **14**(3).
1488. Busse, J.W., et al., *Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Psychother Psychosom*, 2009. **78**(1): p. 6-15.
1489. Judd, F.K., M. Hickey & C. Bryant, *Depression and midlife: are we overpathologising the menopause?* *J Affect Disord*, 2012. **136**(3): p. 199-211.
1490. Bromberger, J.T., et al., *Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women*. *Psychol Med*, 2009. **39**(1): p. 55-64.
1491. Freeman, E.W., et al., *Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. **63**(4): p. 375-82.
1492. Freeman, E.W., et al., *Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause*. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(1): p. 36-43.
1493. Vivian-Taylor, J. & M. Hickey, *Menopause and depression: is there a link?* *Maturitas*, 2014. **79**(2): p. 142-6.
1494. Bromberger, J.T., et al., *Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)*. *Psychol Med*, 2011. **41**(9): p. 1879-88.
1495. Cohen, L.S., et al., *Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. **63**(4): p. 385-90.
1496. Bromberger, J.T. & T.L. di Scalea, *Longitudinal associations between depression and functioning in midlife women*. *Maturitas*, 2009. **64**(3): p. 145-59.
1497. Thase, M.E., et al., *Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions*. *J Womens Health*, 2005. **14**(7): p. 609-16.
1498. Pinto-Meza, A., et al., *Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference?* *J Affect Disord*, 2006. **93**(1-3): p. 53-60.
1499. Schneider, L.S., G.W. Small & C.M. Clary, *Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2001. **9**(4): p. 393-9.
1500. Kornstein, S.G., et al., *Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder*. *Menopause*, 2014. **21**(8): p. 799-806.
1501. Kornstein, S.G., et al., *Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study*. *J Clin Psychiatry*, 2014. **75**(1): p. 62-8.

1502. Kornstein, S.G., et al., *Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study*. J Womens Health, 2013. **22**(2): p. 121-31.
1503. Handley, A.P. & M. Williams, *The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: A systematic review*. J Am Assoc Nurse Pract, 2014. **19**(10): p. 2327-6924.
1504. Schmidt, P., *The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society*. Menopause, 2012. **19**(3): p. 257-71.
1505. Brandon, A.R., et al., *Impact of reproductive status and age on response of depressed women to cognitive therapy*. J Womens Health, 2013. **22**(1): p. 58-66.
1506. Pödingner, W. & G. Sonneck, *Die Abschätzung der Suizidalität*. Nervenarzt, 1980. **51**: p. 147-51.
1507. Wolfersdorf, M.D., *Der suizidale Patient in Klinik und Praxis. Suizidalität und Suizidprävention*. 2000, Stuttgart: Wiss. Verl.-ges.
1508. Althaus, D. & U. Hegerl, *Ursachen, Diagnose und Therapie von Suizidalität*. Nervenarzt, 2004. **75**(11): p. 1123-34.
1509. Skegg, K., *Self-harm*. Lancet, 2005. **366**(9495): p. 1471-83.
1510. Fliege, H., *Pathologisch autodestruktives Verhalten und Verhaltenstherapie. Ein Überblick*. Psychotherapeut 2002. **47**: p. 193-203.
1511. Cheng, A.T., *Mental illness and suicide. A case-control study in east Taiwan*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(7): p. 594-603.
1512. Lönnqvist, J., *Psychiatric aspects of suicidal behaviour: Depression*, in *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*, K. Hawton & K. van Heeringen, Editors. 2000, Wiley: Chichester.
1513. Lönnqvist, J.K., et al., *Mental disorders and suicide prevention*. Psychiatry Clin Neurosci, 1995. **49**(1): p. S111-6.
1514. Henriksson, S., G. Boethius & G. Isacson, *Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jamtland county, Sweden, 1985-95*. Acta Psychiatr Scand, 2001. **103**(4): p. 301-6.
1515. Ministry of Health and Welfare, *Suicide in Canada: update on national task force report on suicide*. 1994, Ottawa: Health and Welfare Canada.
1516. Rudd, M.D., *The assessment, management and treatment of suicidality: toward clinically informed and balanced standards of Care*. Clin Psychol, 1998. **5**: p. 135-50.
1517. Silverman, F., et al., *Inpatient standards of care and the suicidal patient*, in *Risk management with suicidal patients*, B. Bongar, et al., Editors. 1999, Guilford Pr: New York.
1518. Malone, K.M., et al., *Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(7): p. 1084-8.
1519. Blumenthal, S.J. & D.J. Kupfer, *Suicide over the life cycle: Risk factors. Assessment and treatment of suicidal patients*. 1990, Am. Psychiatric Pr: Washington.
1520. Salkovskis, P.M., C. Atha & D. Storer, *Cognitive-behavioural problem solving in the treatment of patients who repeatedly attempt suicide. A controlled trial*. Br J Psychiatry, 1990. **157**: p. 871-6.
1521. Dicker, R., et al., *Hospitalizing the suicidal adolescent: decision-making criteria of psychiatric residents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(6): p. 769-76.
1522. Hawton, K., et al., *Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition*. BMJ, 1998. **317**(7156): p. 441-7.
1523. New South Wales Health Department (NSW), *Policy guidelines for the management of patients with possible suicidal behaviour for NSW health staff and staff in private hospital facilities*. 1998, NSW Department of Health: Sydney.
1524. Jacobson, G., *The inpatient management of suicidality*. The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention, ed. J. DG. 1999, San Francisco: Josey-Bass.
1525. New Zealand Guidelines Group (NZGG) & Ministry of Health, *he assessment and management of people at risk of suicide. Best practice evidence-based guideline summary*. 2003, Wellington: NZGG.
1526. van der Sande, R., et al., *Intensive in-patient and community intervention versus routine care after attempted suicide. A randomised controlled intervention study*. Br J Psychiatry, 1997. **171**: p. 35-41.

1527. **Schneider, F.**, H. Frister & D. Olzen, *Begutachtung psychischer Störungen*. 2015, Springer: Berlin.
1528. Storosum, J.G., et al., *Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(8): p. 1271-5.
1529. Gibbons, R.D., et al., *Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(7): p. 1044-9.
1530. Barbui, C., E. Esposito & A. Cipriani, *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies*. CMAJ, 2009. **180**(3): p. 291-7.
1531. Kamat, M.A., et al., *Association between antidepressant prescribing and suicide rates in OECD countries: an ecological study*. Pharmacopsychiatry, 2014. **47**(1): p. 18-21.
1532. Healy, D., *Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2003. **72**(2): p. 71-9.
1533. Barbui, C., T.A. Furukawa & A. Cipriani, *Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials*. CMAJ, 2008. **178**(3): p. 296-305.
1534. Donovan, S., et al., *The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs*. Arch Suicide Res, 1999. **5**: p. 181-92.
1535. Gunnell, D. & D. Ashby, *Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm*. BMJ, 2004. **329**(7456): p. 34-8.
1536. Cipriani, A., C. Barbui & J.R. Geddes, *Suicide, depression, and antidepressants*. BMJ, 2005. **330**(7488): p. 373-4.
1537. Martinez, C., et al., *Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study*. BMJ, 2005. **330**(7488): p. 389.
1538. Frey, R., et al., *Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991-1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs*. Eur Neuropsychopharmacol, 2000. **10**(2): p. 133-42.
1539. Frey, R., et al., *Letale Intoxikationen mit Antidepressiva und Neuroleptika: Analyse im Zusammenhang mit den Verordnungen in Wien von 1991 bis 1997*. Nervenarzt, 2002. **73**(7): p. 629-36.
1540. Whyte, I.M., A.H. Dawson & N.A. Buckley, *Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants*. Qjm, 2003. **96**(5): p. 369-74.
1541. Hegerl, U., *Antidepressiva und Suizidalität : Nutzen-Risiko-Abschätzung*. Nervenarzt 2007. **78**(1): p.:7-14.
1542. Goodwin, F.K., et al., *Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex*. Jama, 2003. **290**(11): p. 1467-73.
1543. Pfennig, A., A. Berghöfer & M. Bauer, *Medikamentöse Behandlung der Suizidalität*. Verhaltensther, 2005. **15**: p. 29-37.
1544. Hegerl, U., *Antidepressiva und Suizidalität : Nutzen-Risiko-Abschätzung*. Nervenarzt, 2007. **78**(1): p. 7-14.
1545. Furukawa, T.A., H. McGuire & C. Barbui, *Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review*. Brmj, 2002. **325**(7371): p. 991.
1546. Althaus, D., *Suizidprävention: Vorgehensweisen und Wirksamkeit*. Verhaltensther, 2005. **15**: p. 12-9.
1547. Brown, G.K., M.L. Bruce & J.L. Pearson, *High-risk management guidelines for elderly suicidal patients in primary care settings*. Int J Geriatr Psychiatry, 2001. **16**(6): p. 593-601.
1548. Henseler, H., *Krisenintervention. Selbstmordgefährdung - Zur Psychodynamik und Psychotherapie*, ed. H. Henseler & C. Reimer. 1981, Stuttgart: Frommann-Holzboog.
1549. Crawford, M.J., et al., *Psychosocial interventions following self-harm: systematic review of their efficacy in preventing suicide*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 11-7.
1550. Mann, J.J., et al., *Suicide prevention strategies: a systematic review*. JAMA, 2005. **294**(16): p. 2064-74.
1551. Brown, G.K., et al., *Cognitive therapy for the prevention of suicide attempts: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **294**(5): p. 563-70.
1552. Hawton, K., et al., *Evaluation of out-patient counselling compared with general practitioner care following overdoses*. Psychol Med, 1987. **17**(3): p. 751-61.

1553. Gibbons, J.S., et al., *Evaluation of a social work service for self-poisoning patients*. Br J Psychiatry, 1978. **133**: p. 111-8.
1554. McLeavey, B.C., et al., *Interpersonal problem-solving skills training in the treatment of self-poisoning patients*. Suicide Life Threat Behav, 1994. **24**(4): p. 382-94.
1555. Evans, M.O., et al., *Crisis telephone consultation for deliberate self-harm patients: effects on repetition*. Br J Psychiatry, 1999. **175**: p. 23-7.
1556. Guthrie, E., et al., *Randomised controlled trial of brief psychological intervention after deliberate self poisoning*. British Medical Journal, 2001. **323**(7305): p. 135-8.
1557. Hawton, K., et al., *Psychosocial versus pharmacological treatments for deliberate self harm*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **2**.
1558. O'Connor, E., et al., *Screening for Suicide Risk in Primary Care: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]*. 2013, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
1559. Motto, J.A., *Suicide prevention for high-risk persons who refuse treatment*. Suicide Life Threat Behav, 1976. **6**(4): p. 223-30.
1560. Motto, J.A., et al., *Communication as a suicide prevention program*. Depression et suicide, ed. J.P. Soubrier & J. Vedrinne. 1981, Paris: Pergamon.
1561. De Leo, D., G. Carollo & M. Dello Buono, *Lower suicide rates associated with a Tele-Help/Tele-Check service for the elderly at home*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(4): p. 632-4.
1562. Morgan, H.G., E.M. Jones & J.H. Owen, *Secondary prevention of non-fatal deliberate self-harm. The green card study*. Br J Psychiatry, 1993. **163**: p. 111-2.
1563. Appleby, L., et al., *Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survey*. BMJ, 1999. **318**(7193): p. 1235-9.
1564. Brown, T.M. & A.I.F. Scott, *Handbook of emergency psychiatry*. 1990, New York: Churchill Livingstone.
1565. Motto, J.A. & A.G. Bostrom, *A randomized controlled trial of postcrisis suicide prevention*. Psychiatr Serv, 2001. **52**(6): p. 828-33.
1566. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), *Evidenzbericht Suizidalität unter Berücksichtigung der Depression*. 2005, Berlin: ÄZQ.
1567. Beck, A.T. & A. Beamesderfer, *Assessment of depression: the depression inventory*. Mod Probl Pharmacopsychiatry, 1974. **7**(0): p. 151-69.
1568. Pignone, M.P., et al., *Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. **136**(10): p. 765-76.
1569. Williams, J.W., Jr., et al., *Is this patient clinically depressed?* Jama, 2002. **287**(9): p. 1160-70.
1570. Hiroe, T., et al., *Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression*. Psychiatry Res, 2005. **135**(3): p. 229-35.
1571. Brähler, E., J. Schumacher & B. Strauß, eds. *Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie*. Diagnostik für Klinik und Praxis; 1. 2002, Hogrefe: Göttingen.
1572. Brähler, E., et al., eds. *Handbuch Psychologischer und Pädagogischer Tests*. 2002, Hogrefe: Göttingen.
1573. Canadian Psychiatric Association, *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders*. Can J Psychiatry, 2001. **46**(Suppl 1): p. 5S-90S.
1574. Bauer, M., P. Grof & B. Müller-Oerlinghausen, *Lithium in Neuropsychiatry - The Comprehensive Guide*. 2006, London Informa Healthcare.
1575. Müller-Oerlinghausen, B., A. Berghöfer & W. Greil, *Die Lithiumtherapie*. 2. Aufl. 1997, Berlin Springer.