

DGPPN

BÄK, KBV, AWMF

AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG; DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW

S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie

Unipolare Depression

Langfassung

1. Auflage

Konsultationsfassung

Version Konsultation 1.1

16. Juni 2009,

basierend auf der Fassung vom 28. Mai 2009

Redaktionelle Änderungen im Impressum, inhaltlich unverändert

**Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über
die Webseite <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de> zugänglich.**

Wichtiger Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter <http://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.

© **äzq**

Herausgeber der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“



Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde



Bundesärztekammer



Kassenärztliche Bundesvereinigung



Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK)



Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK)



Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG)



Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)



Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)



Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)



Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)

Am Konsensprozess beteiligt und mitgetragen von



Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreise Depressionsstationen) (BDK)



Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP)



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



Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)



Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP)



Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (BVVP)



Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen



Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT)



Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT)



Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)



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



Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT)



Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG)



Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV)



Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPTV)



Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT)



Deutscher Hausärzterverband



Gesellschaft für wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie (GwG)



Kompetenznetz Depression, Suizidalität (KND)

HERAUSGEBER

Die vorliegende Leitlinie **Unipolare Depression** wurde von der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie 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, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) | http://www.dgppn.de | Federführung für S3-Leitlinie |
| • Bundesärztekammer (BÄK)
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern | http://www.baek.de | |
| • Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) | http://www.kbv.de | |
| • Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) | http://www.awmf-online.de | |
| • Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | http://www.akdae.de | |
| • Bundespsychotherapeutenkammer (beratend) (BPtK) | http://www.bptk.de | |
| • Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (BApK) | http://www.bapk.de | |
| • Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAGSHG) | http://www.dag-selbsthilfegruppen.de | |
| • Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) | http://www.degam.de | |
| • Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM) | http://www.dgpm.de | |
| • Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs) | http://www.dgps.de | |
| • Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) | http://www.uke.de | |

Am Konsensprozess beteiligt und mitgetragen von

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| • Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen) (BDK) | http://www.bdk-deutschland.de |
| • Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP) | http://www.bdp-verband.org |
| • Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands (BPM) | http://www.bpm-ev.de |
| • Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) | http://www.bv-nervenarzt.de |
| • Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP) | http://www.bv-psychiater.de |
| • Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten (BVVP) | http://www.bvvp.de |
| • Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen | http://www.cпка.de |
| • Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT) | http://www.daevt.de |

- Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (DFT) <http://www.dft-online.de>
- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGPP) <http://www.dgpp.de>
- Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT) <http://www.dgpt.de>
- Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT) <http://www.dgvt.de>
- Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft (DPG) <http://www.dpg-psa.de>
- Deutsche Psychoanalytische Vereinigung (DPV) <http://www.dpv-psa.de>
- Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPTV) <http://www.dptv.de>
- Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie (DVT) <http://www.verhaltenstherapie.de>
- Deutscher Hausärzteverband <http://www.hausarzt-bda.de>
- Gesellschaft für wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie (GwG) <http://www.gwg-ev.org>
- Kompetenznetz Depression, Suizidalität (KND) <http://www.kompetenznetz-depression.de>

Verantwortlich für die S3-Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie und dem
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Koordination und Redaktion

Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Härter – Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(jetzt Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie)
Dipl.-Psych. Christian Klesse – Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. phil. Isaac Bermejo – Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. med. Mathias Berger – Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie

Methodische Unterstützung des Koordinations- und Redaktionsteams und Moderation

PD Dr. med. Ina Kopp – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Dr. med. Monika Lelgemann, M.Sc. – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Dr. med. Frank Thalau, MPH, M.Sc. (bis Dezember 2006) – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Dr. med. Berit Meyerrose (ab Januar 2007) – Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger – Leitung des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien,
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
Wegelystr. 3/Herbert-Lewin-Platz, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: <http://www.versorgungsleitlinien.de>



- Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse -

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Die Leitlinie wurde am 28.05.2009 fertig gestellt. Die vierjährige Überarbeitung und Herausgabe, gemessen ab dem Zeitraum der Publikation, wird angestrebt. Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung der S3-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), für die Nationale VersorgungsLeitlinie das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

EXPERTERNKOMITEE (ALPHABETISCH)

Mitglieder der NVL-Steuergruppe

Angela Bleckmann (BApK)
PD Dr. med. Tom Bschor (AkdÄ)
Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen MPH (DEGAM)
Dipl.-Psych. Timo Harfst (BPtK)
Prof. Dr. phil. Martin Hautzinger (DGPs)
Carsten Kolada (BApK)
Prof. Dr. sc. hum. Christine Kühner (DGPs)
Dipl.-Psych. Jürgen Matzat (DAG SHG)
Prof. Dr. med. Christoph Mundt (DGPPN)
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling (DEGAM)
Prof. Dr. phil. Rainer Richter (BPtK)
Prof. Dr. med. Henning Schauenburg (DGPM)
Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider (DGPPN)
PD Dr. phil. Holger Schulz (DGRW)

Mitglieder der Konsensgruppe

Prof. Dr. med. Georg Adler (DGGPP)
PD Dr. med. Lothar Adler (BDK)
Dr. med. Karin Bell (BPM)
Dr. med. Frank Bergmann (BVDN)
Prof. Dr. med. Heinz Böker (DPV)
Dr. med. Jobst Finke (GwG)
Prof. Dr. med. Matthias Franz (DPG)
Dipl.-Psych. Detlev Haimerl (GwG)
Dr. med. Norbert Hartkamp (DPG)
Dr. med. Iris Hauth (BDK)
Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl (KND)
Prof. Dr. phil. Thomas Heidenreich (DGVT)
Dr. med. Gerhard Hildenbrand (CKPA)
Dr. med. Wolfram Keller (DGPT)
Prof. Dr. med. Joachim Küchenhoff (DPV)
Dipl.-Psych. Christa Leiendecker (DGPT)
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Luderer (GwG)
Dr. med. Herbert Menzel (BPM)
Dr. med. Wolfgang Merkle (CKPA)
Dipl.-Psych. Rudi Merod (DGVT)
Dr. med. Norbert Mönter (BVDN)
Dipl.-Psych. Inge Neiser (BDP)
Dr. phil. Annelie Scharfenstein (Deutsche Psychotherapeutenvereinigung)
Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger (DVT)
Dr. med. Regine Simon (BVVP)
Prof. Dr. med. Gabriela Stoppe (DGGPP)
Dr. med. Diethard Sturm (BDA)
PD Dr. rer. soc. Karin Tritt (DFT)
Dr. med. Christian P. Vogel (BVDP)
Dipl.-Psych. Benedikt Waldherr (BVVP)
Prof. Dr. med. Georg Wiedemann (DÄVT)
Dr. med. Tobias Wiehn (DÄVT)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wolfersdorf (BDK)

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

I.	Einführung.....	12
II.	Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten.....	13
	Zielsetzung und Begründung.....	13
	Depressionsleitlinien in Deutschland.....	13
	Entwicklung der S3-Leitlinie Depression.....	14
	Ziele.....	15
	Adressaten und Anwendungsbereich.....	15
III.	Zusammensetzung des Leitlinien-Gremiums.....	16
	Konsensgruppe.....	16
	Steuergruppe.....	18
	Peer-Review-Gruppe.....	19
	Koordinationsteam.....	19
	Schlüsselfragen und Gliederung.....	20
IV.	Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen.....	20
	Auswahl der Quell-Leitlinien.....	20
	Erstellung der Leitlinie.....	22
	Evidenz- und Empfehlungsgrade.....	23
	Empfehlungsformulierung.....	24
	Methodenkritische Aspekte.....	25
	Externe Begutachtung.....	27
	Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit.....	27
V.	Verwendete Abkürzungen.....	28

Empfehlungen und Statements

1.	Grundlagen.....	32
2.	Diagnostik.....	32
	Klassifikation.....	32
	Klassifikation nach Dauer und Verlauf.....	32
	Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10.....	32
	Erkennen depressiver Störungen.....	32
	Nutzen von Screening zur Früherkennung.....	32
	Differenzialdiagnostik.....	32
	Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen.....	33
	Somatische Komorbidität.....	33
	Verlaufsdiagnostik.....	33
3.	Therapie.....	34
	Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen.....	34
	Einbezug von Patienten und Angehörigen.....	34
	Pharmakotherapie.....	34
	Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung.....	34
	Therapiebeginn.....	35
	Wirkungsprüfung und Therapiemonitoring.....	36

Erhaltungstherapie	36
Rezidivprophylaxe	37
Maßnahmen bei Nichtansprechen	37
Pharmakotherapie chronischer Depressionen	38
Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen	38
Psychotherapie	39
Effektivität psychotherapeutischer Verfahren in der Akuttherapie	39
Effektivität psychotherapeutischer Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression	39
Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie	40
Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie	40
Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression	40
Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren	40
Elektrokonvulsive Therapie	40
Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)	40
Lichttherapie	41
Körperliches Training	41
Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten	41
Therapie bei Komorbidität	41
Depression und komorbide psychische Störungen	41
Depression und komorbide somatische Erkrankungen	42
Management bei Suizidgefahr	44
Ausprägungen und Risikofaktoren von Suizidalität	44
Suizidprävention und Notfallinterventionen bei Suizidalität	44
Indikationen für eine stationäre Therapie	45
Pharmakotherapie	45
Krisenintervention und spezifische Psychotherapien	45
Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote	46

Hintergrund und Evidenz

H 1. Grundlagen	48
H 1.1 Begriff der Depression	48
H 1.2 Deskriptive Epidemiologie	48
H 1.2.1 Prävalenz und Inzidenz	48
H 1.2.2 Epidemiologische Zusammenhänge zu soziodemographischen Faktoren	49
H 1.2.3 Komorbide psychische Störungen	50
H 1.2.4 Komorbide somatische Erkrankungen	50
H 1.2.5 Folgewirkungen depressiver Störungen	51
H 1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren	54
H 1.4 Verlauf und Prognose	55
H 1.4.1 Allgemeiner Verlauf	55
H 1.4.2 Einfluss erkrankungs-, patientenbezogener sowie sozialer Faktoren	56
H 2. Diagnostik	58
H 2.1 Klassifikation	58
H 2.1.1 Syndromale Klassifikation	58
H 2.1.2 Klassifikation nach Schweregrad	58
H 2.1.3 Klassifikation nach Dauer und Verlauf	59
H 2.2 Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10	59

H 2.2.1 Diagnosestellung	59
H 2.2.1.1 Symptomatik depressiver Episoden	59
H 2.2.1.2 Symptomatik rezidivierender depressiver Störungen	62
H 2.2.1.3 Symptomatik anhaltender depressiver Störungen (Dysthymie)	62
H 2.2.1.4 Depressive Episode im Rahmen eines bipolaren Verlaufs	62
H 2.2.2 Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen	63
H 2.2.2.1 Erkennen depressiver Störungen	65
H 2.2.2.2 Nutzen von Screening zur Früherkennung	67
H 2.3 Differenzialdiagnostik	68
H 2.3.1 Differenzialdiagnostik	68
H 2.3.2 Suizidalität	70
H 2.3.3 Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen	70
H 2.3.3.1 Psychische Komorbidität	70
H 2.3.3.2 Somatische Komorbidität	71
H 2.4 Fremdanamnese	72
H 2.5 Stufenplan der Diagnostik	72
H 2.6 Verlaufsdiagnostik	73
H 3. Therapie.....	75
H 3.1 Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen	75
H 3.1.1 Aufklärung, allgemeine Behandlungsziele und Wahl der Behandlungsalternative ...	75
H 3.1.2 Behandlungsphasen und phasenspezifische Behandlungsziele	75
H 3.1.2.1 Akuttherapie.....	77
H 3.1.2.2 Erhaltungstherapie.....	77
H 3.1.2.3 Rezidivprophylaxe	77
H 3.1.3 Einbezug von Patienten und Angehörigen	78
H 3.1.3.1 Aufklärung und Mitarbeit.....	78
H 3.1.3.2 Evidenzbasierte Patienteninformation	79
H 3.1.3.3 Partizipative Entscheidungsfindung	80
H 3.1.3.4 Psychoedukation von Patienten und Angehörigen	81
H 3.2 Versorgungskoordination und Interaktion der Behandler	83
H 3.2.1 Akteure in der Versorgung	83
H 3.2.1.1 Hausärztliche Versorgung	83
H 3.2.1.2 Fachärztliche Versorgung.....	84
H 3.2.1.3 Psychotherapeutische Versorgung durch Psychologische Psychotherapeuten.....	84
H 3.2.1.4 Leistungserbringer weiterer therapeutischer Maßnahmen	85
H 3.2.2 Stationäre Versorgung	86
H 3.2.3 Schnittstellen in der Behandlung	87
H 3.2.3 Komplexe Behandlungskonzepte.....	91
H 3.3 Pharmakotherapie.....	91
H 3.3.1 Wirksamkeit und Wirkmechanismen	91
H 3.3.1.1 Wirksamkeit bei leichten Depressionen.....	92
H 3.3.1.2 Wirksamkeit bei mittelschweren bis schweren Depressionen	92
H 3.3.1.3 Wirkmechanismen	92
H 3.3.1.4 Wirkungseintritt und Verlauf der Besserung.....	92
H 3.3.2 Substanzklassen	93
H 3.3.2.1 Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA).....	93
H 3.3.2.2 Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	93
H 3.3.2.3 Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren	95
H 3.3.2.4 Weitere Antidepressiva.....	95
H 3.3.2.5 Lithium	96
H 3.3.2.6 Phytotherapeutika.....	96
H 3.3.3 Vergleichende Wirksamkeit der Substanzklassen	97
H 3.3.4 Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung	98

H 3.3.4.1 Hinweise zur Auswahl des Antidepressivums	99
H 3.3.4.2 Therapiebeginn	100
H 3.3.4.3 Wirkungsprüfung und Therapiemonitoring	102
H 3.3.4.4 Absetzen der Medikation	103
H 3.3.5 Erhaltungstherapie	103
H 3.3.6 Rezidivprophylaxe	104
H 3.3.7 Maßnahmen bei Nichtansprechen	105
H 3.3.7.1 Serumspiegelbestimmung und Therapeutisches Drug-Monitoring	106
H 3.3.7.2 Metabolisierungsbesonderheiten, Genotypisierung	106
H 3.3.7.3 Dosiserhöhung	106
H 3.3.7.4 Augmentation	107
H 3.3.7.5 Wechsel des Antidepressivums („Switching“)	108
H 3.3.7.6 Antidepressiva-Kombination	109
H 3.3.8 Pharmakotherapie chronischer Depressionen	109
H 3.3.9 Einsatz anderer Substanzen	110
H 3.3.9.1 Antipsychotika	110
H 3.3.9.2 Benzodiazepine	110
H 3.3.10 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen	110
H 3.3.10.1 Ältere Patienten	110
H 3.3.10.2 Demenz	112
H 3.3.10.3 Schwangerschaft	112
H 3.3.10.4 Depression in der Perimenopause	113
H 3.3.10.5 Wahnhafte Depression	113
H 3.4 Psychotherapie	114
H 3.4.1 Einleitung	114
H 3.4.1.1 Gemeinsame Wirkfaktoren von Psychotherapie	114
H 3.4.1.2 Weitere Einflussfaktoren in der Psychotherapie	115
H 3.4.2 Ziele und Vorgehen psychotherapeutischer Ansätze	116
H 3.4.2.1 Grundlagen	116
H 3.4.2.2 Spezifische Psychotherapie	116
H 3.4.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie	117
H 3.4.2.4 Psychodynamische/analytisch begründete Psychotherapie	118
H 3.4.2.5 Interpersonelle Psychotherapie	118
H 3.4.2.6 Gesprächspsychotherapie	119
H 3.4.2.7 Psychotherapie in Gruppen	119
H 3.4.2.8 Paartherapie	120
H 3.4.3 Effektivität psychotherapeutischer Verfahren in der Akuttherapie	121
H 3.4.3.1 Kognitive Verhaltenstherapie	121
H 3.4.3.2 Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie	122
H 3.4.3.3 Analytische Psychotherapie	123
H 3.4.3.4 Interpersonelle Psychotherapie	124
H 3.4.3.5 Gesprächspsychotherapie	124
H 3.4.3.6 Empfehlungen zur psychotherapeutischen Akutbehandlung	125
H 3.4.4 Effektivität psychotherapeutischer Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression	127
H 3.4.4.1 Kognitive Verhaltenstherapie	127
H 3.4.4.2 Interpersonelle Psychotherapie	129
H 3.4.4.3 Empfehlungen zur Psychotherapie bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression	129
H 3.4.5 Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie	131
H 3.4.6 Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie	132
H 3.4.6.1 Carry-over-Effekte von Psychotherapie	132
H 3.4.6.2 Psychotherapie als alleinige Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe	133
H 3.4.6.3 Psychotherapie als Teil einer Kombinationsbehandlung	135
H 3.4.7 Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression	137
H 3.5 Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren	139

H 3.5.1 Elektrokonvulsive Therapie	139
H 3.5.1.1 Indikation und Wirksamkeit von elektrokonvulsive Therapie in der Akutbehandlung	139
H 3.5.1.2 Nebenwirkungen einer EKT-Behandlung	140
H 3.5.1.3 EKT als Erhaltungstherapie	140
H 3.5.2 Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)	141
H 3.5.3 Lichttherapie	142
H 3.5.4 Körperliches Training	143
H 3.5.5 Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten	144
H 3.5.5.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation	144
H 3.5.5.2 Vagus-Nerv-Stimulation	144
H 3.5.6 Unterstützende Therapieverfahren und therapeutische Maßnahmen	145
H 3.5.6.1 Ergotherapie	145
H 3.5.6.2 Soziotherapie	145
H 3.5.6.3 Häusliche psychiatrische Krankenpflege	146
H 3.6 Therapie bei Komorbidität	146
H 3.6.1 Depression und komorbide psychische Störungen	146
H 3.6.1.1 Angst- und Zwangsstörungen	147
H 3.6.1.2 Alkoholabhängigkeit	148
H 3.6.1.3 Essstörungen	149
H 3.6.1.4 Persönlichkeitsstörungen	150
H 3.6.1.5 Somatoforme Störungen	152
H 3.6.2 Depression und komorbide somatische Erkrankungen	152
H 3.6.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall	153
H 3.6.2.2 Tumorerkrankungen	156
H 3.6.2.3 Diabetes mellitus	157
H 3.6.2.4 Chronische Schmerzerkrankungen	159
H 3.6.2.5 Demenz bzw. Morbus Parkinson	159
H 3.7 Management bei Suizidgefahr	162
H 3.7.1 Ausprägungen und Risikofaktoren von Suizidalität	162
H 3.7.2 Suizidprävention und Notfallinterventionen bei Suizidalität	164
H 3.7.2.1 Gesprächs- und Beziehungsangebot	164
H 3.7.2.2 Diagnostik von Suizidalität	164
H 3.7.2.3 Krisenmanagement	165
H 3.7.2.4 Therapieplanung nach der Akutsituation	165
H 3.7.3 Indikationen für eine stationäre Therapie	165
H 3.7.4 Pharmakotherapie	166
H 3.7.4.1 Antidepressiva	166
H 3.7.4.2 Stimmungsstabilisierer	167
H 3.7.4.3 Andere Substanzen	168
H 3.7.5 Krisenintervention und spezifische Psychotherapien	168
H 3.7.6 Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote	169
Algorithmusverzeichnis	171
Abbildungsverzeichnis	171
Tabellenverzeichnis	172

Anhang

Anhang 1:	Konsentierte Schlüsselfragen.....	174
Anhang 2:	Cut-off-Werte bei Fragebogenverfahren.....	178
Anhang 3:	Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring	179
Anhang 4:	Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring	180
Anhang 5:	Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen.....	181
Anhang 6:	Mögliche Entscheidungskriterien für die Verordnung verschiedener Antidepressiva-Gruppen	184
Anhang 7:	Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme (nach [535] und http://www.drug-interactions.com)	185
Anhang 8:	Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei alten Menschen	186
Anhang 9:	Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression	187
Anhang 10:	Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie	188
Anhang 11:	Formular Interessenkonflikte	190
L.Literatur.....		192

I. Einführung

Als gemeinsames Produkt eines von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie 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 (s. u. Kapitel III „Zusammensetzung des Leitlinien-Gremiums“) die S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression** erarbeitet und konsentiert. Es handelt sich um das erste Leitlinienprojekt, das zeitgleich als S3-Leitlinie und NVL entsprechend den unten näher beschriebenen Anforderungen und Angaben realisiert wurde.

Dieser Konsens kam durch Einigung von Experten der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, der **Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK)**, der **Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)**, der **Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs)**, der **Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)**, des **Deutschen Hausärzteverbandes (BDA)**, 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**, 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 wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie (GwG)**, des **Kompetenznetzes Depression, Suizidalität (KND)** 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 Kranke (BApK)** gewährleistet.

Der Entwicklungsprozess wurde durch die **Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Sektion Klinische Epidemiologie und Versorgungsforschung des Universitätsklinikums Freiburg** von Juli 2005 bis Juli 2008 sowie durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)** zwischen Dezember 2005 und September 2009 organisiert.

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist unter anderem im Methodenreport des NVL-Programms [1] und auf den Internetseiten der AWMF (<http://www.leitlinien.net>) beschrieben. Zusätzlich wird zu dieser S3-Leitlinie/Nationalen VersorgungsLeitlinie ein eigener Leitlinien-Report erstellt (verfügbar unter <http://www.versorgungsleitlinien.de> und <http://www.awmf-leitlinien.de>, Registernummer 038/018). Hintergründe und Verfahren der Patientenbeteiligung am NVL-Programm werden im Methodenreport zur Patientenbeteiligung dargestellt [2].

Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um die 1. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie **Unipolare Depression**. Sie ist inhaltlich identisch mit der Langfassung der S3-Leitlinie, verfügbar unter <http://www.awmf-leitlinien.de>, Registernummer 038/018).

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

- I. NVL-Kurzfassung mit Darlegung der Versorgungseckpunkte und graduierten Empfehlungen;
- II. Langfassungen, redaktionell als NVL-Langfassung und S3-Langfassung aufbereitet, enthalten zusätzlich zum Inhalt der Kurzfassung die Evidenzgrade, erläuternde Hintergrundtexte zur Evidenz sowie Links zu den zugrunde liegenden Quellenangaben; NVL-Leitlinien-Report;
- III. NVL/S3-Leitlinien-Report;
- IV. NVL-PatientenLeitlinie;
- V. NVL-Praxishilfen, ggf. z. B. kurze Informationen für medizinisches Personal/Kitteltaschenversionen für den Arzt.

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [3], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [4], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [5], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [6; 7] sowie des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [8].

II. Zielsetzung, Anwendungsbereich und Adressaten

Zielsetzung und Begründung

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten Beratungsanlässen und Erkrankungen in der Versorgung [9]. 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 suffiziente Behandlung erschweren [10].

Bei der Entwicklung von Leitlinien müssen die Ergebnisse der wissenschaftlichen Forschung (Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin) und Expertenwissen (klinische Erfahrung) mittels objektiver und nachvollziehbarer Methodiken gleichermaßen berücksichtigt werden [11]. Leitlinien sind dynamische Handlungsempfehlungen, die kontinuierlich auf den neuesten Wissensstand aktualisiert werden müssen.

In den letzten Jahren ist weltweit eine große Zahl an Leitlinien und Behandlungsempfehlungen für depressive Erkrankungen entwickelt worden, die sich bzgl. ihrer Zielsetzung und ihres Umfangs, vor allem aber in ihrer methodischen Qualität deutlich unterscheiden [9; 12]. Daher stellt sich die Frage, warum für Deutschland eine spezifische Leitlinie erforderlich ist. Neben dem Aspekt, dass zur Erhöhung der Akzeptanz von Leitlinien der aktive Einbezug aller relevanten Akteure bei der konkreten Formulierung notwendig ist, lassen sich weitere Gründe anführen: unterschiedliche Gesundheitssysteme erfordern angepasste Maßnahmen und Empfehlungen, so dass der Einbezug nationaler Studien und Erkenntnisse notwendig ist, um gesellschaftliche und kulturelle Spezifika adäquat berücksichtigen zu können. Da die meisten versorgungsrelevanten Empfehlungen auf dem Konsens der relevanten Akteure basieren, ist es notwendig, die jeweilige Versorgungsstruktur explizit und systematisch einzubeziehen [13].

2003 wurde im Rahmen des **Leitlinien-Clearingverfahrens Depression** ein Maßnahmenkatalog zur Weiterentwicklung und Implementierung bereits publizierter Leitlinien formuliert [9]. Die in der vorliegenden Leitlinie angesprochenen Fragen und deren korrespondierende Empfehlungen orientieren sich an diesen im Clearingverfahren identifizierten Verbesserungspotenzialen.

Depressionsleitlinien in Deutschland

Für Deutschland waren die 1997 von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für den hausärztlichen Bereich („*Empfehlungen zur Therapie der Depression*“) und die 2000 von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde für den fachärztlichen Bereich („*Behandlungsleitlinie Affektive Störungen*“; [14] herausgegebenen Leitlinien von Bedeutung. Beide Leitlinienpublikationen weisen allerdings Schwächen auf: a) kein systematischer Konsensprozess bei der Entwicklung; b) fehlende explizite Evidenzbasierung der Empfehlungen und c) Mangel an

Umsetzungsvorschlägen für die Praxis [12]. Eine grundlegend revidierte, evidenzbasierte Leitlinie der AkdÄ, die aber nicht im Nominalen Gruppenprozess (NGP) konsentiert wurde, liegt seit 2006 vor [15].

Für die ambulante Versorgung, insbesondere hausärztliche Versorgung, stehen seit 2003 die „Versorgungsleitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Versorgung“ zur Verfügung [16]. Diese Versorgungsleitlinien entstanden im Rahmen des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität in Modellprojekten zum ambulanten und stationären Qualitätsmanagement. Sie sind für die ambulante Versorgung auch wesentlicher Bestandteil des Anfang 2005 publizierten „Rahmenkonzept – Integrierte Versorgung Depression“, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), und weiteren ärztlichen und psychologischen Fachgesellschaften bzw. Berufsverbänden [16].

Darüber hinaus liegen seit 2004 die Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) in deutscher Übersetzung vor. Die Leitlinie „*Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen*“ richtet sich primär an Ärzte und enthält insbesondere Empfehlungen zu psychopharmakologischen und anderen biologischen Maßnahmen in der Akut- und Erhaltungstherapie sowie zur Rezidivprophylaxe. Die Behandlungsempfehlungen sind evidenzbasiert und wurden im Konsensverfahren von einer Gruppe von 46 internationalen Wissenschaftlern und Klinikern verabschiedet.

Für die psychotherapeutische Versorgung wurden einerseits von der Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs) „*Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie affektiver Störungen*“ erstellt [17]. Andererseits wurden gemeinsame Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT), des Deutschen Kollegiums Psychosomatische Medizin (DKPM) und der Allgemeinen Ärztlichen Gesellschaft für Psychotherapie (AÄGP), die primär die psychotherapeutische Behandlung von depressiven Erkrankungen beschreiben, publiziert. Letztere ist allerdings nicht mehr aktualisiert bzw. gültig. Beide Leitlinien haben einen Entstehungsprozess durchlaufen, der Stufe zwei der methodischen Empfehlungen der AWMF entspricht.¹

Entwicklung der S3-Leitlinie Depression

Nach Abschluss des Leitlinien-Clearingverfahrens und der Arbeit mehrerer Fachgesellschaften an Depressions-Leitlinien mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung war eine zentrale Aufgabe, einen Konsens verschiedener Akteure im Gesundheitswesen für Leitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Erkrankungen herzustellen. Zu diesem Zweck koordinierte die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) seit Anfang 2005 ein Projekt zur Erarbeitung von S3-Leitlinien² nach den Richtlinien der AWMF mit allen hierfür notwendigen ärztlichen und psychologischen Gruppierungen (Fachgesellschaften und Berufsverbänden) sowie Angehörigen- und Patientenverbänden. Insgesamt waren **28 Fachgesellschaften bzw. Berufsverbände** beteiligt.

Zentrales Anliegen der vorliegenden Leitlinie war die Bearbeitung des Maßnahmenkataloges aus dem Clearingbericht und die Entwicklung einer von Fachgesellschaften und Berufsverbänden gemeinsam abgestimmten evidenzbasierten Leitlinie „Depression“. In diesem Zusammenhang wurden auch Empfehlungen hinsichtlich einer abgestuften und vernetzten Versorgung zwischen haus- und fachärztlicher sowie psychotherapeutischer Versorgung und der Indikationsstellung für ambulante, teilstationäre bzw. stationäre Behandlungsmaßnahmen sowie für Implementierungs- und Evaluationsstrategien entwickelt.

Der Entwicklungsprozess dieser S3-Leitlinie war eng mit dem Programm für **Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)** verknüpft, das von der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2003 initiiert wurde. Im Rahmen des NVL-Programms werden auf der Basis evidenz- und konsensbasierter Leitlinien Empfehlungen formuliert, die für die Versorgungskoordination und eine nahtstellenübergreifende Evaluierung der Versorgungsqualität relevant sind. Die gleichzeitige Erstellung dieser S3-Leitlinie und der korrespondierenden NVL für Deutschland stellt ein Novum dar. Durch diese enge Kooperation sollen Synergien genutzt und soll eine optimale Verbindung zwischen evidenzbasierten Grundlagen und Praxisanforderungen erzielt werden [13].

¹ Nach AWMF Entwicklungsstufe 2: Formale Evidenzrecherche oder formale Konsensfindung = S2. Leitlinien werden aus formal bewerteten (evidence level) Aussagen der wissenschaftlichen Literatur entwickelt oder in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und verabschiedet.

² Nach AWMF Entwicklungsstufe 3: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung = S3. Die Leitlinienentwicklung der 2. Stufe wird auf folgende fünf Komponenten erweitert: Logik, Konsensus, "Evidence-based Medicine", Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse.

Ziele

Ziele dieser Leitlinie sind:

- 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 Disziplinen, 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: **Dysthymia**, F34.1) und **sonstige affektive Störungen** (hier nur: **rezidivierende kurze depressive Störung**, F38.1).

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. Ergotherapeuten und Sozialarbeiter/Sozialpädagogen/Soziotherapeuten);
- 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 gute 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 [3; 4].

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 [3; 4].

III. Zusammensetzung des Leitlinien-Gremiums

Das Leitliniengremium wurde **multidisziplinär unter Beteiligung von Patienten- und Angehörigenvertretern** zusammengesetzt (vgl. **Abbildung 1**). Der gemeinsamen Entwicklung der S3-Leitlinie und der NVL wurde in Form **unterschiedlich zusammengesetzter Gremien** (Untergruppen) Rechnung getragen. Die Aufteilung erwies sich dabei als für den gesamten Erstellungsprozess hilfreich und zielführend. Über die grundsätzliche Organisationsstruktur wurde auf dem zweiten Treffen der Konsensrunde abgestimmt.

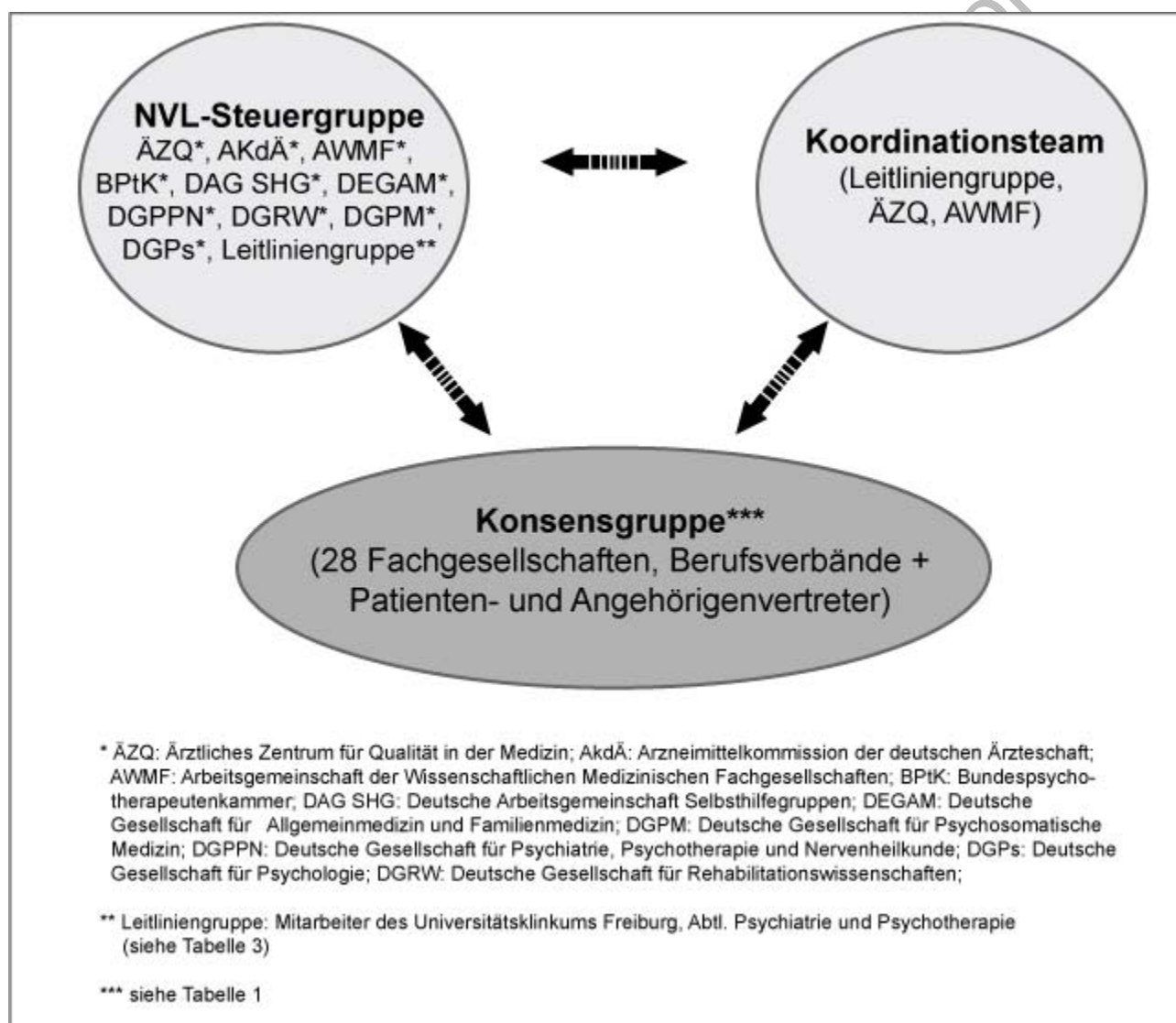


Abbildung 1: Organigramm der Erstellung der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression

Konsensgruppe

Die an der Versorgung von erwachsenen Patienten mit unipolarer Depression maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände, Patienten- und Angehörigenorganisationen wurden durch das Koordinationsteam des S3-Leitlinien-Verfahrens (siehe Tabelle 3) angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Konsensgruppe gebeten (siehe Tabelle 1). In der ersten konstituierenden Sitzung wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der Leitlinie durch die Anwesenden geprüft.

Tabelle 1: Beteiligte Mitglieder der Konsensrunde (grau unterlegt sind die Mitglieder der Steuergruppe)

Vertreter	Stellvertreter	Fachgesellschaft/Organisation	
PD Dr. Tom Bschor	Prof. Dr. Gerd Laux	AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Carsten Kolada	Angela Bleckmann	BAPK	Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranke
Prof. Dr. Rainer Richter	Dipl.-Psych. Timo Harfst	BPTK	Bundespsychotherapeutenkammer (beratend)
Dipl.-Psych. Jürgen Matzat	Dr. Jutta Hundertmark-Mayser	DAGSHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen
Dr. Jochen Gensichen	Prof. Dr. Wilhelm Niebling Prof. Dr. Heinz-Harald Abholz	DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
Prof. Dr. Henning Schauenburg	Prof. Dr. Falk Leichsenring	DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin
Prof. Dr. Christoph Mundt	Prof. Dr. Dr. Frank Schneider	DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
Prof. Dr. Martin Hautzinger	Prof. Dr. Christine Kühner	DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch	PD Dr. Holger Schulz	DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften
Dr. Wolfgang Merkle	Dr. Gerhard Hildenbrand	CKPA	Chefarztkonferenz der psychosomatisch-psychotherapeutischen Krankenhäuser und Abteilungen
Dr. Diethard Sturm	Bernd Zimmer	BDA	Deutscher Hausärzteverband
Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf Dr. Iris Hauth	PD Dr. Lothar Adler	BDK	Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser (und Arbeitskreis Depressionsstationen)
Dipl.-Psych. Inge Neiser	Dipl.-Psych. Uwe Wetter	BDP	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen
Dr. Karin Bell	Dr. Herbert Menzel	BPM	Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands
Dr. Norbert Mönter	Dr. Frank Bergmann	BVDN	Berufsverband Deutscher Nervenärzte
Dr. Christian Vogel	Dr. Christa Roth-Sackenheim	BVDP	Berufsverband Deutscher Psychiater
Dr. Regine Simon	Dipl.-Psych. Benedikt Waldherr	BVVP	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten
Prof. Dr. Georg Wiedemann	Dr. Wolfgang Engelhardt Dr. Tobias Wiehn	DÄVT	Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
PD Dr. Karin Tritt	Prof. Dr. Rainer Richter	DFT	Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Vertreter	Stellvertreter	Fachgesellschaft/Organisation	
Prof. Dr. Gabriela Stoppe	Prof. Dr. Georg Adler	DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
Dipl.-Psych Christa Leiendecker	Dr. Wolfram Keller	DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie
Dr. Thomas Heidenreich	Dipl.-Psych. Rudi Merod	DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
Prof. Dr. Matthias Franz	Dr. Norbert Hartkamp	DPG	Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft
Prof. Dr. Joachim Küchenhoff	Prof. Dr. Heinz Böker	DPV	Deutsche Psychoanalytische Vereinigung
Prof. Dr. Ulrich Schweiger	--	DVT	Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie
Prof. Dr. Hans-Jürgen Luderer	Dr. Jobst Finke Dipl.-Psych. Detlev Haimerl	GwG	Gesellschaft für wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie
Prof. Dr. Ulrich Hegerl	Dr. David Althaus	KND	Kompetenznetz Depression, Suizidalität
Dr. Annelie Scharfenstein	Dr. Hans Nadolny	Vereinigung	Deutsche Psychotherapeutenvereinigung

Jede beteiligte Fachgesellschaft, jeder Berufsverband, jede Organisation hatte **im formalen Konsensusverfahren eine Stimme**. Ausgenommen hiervon waren die Vertreter der Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), die analog dem Koordinationsteam (Freiburger Leitlinien-Gruppe, Vertreter Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) und Vertreterin Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), eine beratende Funktion einnahmen. Die Benennung des Stimmberechtigten und die Abgabe der Voten erfolgten im Einvernehmen mit den von der jeweiligen Fachgesellschaft bzw. Organisation entsandten Repräsentanten.

Insgesamt fanden im Zeitraum von Juli 2005 bis Juli 2008 14 Treffen der Leitlinien-Konsensrunde statt. Die 107 in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen und Statements wurden abschließend bei folgenden Sitzungen der Leitlinien-Gruppe durch einen Nominalen Gruppenprozess (NGP) konsentiert (25.01.2007, 08.03.2007, 19.04.2007, 05.07.2007, 26.09.2007, 04.12.2007 und 15.07.2008)

Steuergruppe

Die an der Versorgung von erwachsenen Patienten mit unipolarer Depression maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden nach der Entscheidung zu einer gemeinsamen Entwicklung der S3-Leitlinie und der NVL um Entsendung von Mandatsträgern in die **NVL-Expertengruppe (Steuergruppe)** gebeten, bzw. darum, den in der Konsensgruppe vertretenen Personen ein Mandat für die Steuergruppe zu erteilen. Die Nominierung lag im Verantwortungsbereich der angesprochenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Berufsverbände und Vertreter von Krankenhäusern sind generell an der Entwicklung Nationaler VersorgungsLeitlinien nicht beteiligt.

In der ersten konstituierenden Sitzung (15.12.2005) wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der NVL überprüft. Ein Nachbenennungsverfahren wurde als erforderlich erachtet. Im Rahmen dieses Verfahrens wurde die *Bundespsychotherapeutenkammer* (BPtK) gebeten, einen beratenden Vertreter für die Steuergruppe zu benennen. Stimmberechtigt war jeweils ein Repräsentant jeder beteiligten Fachgesellschaft bzw. Organisation (*DEGAM, DGPM, DGPPN, DGPs, DGRW, AkdÄ, BApK, DAGSHG*), analog der Regelung in der Leitlinien-Konsensrunde. Die Mitglieder der Koordinationsgruppe sowie die Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK) waren nicht stimmberechtigt. Insgesamt fanden im Zeitraum von Dezember 2005 bis Oktober 2008 Treffen der Leitlinien-Steuergruppe statt. Um den Prozess der Übertragung der S3-Leitlinie in die Nationale VersorgungsLeitlinie zu begleiten, wurden von der Steuergruppe am 12.01.2009, 11.03.2009 und 10.06.2009 zusätzlich drei NVL-Treffen durchgeführt.

Peer-Review-Gruppe

Die **Peer-Review-Gruppe** begutachtete den Leitlinien-Text nach Abschluss der Konsentierung in der Konsensusgruppe (siehe Tabelle 1). Sie wurde gebildet aus **Vertretern von Fachgesellschaften und Berufsgruppen**, die nach Feststehen der Zusammensetzung der Konsensusgruppe ihr Interesse an einer Mitwirkung an der Leitlinie bekundet hatten. Diesen Fachgesellschaften und Berufsverbänden (insgesamt 15) wurde der Leitlinientext zur Verfügung gestellt; Rückmeldungen lagen schließlich von den in Tabelle 2 genannten Gruppen vor.

Tabelle 2: Peer-Review-Gruppe

DFKGT	Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie
DGSF	Deutsche Gesellschaft für Systemische Therapie und Familientherapie
DGVM	Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin
DVE	Deutscher Verband der Ergotherapeuten
WHO	Task Force on Health Promoting Psychiatric Services

Koordinationsteam

Das Koordinationsteam bestand aus **Mitarbeitern der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Freiburg** (Leitlinien-Gruppe), **Mitarbeitern des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin** für die Träger des NVL-Verfahrens und einer **Repräsentantin der AWMF** (siehe Tabelle 3). Neben der Sitzungsvorbereitung und der Moderation der Sitzungen der Konsens- und Steuergruppe oblagen dem Koordinierungsteam die Aufbereitung der Evidenzen, die Erstellung der Hintergrundtexte und die Vorbereitung von Empfehlungsvorschlägen. Die Moderation des formalisierten Konsensverfahrens erfolgte durch eine Vertreterin der AWMF.

Tabelle 3: Koordinationsteam³

Prof. Dr. Mathias Berger	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Dr. Isaac Bermejo	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Prof. Dr. Dr. Martin Härter	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
Dipl.-Psych. Christian Klesse	Leitlinien-Gruppe	S3-Projektgruppe
PD Dr. Ina Kopp	AWMF	Moderation
Dr. Monika Lelgemann, MSc	ÄZQ	NVL-Projektgruppe
Dr. Berit Meyerrose (ab 01/2007)	ÄZQ	NVL-Projektgruppe
Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger	ÄZQ	NVL-Projektgruppe
Dr. Frank Thalau (bis 12/2006)	ÄZQ	NVL-Projektgruppe
Dr. Susanne Weinbrenner, MPH	ÄZQ	NVL-Projektgruppe

³ Zu Beginn waren außerdem Dipl.-Psych. Petra Sitta (Universität Freiburg) und Dr. Antje Vega-Perez (ÄZQ) beteiligt.

Schlüsselfragen und Gliederung

Die thematische Schwerpunktsetzung der Leitlinie orientierte sich an den **Ergebnissen des Leitlinien-Clearingverfahrens Depression** [9]. Auf dem ersten Treffen der Konsensrunde (1. Juni 2005) erfolgte auf Grundlage der im Clearingbericht formulierten Fragen eine Priorisierung der im Rahmen der Leitlinien-Erstellung zu bearbeitenden Schlüsselfragen. Die Fragen wurden im Rahmen eines Nominalen Gruppenprozesses (NGP) abgestimmt und ein Ranking hinsichtlich der Priorität erstellt. In einem zweiten Schritt wurden in der ersten Sitzung der Steuergruppe für das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien relevante Fragen bestimmt und hinsichtlich Priorität aufgelistet (siehe Anhang 1: Konsentiierte Schlüsselfragen“).

IV. Quellen/Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Entsprechend den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung schlug das Koordinationsteam die Verwendung bereits existierender Leitlinien als **primäre „Evidenzgrundlage“** [18] vor; die Konsensusgruppe stimmte diesem Vorgehen zu. Einschlusskriterium für Leitlinien war dabei deren hohe methodische Qualität. Zusätzliche Berücksichtigung fanden Leitlinien deutscher Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Zu den konsentierten Schlüsselfragen (siehe Anhang 1: „Konsentiierte Schlüsselfragen“) wurden zunächst **Leitlinien-Synopsen** erstellt. Die Synopsen beinhalten die vergleichende Gegenüberstellung der Empfehlungen aus den einzelnen Leitlinien, verknüpft mit der zugrunde liegenden Literatur und deren Bewertung (Graduierung der Evidenzstärke).

Ergänzende **systematische Recherchen** nach anderen Quellen aufbereiteter Evidenz (z. B. HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten) und **Primärstudien** erfolgten für Fragestellungen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden, wenn durch die Synopsen widersprüchliche Empfehlungen identifiziert wurden und wenn die Empfehlungen und Aussagen nicht auf das deutsche Gesundheitswesen übertragbar waren. **Insbesondere für die psychotherapeutischen Fragestellungen** stellte die Leitlinien-Gruppe fest, dass Empfehlungen aus anderen Gesundheitssystemen wie Großbritannien, den USA und Kanada aus strukturellen und versorgungssystemrelevanten Faktoren (z. B. Differenziertheit der stationären Versorgung, Umfang der ambulanten psychotherapeutischen Angebote, Versicherungssystem) nicht übertragen werden können.

Folgende Quell-Leitlinien wurden berücksichtigt:

- „*National Clinical Practice Guideline Depression*“ des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence [19];
- „*Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen*“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde [14];
- „*Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis*“ des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität [16];
- „*Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*“ der American Psychiatric Association [20];
- „*Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders*“ der Canadian Psychiatric Association und des Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments [21];
- „*Gemeinsame Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie, des Deutschen Kollegiums Psychosomatische Medizin und der Allgemeinen Ärztlichen Gesellschaft für Psychotherapie*“ [22];
- „*Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie Affektiver Störungen*“ der Deutschen Gesellschaft für Psychologie [17];
- Leitlinie „*Empfehlungen zur Therapie der Depression*“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [15].

Auswahl der Quell-Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf Grundlage einer aktualisierten systematischen Leitlinien-Recherche des Leitlinien-Clearingverfahrens Depression [9]. Die deutschen Leitlinien wurden, auch unabhängig von der methodischen Qualität, zum Abgleich der Empfehlungen herangezogen, um eventuelle Widersprüche zu bereits bestehenden Empfehlungen identifizieren zu können.

Die NICE-Leitlinie [19] wurde aufgrund ihrer hohen methodischen Qualität und ihrer Aktualität von der Konsensusgruppe als die primär zu berücksichtigende Quell-Leitlinie ausgewählt. Allerdings zeigte sich, dass die NICE-Leitlinie nicht alle für die deutsche Versorgungsrealität relevanten Fragen beantworten konnte. Daher wurden entsprechend der inhaltlichen Fragestellungen auch andere Quell-Leitlinien als Referenz verwendet. Welche der Quell-Leitlinien als primäre Grundlage herangezogen wurde, variierte zwischen den Kapiteln in Abhängigkeit von den Fragestellungen. Gleiches gilt für den Umfang der zusätzlich durchgeführten Literaturrecherchen. Eine detaillierte Auflistung kann

Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Quell- und Referenz-Leitlinien und inhaltlicher Bezug

Kapitel		Primärquelle	Referenz
1	Grundlagen	NICE [19]	DGPs; DGPPN; Kompetenznetz Depression [14; 16; 17; 22]
2	Diagnostik	Kompetenznetz Depression [16]	DGPPN; DGPs [14; 17; 22]
3.1	Behandlungsziele	NICE [19]	DGPs; DGPPN; Kompetenznetz Depression [14; 16; 17; 22]
3.1.3	Psychoedukation	DGPs [17; 22]	Ergänzende Recherche
3.2	Versorgungskoordination	Kompetenznetz Depression [16]	DGPPN; DGPs [14; 17; 22]
3.3	Pharmakotherapie	NICE [19]	AkdÄ; APA; ergänzende Recherche [15; 20]
3.4	Psychotherapie	DGPs [17; 22]	Ergänzende Recherche
3.5	Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren	CPA, ergänzende Recherche [21]	AkdÄ; APA [15; 20]
3.6	Komorbidität	CPA [21]	APA; ergänzende Recherche [20]
3.7	Suizidgefahr	DGPPN [14]	CPA; APA; ergänzende Recherche [20; 21]

Erstellung der Leitlinie

Der Entstehungsprozess der Leitlinie und die einzelnen Schritte bis zur Veröffentlichung sind sequenziell in Abbildung 2 dargestellt:

Schlüsselfragen abgestimmt mittels Nominalem Gruppenprozess	Konsensrunde und Steuergruppe
⇓	
Extraktion der Informationen (Leitlinien-Synopse: Empfehlungen, Begründung, Literatur aus der Quell-Leitlinie und mindestens einer Referenz-Leitlinie)	Koordinationssteam
⇓	
Erste Prüfung hinsichtlich Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem/Abgleich mit Empfehlungen deutscher Leitlinien	Koordinationssteam
⇓	
Erstellung eines Hintergrundtextes und von Vorschlägen für resultierende Empfehlungen, inkl. Empfehlungsgrad (übernommen aus Quell-Leitlinie bzw. abgeleitet aus den spezifischen Literatur-Recherchen)	Koordinationssteam
⇓	
Inhaltliche Diskussion der Texte, Empfehlungen und des Empfehlungsgrades	Steuergruppe
⇓	
Überarbeitung entsprechend Ergebnis der Diskussion in der Steuergruppe	Koordinationssteam
⇓	
Diskussion der revidierten Fassung und formalisierte Abstimmung der Empfehlungen sowie Vergabe eines Empfehlungsgrades	Konsensrunde*
⇓	
Erstellung der endgültigen Textfassung, redaktionelle Bearbeitung	Koordinationssteam
⇓	
Kommentierung der Leitlinie	Peer-Review-Gruppe und Fachöffentlichkeit
⇓	
Sammlung, Sichtung und Aufbereitung der eingehenden Kommentare	Koordinationssteam
⇓	
Beurteilung der Kommentare hinsichtlich Änderungsbedarf von Empfehlungen	Konsensrunde
⇓	
Erstellung der Konsultationsfassung, redaktionelle Bearbeitung	Koordinationssteam
⇓	
Kommentierung der Leitlinie	Gesamte Öffentlichkeit
⇓	
Sammlung, Sichtung und Aufbereitung der eingehenden Kommentare	Koordinationssteam
⇓	
Beurteilung der Kommentare hinsichtlich Änderungsbedarf von Empfehlungen und Text	Steuergruppe
⇓	
Erstellung der finalen Fassung der Leitlinie	Koordinationssteam

* Bei umstrittenen Fragen erneute Steuergruppendiskussion vor Diskussion in der Konsensrunde.

Abbildung 2: Entwicklungsprozess der Leitlinie

Evidenz- und Empfehlungsgrade

S3-Leitlinien der AWMF und NVL haben das Ziel, die in ihnen enthaltenen Empfehlungen **auf Basis der best verfügbaren Evidenz und im Konsens aller an der Erstellung Beteiligten** zu formulieren. Das evidenzbasierte Vorgehen beinhaltet, dass a priori für einzelne Fragestellungen die best verfügbare Evidenz festgelegt wird, welche nach methodischen Kriterien klassifiziert wird. Für die Bewertung der Wirksamkeit (efficacy) einer medizinischen oder psychotherapeutischen 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 stellte daher bei dieser Leitlinie die **doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studie (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 zunächst nach kontrollierten, nichtrandomisierten Studien gesucht, in der nächsten Ebene nach Korrelations- oder Vergleichsstudien bzw. nach Fallserien. Die Evidenzebenen waren maßgeblich für die Ableitung der Grade einer Empfehlung: Je höher die Evidenzebene, desto stärker auch die Empfehlung (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 6).

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 und
- Umsetzbarkeit im Alltag, insbesondere in den diversen Versorgungsbereichen.

Tabelle 5: Evidenzebenen

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs).
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisiert 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 (siehe Kapitel 1-3 „Empfehlungen und Statements“). Zusätzlich zu Empfehlungen wurden von der Konsensrunde auch so genannten **Statements** verabschiedet. Diese fanden Verwendung, wenn es für praktische Behandlungs- oder Vorgehenshinweise keine Evidenzen gab, obwohl sie aus Expertensicht der Konsensrunde plausibel waren, oder wenn auf fehlende Evidenzen und entsprechenden Forschungsbedarf hingewiesen werden sollte.

Tabelle 6: 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 Ia, Ib 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** [23] in der Modifikation, die in der Quell-Leitlinie verwendet wurde. Die Überleitung in Empfehlungsgrade der NVL ist in Tabelle 7 dargestellt und erfolgt unter Bezugnahme auf den aktuellen NVL-Methoden-Report [1].

Tabelle 7: Überleitung der Evidenzgrade der S3-Leitlinie in Empfehlungsgrade und Symbolik der NVL Unipolare Depression

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 6.

Empfehlungsformulierung

Die Formulierung der Empfehlungen sowie 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, dann in der Konsensrunde. Alle in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen wurden in der Konsensrunde im Rahmen eines **Nominalen**

Gruppenprozesses (NGP) abgestimmt. Dementsprechend wurde ein mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess [24-26] moderiert von Frau PD Dr. Kopp (AWMF) 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. Die Ergebnisse der Abstimmungsverfahren wurden unmittelbar nach dem jeweiligen Termin dem gesamten Expertenkreis zur Verfügung gestellt. Diejenigen Fachgesellschaften und Organisationen, die nicht an der Abstimmung teilnehmen konnten, wurden aufgefordert, die Ergebnisse zu überprüfen und gegebenenfalls ein Veto einzulegen. Nachträgliche Einwände von am Konsensverfahren nicht teilnehmenden Fachgesellschaften oder Organisationen wurden nicht verzeichnet.

Der Ablauf des NGP erfolgte in sechs Schritten [27]:

- Stillarbeitsphase: Notiz von Stellungnahmen zu Empfehlungen und Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-Umlaufverfahren durch den Moderator;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen;
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- debattieren und diskutieren;
- endgültige Abstimmung.

Wurde eine Empfehlung und deren Graduierung aus einer der Quell-Leitlinien übernommen, so wurde der Empfehlungsgrad nur begründet verändert. Bei neu formulierten Empfehlungen, d. h. Empfehlungen, die nicht direkt aus einer der Quell-Leitlinien übernommen wurden, wurde der Empfehlungsgrad zunächst mittels der Evidenzgraduierung der zugrunde liegenden Literatur (siehe Tabelle 5) abgeleitet. Im Rahmen der Sitzungen der Konsensgruppe wurde der endgültige Empfehlungsgrad unter zusätzlicher Berücksichtigung ergänzender, klinischer Faktoren (siehe Tabelle 6) konsentiert. In den Fällen, in denen eine Empfehlung nicht ausgesprochen werden konnte, weil keine Evidenzen vorlagen, die Konsensgruppe aber aus klinischer Notwendigkeit eine Aussage für sinnvoll hielt, wurden konsentierte Statements ohne Graduierung formuliert.

Die **Protokolle der Sitzungen**, welche die Ergebnisse der Abstimmungen enthalten, können unter nvl@azq.de angefordert werden.

Methodenkritische Aspekte

Zu den Wirksamkeitsuntersuchungen in der Pharmakotherapie ist kritisch anzumerken, dass die überwiegend verwendete **Hamilton-Rating-Skala Depression** als Basis der Wirksamkeitsbeurteilung **kein optimales Instrument** darstellt [28]. Dennoch weist sie eine sehr hohe Korrelation ($r = 0,8$) mit anderen klinisch relevanten Parametern, beispielsweise Beschwerdeschilderungen der Patienten, auf [29]. Ihr größter Vorteil liegt in der einfachen Anwendbarkeit und der Möglichkeit von weltweiten Vergleichen zwischen Studien.

Die meisten Akutstudien sind von kurzer Dauer (typisch sechs- bis sieben Wochen), denn eine Verlängerung dieser Studien über sechs Wochen hinaus bringt keine prinzipiell neuen Erkenntnisse bezüglich Response- und Remissionsraten [30; 31]. Von einigen Autoren wurde die klinische Bedeutung der Antidepressivawirksamkeit kritisch hinterfragt [32-36]. Sie argumentieren, dass der Großteil der Antidepressivawirkung auf unspezifische Effekte, Spontanbesserungen oder Placebowirkung zurückgehe, Studien ohne signifikante Unterschiede seltener publiziert würden (publication bias) und das doppelblinde Design teilweise durch die Nebenwirkungen der Verummedikation gebrochen werde. In einem Cochrane-Review [37] war die Überlegenheit von Antidepressiva (Trizyklika) gegenüber so genannten aktiven Placebos (Substanzen, die Nebenwirkungen imitieren) nur marginal. Die Differenzen in der Depressionsschwere am Ende der Studien wurden als zu gering eingestuft, um klinisch als relevant gelten zu können.

Andere Autoren (z. B. [38]) hielten dem entgegen, dass die hohen und steigenden Placeboresponseraten durch den **zunehmenden Einschluss lediglich leicht depressiver Patienten** bedingt sind. Diese Patienten hätten eine höhere Spontanbesserungsrate und würden allein aufgrund der Machbarkeit der Studien und geringerer ethischer Bedenken bevorzugt in placebokontrollierte Studien aufgenommen. Bei Studien mit schwerer depressiven Patienten würde sich der Vorteil der Antidepressiva klarer zeigen. Darüber hinaus sei die im Laufe der Jahre zunehmende Behandlungsdauer der placebokontrollierten Studien mitverantwortlich

für die Zunahme von Spontanbesserungen unter Placebomedikation [38; 39]. Ferner sei die **deutliche Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo in der Erhaltungstherapie** [40], in der die Placebowirkung eine geringere Rolle spiele, ein guter Hinweis auf die pharmakologische Effektivität der Antidepressiva.

Die **Aussagekraft randomisierter kontrollierter Studien** (RCTs), insbesondere zum Nachweis der Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren, wird seit längerem in Deutschland **kontrovers diskutiert** (z. B. im *Wissenschaftlichen Beirat Psychotherapie* (gem. § 11 PsychThG) oder im *Unterausschuss Psychotherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss*). Zwar ist unbestritten, dass RCTs i. d. R. zu den reliabelsten Aussagen hinsichtlich der *Wirksamkeit (efficacy)* von Therapieverfahren führen, die Aussagekraft der so gewonnenen Zusammenhänge für die *klinische Versorgung (effectiveness)* wird aber kritisch gesehen.

Insbesondere hinsichtlich des Paradigmas der randomisierten Zuweisung in Studien werden Schwierigkeiten gesehen, die die Umsetzbarkeit in die Praxis erschweren können [41; 42]. Im Bereich der Psychotherapie haben die „**Passung**“, d. h. die vertrauensvolle und emotional **tragfähige Beziehung zwischen Patient und Therapeut**, und auch die **Präferenz der Patienten** für ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen im klinischen Alltag eine hohe Bedeutung. Weiter ist die **fehlende Möglichkeit einer „Verblindung“** relevant, da es auch in der Psychotherapieforschung einen **starken „Allegiance-Effekt“** gibt, wonach die therapeutische Orientierung des Forschenden das Studienergebnis beeinflusst (vgl. Wampold, 2001 [43] [zum Allegiance-Effekt in der Psychotherapieforschung], aber auch Perlis et al., 2005 [44] [zum Sponsoreffekt in der Pharmaforschung]).

Ein weiteres Problem wird in der Entwicklung eines **adäquaten Kontrolldesigns** für Psychotherapiestudien gesehen. Die **Kontrolle durch andere psychotherapeutische Verfahren** ist wegen des, verglichen mit Pharmastudien, ungleich höheren Aufwandes (Gewinnung angemessen ausgebildeter und supervidierter Therapeuten in einem nicht primär verfügbaren Therapieverfahren) häufig schwierig. Metaanalysen zu zahlreichen randomisiert kontrollierten Studien zeigen, dass der Effekt einer Psychotherapie tatsächlich mit dem Grad der „Aktivität“ der Kontrollbedingung variiert. So ist er im Vergleich zu einer Wartegruppe oder zu einem Medikamentenplacebo höher als zu einer aktiven Kontrolle beispielsweise mit Antidepressiva oder unsystematischen, unterstützenden Gesprächen [45; 46]. Bezüglich der Effektivität einer Psychotherapie besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrollbedingungen Warteliste oder Medikamentenplacebo [46].

Die Forderung nach versorgungsnahen **kontrollierten oder Feldstudien**, die Praxisbedingungen besser abbilden, trägt dabei auch der Tatsache Rechnung, dass die in RCTs aufgenommenen Patientenkollektive in der Regel – im Vergleich zur ambulanten psychotherapeutischen Praxis in der BRD – deutlich kürzer behandelt wurden. Ein weiteres Problem besteht darin, dass zurzeit **kaum Studien vorliegen**, die nicht nur die Wirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen (efficacy), sondern auch den **Nutzen unter Versorgungsbedingungen** (effectiveness) untersuchen sowie über **ausreichend lange Behandlungs- und Katamnesezeiträume** verfügen (dies gilt im Übrigen auch für Studien zur Antidepressivatherapie). Daher erscheint es sinnvoll, neben randomisiert kontrollierten Studien auch andere Forschungsdesigns, z.B. ursprüngliche Fallserien und Versorgungsstudien zur Überprüfung des Nutzens einer Therapie in der Routineversorgung in die Bewertung des Gesamtnutzens einzelner Psychotherapieverfahren einzubeziehen [47; 48; 48; 49]. Schließlich wird angeführt, dass in der Versorgungspraxis die Mehrheit der Patienten unter vielfältigen, zu berücksichtigenden **komorbiden Erkrankungen** leiden, die eine manualisierte Durchführung der Therapieverfahren erschweren können [50; 51].

Diesen möglichen Einschränkungen stehen umfassende systematische Analysen von Psychotherapiestudien gegenüber [52], die zeigen, dass **durch RCTs valide Aussagen zur Wirksamkeit von psychotherapeutischen Verfahren** gemacht werden können, d. h. die Frage beantworten können, inwieweit die Veränderungen tatsächlich auf das Verfahren und nicht auf andere Faktoren zurückgehen. Auch Shadish et al. (1997, 2000) [49; 53] fanden in zwei aufwändigen Sekundäranalysen von Metaanalysen als zentrales Ergebnis, dass **Labor- und Feldstudien** hinsichtlich der Effektindikatoren (also z. B. symptomatische Besserungen) im Wesentlichen **übereinstimmende Ergebnisse** zeigen. Grawe (2005) [54] konnte schließlich zeigen, dass eine methodisch hochwertige Kontrolle durch andere Therapieverfahren auch unter Praxisbedingungen realisierbar ist.

In der Konsensgruppe bestand **keine Einigung**, ob RCTs im Bereich der Psychotherapieforschung die herausragende Bedeutung und Wertung zusteht, wie sie sie z. B. im Bereich der Nutzenbewertung von Medikamenten haben. Konsens bestand darüber, dass es in der Psychotherapieforschung aufwendiger sein kann, valide RCTs zu konzipieren und durchzuführen (z. B. Randomisierung, größere Bedeutung von Kontextfaktoren, lange Beobachtungsdauer). Das hat unter anderem dazu geführt, dass für einzelne

psychotherapeutische Verfahren eine größere Anzahl RCTs vorliegt als für andere. **Aus dem Fehlen von RCTs für einzelne Verfahren kann aber nicht der Rückschluss gezogen werden, dass diese Verfahren nicht wirksam sind.** In der richtlinienpsychotherapeutischen Versorgung wird darüber hinaus die Unterscheidung zwischen Akut- und Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe aus konzeptionellen Gründen nicht getroffen (siehe Kapitel H 3.4.6.2 „Psychotherapie als alleinige Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe“).

Aufgrund der oben dargestellten Diskussion entschloss sich die Konsensgruppe zu einer **differenzierten Vorgehensweise in der Empfehlungsvergabe für das Kapitel Psychotherapie:**

- für keines der Verfahren wurde eine spezifische Empfehlung ausgesprochen;
- alle angewendeten Verfahren der Richtlinienpsychotherapie wurden genannt;
- für alle untersuchten Verfahren wurden die vorliegenden Studien (RCTs und Metaanalysen) aufgeführt. Bei einzelnen Verfahren, wenn solche nicht vorlagen, wurden auch naturalistische Studien berücksichtigt.

Hiermit soll es dem Nutzer der Leitlinie ermöglicht werden, sich schnell einen Überblick über die Evidenzlage zu den einzelnen Verfahren zu verschaffen. Dieses Vorgehen wurde im Konsens aller Beteiligten abgestimmt.

Externe Begutachtung

Die externe Begutachtung der Leitlinie erfolgte durch die **Mitglieder der Peer-Review-Gruppe** (siehe Tabelle 2). Gleichzeitig wurde die Leitlinie zur **Kommentierung durch die Öffentlichkeit** für drei Monate auf der Internetseite <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de/> eingestellt. Die eingegangenen Kommentare wurden gesammelt und aufbereitet und in einer Telefonkonferenz der Steuergruppe hinsichtlich ihrer Relevanz für eventuelle Änderungen der Empfehlungen überprüft. Änderungen und Kommentare die sich nur auf redaktionelle Aspekte der Empfehlungen bzw. der Hintergrundtexte bezogen, wurden durch das Koordinierungsteam umgesetzt. Bei Änderungen bzw. Kommentaren, die sich auf ergänzende Literatur und/oder differente Interpretation der Literatur bezogen, veranlasste das Koordinierungsteam in einem schriftlichen Verfahren eine Abstimmung der Konsensgruppe. Alle Versionen der Leitlinie – beginnend mit der Version 1.00 – sind auf der oben genannten Webseite hinterlegt.

Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit

Die Finanzierung der Leitlinienerstellung erfolgte auf verschiedenen Wegen:

- Fördermittel der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)⁴;
- Zuwendungen der an der Konsensgruppe beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände⁵;
- Träger des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien⁶.

Die Erstellung erfolgte in finanzieller Unabhängigkeit von den finanzierenden Organisationen. Die Expertenarbeit erfolgte ehrenamtlich ohne Honorar. Die Reisekosten der Experten wurden überwiegend durch Projektmittel der DGPPN bzw. durch die beteiligten Fachgesellschaften getragen, die Reisekosten für die Mitarbeiter des Koordinationsteams wurden durch die DGPPN bzw. das ÄZQ (NVL-Programm) getragen. Alle Mitglieder der Steuergruppe und der Konsensrunde legten zu Beginn des Verfahrens ihre Interessenkonflikte dar (siehe Anhang 11: Formular Interessenkonflikte“).

⁴ Durch die *Fördermittel der DGPPN* (€ 120.167.-) wurden ein wissenschaftlicher Referent und eine wissenschaftliche Hilfskraft an der Abt. Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Freiburg sowie die Reisekosten für die Konsensgruppe finanziert.

⁵ Die ergänzenden Zuwendungen der beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände (€ 15.200.-) wurden für Reisekosten verwendet.

⁶ Die *Träger des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien* übernahmen die Koordination der Internetseite, die Organisation der Treffen von Steuer- und Konsensgruppe und die Finanzierung der Reisekosten der Vertreter des NVL-Programms.

V. Verwendete Abkürzungen

5-HT-Rezeptoren	Serotonin-Rezeptoren
AD	Antidepressiva
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADS	Allgemeine Depressionsskala
APP	Ambulante psychiatrische Pflege
AU-Tage	Arbeitsausfalltagen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BDI	Beck-Depressionsinventar
BRMS	Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CGI	Clinical Global Impression
CM	Clinical Management
CPA	Canadian Psychiatric Association
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DALY	Disability-adjusted Life Years
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DMP	Disease Management Programme
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSM-III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. überarbeitete Auflage
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
ENRICHD	Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients with Depression
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDD	Fragebogen zur Depressionsdiagnostik
GAF	Global Assessment of Functioning
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPT	Gesprächspsychotherapie
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-D17 Skala	Hamilton-Depressions-Skala
HbA1, HbA1c	Hämoglobin, alpha 1
HDRS	Hamilton-Depression-Rating-Skala
HDRS	Hamilton-Depression-Rating-Skala
HKP	Häusliche psychiatrische Krankenpflege
Hz	Hertz
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung

KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKP	Klinischer Konsenspunkt – Standard in der Behandlung
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidase -Inhibitoren
MBCT	Mindfulness-Based Cognitive Therapy
MRI	Kernspintomographie
NGP	Nominaler Gruppenprozess
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
NRI	Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NSMRI	Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PE-GPT	Process-Experiential Gesprächspsychotherapie
PHQ-D	Gesundheitsfragebogen für Patienten (Depression)
PSD	Post-Stroke-Depression
PST	Problem-solving therapy
Psych-KGs	Psychisch-Kranken-Gesetz
PsychThG	Psychotherapeutengesetz
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomisierte klinische Studie
RR	Relative Ratio/Risiko
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SCL	Symptom-Checkliste
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Syndrom der vermehrten Produktion/Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH
SNR	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SPSP	Short Psychodynamic Supportive Psychotherapy
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Serotoninwiederaufnahmehemmer
STPP	Short-Term Psychodynamic Psychotherapy
TAU	Treatment As Usual
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TSH-Wert	Wert für Thyreoidea-Stimulierendes Hormon = Thyreotropin
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UV	Ultraviolettstrahlung
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abkürzungsverzeichnis der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BApK	Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker
BDA	Deutscher Hausärzteverband
BDK	Bundesdirektorenkonferenz psychiatrischer Krankenhäuser und Arbeitskreis Depressionsstationen
BDP	Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen
BPM	Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands
BPTK	Bundespsychotherapeutenkammer beratend
BVDN	Berufsverband Deutscher Nervenärzte
BVDP	Berufsverband Deutscher Psychiater
BVVP	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten
CKPA	Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen e.V.
DAGSHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen
DÄVT	Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DFT	Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie
DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie
DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie
DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften
DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
DPG	Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft
DPTV	Deutsche Psychotherapeutenvereinigung
DPV	Deutsche Psychoanalytische Vereinigung
DVT	Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie
GwG	Gesellschaft für wissenschaftliche Gesprächspsychotherapie
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KND	Kompetenznetz Depression, Suizidalität

A. Empfehlungen und Statements

1. Grundlagen

Keine Empfehlungen/Statements	
--------------------------------------	--

2. Diagnostik

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Klassifikation	
Klassifikation nach Dauer und Verlauf	
2-1 Zur Abgrenzung der verschiedenen affektiven Störungen und ihres Schweregrades ist sowohl die aktuelle Symptomatik als auch der bisherige Verlauf ausschlaggebend.	Statement
Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10	
Erkennen depressiver Störungen	
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.	A
Nutzen von Screening zur Früherkennung	
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
Differenzialdiagnostik	
Suizidalität	
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 Sicherheitskautelen in psychiatrische Behandlung überwiesen werden.	A

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen	
2-7 Depressive Störungen treten oft gleichzeitig mit anderen psychischen Störungen auf.	Statement
Somatische Komorbidität	
2-8 Bei depressiven Störungen sollten das Vorliegen von körperlichen Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten und Noxen, die mit depressiven Symptomen einhergehen können, sowie Komorbiditäten sorgfältig geprüft werden. Bei Patienten, die fortan ausschließlich in psychotherapeutischer Behandlung sind, soll der körperliche Status in jedem Fall zuverlässig abgeklärt werden.	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 oder Psychotherapeuten erfolgen.	0
Verlaufsdagnostik	
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

3. Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen	
Einbezug von Patienten und Angehörigen	
Aufklärung und Mitarbeit	
3-1 Im Gespräch mit Patienten und Angehörigen soll eine verständliche Sprache verwendet werden. Soweit Fachausdrücke verwendet werden, müssen diese erklärt werden.	A
3-2 Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden.	A
Evidenzbasierte Patienteninformation	
3-3 Depressive Patienten sollen über Symptomatik, Verlauf und Behandlung der Depression aufgeklärt werden. Wenn es angebracht ist und die Patienten einverstanden sind, gilt dies auch für deren Angehörige.	A
Partizipative Entscheidungsfindung	
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
Psychoedukation von Patienten und Angehörigen	
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
Pharmakotherapie	
Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung	
3-6 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. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden.	0
3-7 Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.	B

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-8 Für einen Einsatz von Antidepressiva bei einer leichten depressiven Episode können u. a. sprechen: <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. 	Statement
3-9 Zur Behandlung einer akuten mittelgradigen depressiven Episode soll Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum angeboten werden.	A
3-10 Bei akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden.	A
3-11 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.	0
3-12 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).	B
Therapiebeginn	
3-13 Bei jedem Patienten 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.	Statement
3-14 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.	Statement
3-15 Besonders zu Beginn der Therapie mit SSRI sollte auf <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis); • Blutungsneigung in Verbindung mit der 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 geachtet werden. Die Patienten sollten auf die Möglichkeit solcher Symptome zu	B

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden und bei deren Auftreten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.	
3-16 Eine intensive Aufklärung und engmaschige Betreuung (wöchentlich) in den ersten 4 Wochen ist zu empfehlen, um die Mitarbeit des Patienten zu fördern.	KKP
3-17 Wichtige Inhalte des Aufklärungsgesprächs sind: <ul style="list-style-type: none"> • Bedenken gegenüber Antidepressiva (z. B. Sucht-, Toleranzentwicklung, Persönlichkeitsveränderungen) erkennen und ausräumen; • biologische Wirkmechanismen erklären; • auf Wirklatenz hinweisen; • Nebenwirkungen erläutern; • Behandlungsdauer begründen; • dabei kann es vorteilhaft sein, Angehörige und/oder Selbsthilfegruppen einzubeziehen. 	Statement
Wirkungsprüfung und Therapiemonitoring	
3-18 In den ersten 4 Behandlungswochen wird ein wöchentliches Monitoring, danach in Intervallen von 2-4 Wochen und nach 3 Monate in längeren Intervallen empfohlen. <ul style="list-style-type: none"> • Spätestens nach 3-4 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. • Das Monitoring der Konzentrationen von Antidepressiva im Serum ist nur für trizyklische und tetrazyklische Substanzen gut etabliert. • 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 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 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. 	Statement
Erhaltungstherapie	
3-19 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	A

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
in der Akutphase fortgeführt werden.	
Rezidivprophylaxe	
3-20 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
3-21 Zur Vorbeugung eines Rezidivs sollte die gleiche Dosierung des Antidepressivums verabreicht werden, die bei der Akuttherapie wirksam war.	0
3-22 Bei suizidgefährdeten Patienten soll in der Rezidivprophylaxe zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A
Maßnahmen bei Nichtansprechen	
Serumspiegelbestimmung und Therapeutisches Drug-Monitoring	
3-23 Spricht ein Patient nach 3-4 Wochen nicht auf eine Antidepressivamonotherapie an, sollten zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören gegebenenfalls die mangelnde Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel.	0
Dosiserhöhung	
3-24 Bei zahlreichen Antidepressiva (z. B. TZA, Venlafaxin, Tranylcypromin) 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
Augmentation	
3-25 Ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium sollte vom erfahrenen Arzt bei Patienten erwogen werden, deren Depression auf Antidepressiva nicht angesprochen hat.	B
3-26 Wenn bei einem Patienten 2-4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden.	KKP
3-27 Patienten, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprachen, sollten unter diesem Regime für mindestens 6 Monate bleiben.	B
3-28 Die Augmentation von Antidepressiva mittels Carbamazepin, Lamotrigin, Pindolol, Valproat, Dopaminagonisten, Psychostimulanzen, Schilddrüsen- oder anderen Hormonen wird als Routineeinsatz bei therapieresistenter Depression nicht empfohlen.	0
Wechsel des Antidepressivums („Switching“)	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-29 Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen.	B
3-30 Der Wechsel des Antidepressivums ist bei Nichtansprechen nicht die Behandlungsalternative erster Wahl. Jeder Wechsel sollte daher sorgfältig geprüft werden.	B
3-31 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.	Statement
Antidepressiva-Kombination	
3-32 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 Wirkstoffe.	Statement
Pharmakotherapie chronischer Depressionen	
3-33 Bei Dysthymie und Double Depression soll die Indikation für eine pharmakologische Behandlung geprüft werden.	A
3-34 Bei einer chronischen (mehr als 2 Jahre persistierenden) depressiven Episode sollte eine pharmakologische Behandlung erwogen werden.	B
Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	
3-35 Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist auch für ältere Patienten belegt. Ältere Patienten sollten daher in gleicher Weise behandelt werden wie jüngere. Im Vergleich zu jüngeren Patienten ist das Nebenwirkungsprofil bzw. die Verträglichkeit noch stärker zu beachten. Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden großen Antidepressivagruppen TZA und SSRI, aber auch zu anderen bzw. neueren Antidepressiva (z. B. Moclobemid, Venlafaxin, Mirtazapin, Reboxetin) wurden bislang nicht nachgewiesen. Bei älteren Patienten sollte eine Behandlung mit TZA in einer erniedrigten Anfangsdosis begonnen werden.	Statement
Demenz	
3-36 Grundsätzlich können Patienten mit Depression und gleichzeitig vorliegenden hirnanorganischen Erkrankungen in gleicher Weise mit Antidepressiva behandelt werden wie ältere Patienten ohne hirnanorganische Erkrankungen. Dabei sollten allerdings Wirkstoffe mit sedierender und/oder anticholinerger Komponente vermieden werden.	0

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Wahnhafte Depression	
3-37 Bei Patienten mit psychotischer Depression sollte die Kombination des Antidepressivums mit Antipsychotika erwogen werden, wobei die optimale Dosierung und Anwendungsdauer dieser Medikamente unbekannt sind.	B
Psychotherapie	
Gemeinsame Wirkfaktoren von Psychotherapie	
3-38 Grundlage jeder psychotherapeutischen Intervention sollte die Entwicklung und die Aufrechterhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung sein, deren Qualität in der Regel zum Behandlungserfolg beiträgt.	B
Effektivität psychotherapeutischer Verfahren in der Akuttherapie	
Empfehlungen zur psychotherapeutischen Akutbehandlung	
3-39 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. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden.	0
3-40 Zur Behandlung akuter leichter- bis mittelschwerer depressiver Episoden soll eine Psychotherapie angeboten werden.	A
3-41 Bei akuten schweren Depressionen soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden.	A
3-42 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.	A
3-43 Depressive Patienten mit psychotischen Merkmalen sollten in jedem Falle eine medikamentöse Therapie erhalten.	Statement
Effektivität psychotherapeutischer Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression	
Empfehlungen zur Psychotherapie bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression	
3-44 Bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression soll der Patient darüber informiert werden, dass eine Kombinationstherapie mit Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber einer Monotherapie wirksamer ist.	A

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie	
3-45 Bei schweren und rezidivierenden sowie chronischen Depressionen, Dysthymie und Double Depression sollte die Indikation zur Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und geeigneter Psychotherapie vorrangig vor einer alleinigen Psychotherapie oder Pharmakotherapie geprüft werden.	B
3-46 Studienergebnisse liefern Hinweise, dass die Compliance bei einer medikamentösen Therapie höher ist, wenn zugleich auch eine Psychotherapie stattfindet.	Statement
Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe durch Psychotherapie	
Psychotherapie als alleinige Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe	
3-47 Zur Stabilisierung des Therapieerfolgs sowie zur Senkung des Rückfallrisikos soll im Anschluss an eine Akutbehandlung eine angemessene psychotherapeutische Nachbehandlung (Erhaltungstherapie) angeboten werden.	A
Psychotherapie als Teil einer Kombinationsbehandlung	
3-48 Längerfristige stabilisierende Psychotherapie (Rezidivprophylaxe) soll Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv angeboten werden.	A
Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression	
3-49 Bei therapieresistenter Depression sollte den Patienten eine angemessene Psychotherapie angeboten werden.	B
Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren	
Elektrokonvulsive Therapie	
EKT als Erhaltungstherapie	
3-50 EKT soll bei schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden.	A
3-51 EKT kann auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden bei Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> • während einer Krankheitsepisode auf EKT angesprochen haben; • nicht angesprochen haben auf eine andere leitliniengerechte antidepressive Therapie; • psychotische Merkmale aufweisen oder • eine entsprechende Präferenz haben. 	0
Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)	
3-52 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Lichttherapie	
3-53 Lichttherapie soll als Behandlungsform bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, erwogen werden.	A
3-54 Mit Lichttherapie behandelte Patienten mit saisonal abhängiger depressiver Episode, die auf diese Therapieform ansprechen, können die Lichttherapie den gesamten Winter über fortsetzen.	C
Körperliches Training	
3-55 Körperliches Training kann aus klinischer Erfahrung heraus empfohlen werden, um das Wohlbefinden zu steigern und depressive Symptome zu lindern.	KKP
Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten	
Vagus-Nerv-Stimulation	
3-56 Für die Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS), neue somatische Therapieverfahren bei Depression, gibt es noch zu wenig Evidenz, um Empfehlungen für ihre allgemeine klinische Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können.	Statement
Therapie bei Komorbidität	
Depression und komorbide psychische Störungen	
Angst- und Zwangsstörungen	
3-57 Bei Vorliegen von depressiven Episoden und komorbiden Angststörungen sind sowohl Psychotherapie (empirische Belege liegen vor für KVT und IPT) als auch Pharmakotherapie (empirische Belege liegen vor für SSRIs und Venlafaxin) wirksame Behandlungsverfahren.	Statement
Alkoholabhängigkeit	
3-58 Bei Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und depressiver Störung reduziert eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva (empirische Belege liegen vor für Fluoxetin, Desipramin und Mirtazapin) sowohl die depressiven Symptome als auch die Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrückfalls.	Statement
3-59 Bei Vorliegen einer depressiven Störung und einer komorbiden Alkoholabhängigkeit reduziert eine antidepressive Psychotherapie depressive Symptome, sowohl als alleiniges Verfahren als auch als Teil einer Kombinationsbehandlung mit einer Pharmakotherapie oder einer alkoholspezifischen Psychotherapie (empirische Belege liegen für die KVT vor).	Statement
3-60 Unabhängig von einer möglicherweise notwendigen Krisenintervention sollte bei Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit eine Depressionsbehandlung	B

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
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.	
Essstörungen	
3-61 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.	Statement
3-62 Bei einer Komorbidität aus depressiver Episode und Bulimia nervosa kann eine Pharmakotherapie mit Fluoxetin zur Verbesserung der depressiven Symptomatik angeboten werden.	Statement
3-63 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.	Statement
Persönlichkeitsstörungen	
3-64 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.	Statement
3-65 Für die Wirksamkeit einer Psychotherapie (empirische Hinweise existieren für die KVT, die IPT und die psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie) bei Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und Persönlichkeitsstörung (Borderline, paranoid, ängstlich-vermeidend und dependent) liegen empirische Hinweise vor als alleiniges Verfahren oder als Teil einer Kombinationsbehandlung mit Pharmakotherapie. Darüber hinaus liegen Hinweise dafür vor, dass bei Komorbidität mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie wirksamer ist als eine alleinige Pharmakotherapie.	Statement
Somatoforme Störungen	
3-66 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, z. B. die Leitlinie „Somatoforme Störungen“.	Statement
Depression und komorbide somatische Erkrankungen	
3-67 Über die Wirksamkeit von Psychotherapie bei einer Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen können aufgrund der unzureichenden Studienlage nur sehr eingeschränkt spezifische Empfehlungen ausgesprochen werden.	Statement

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-68 Pharmakotherapeutische Behandlungen (empirische Belege liegen vor für SSRIs, aber auch TZAs) sind bei Komorbidität aus depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen wirksam in der Reduzierung depressiver Symptome.	Statement
Kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall	
3-69 Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider mittelgradiger- bis schwerer depressiver Störung soll eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit Sertralin oder Citalopram angeboten werden.	A
3-70 Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung sollen trizyklische Antidepressiva wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen nicht verordnet werden.	A
3-71 Hinsichtlich psychotherapeutischer Interventionen bei depressiver Störung und komorbider koronarer Herzerkrankung kann bei derzeitigem Wissensstand keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.	Statement
3-72 Patienten mit einer Depression nach Schlaganfall sollte unter Beachtung der Gefahren anticholinergischer Begleitwirkungen eine Pharmakotherapie angeboten werden (empirische Hinweise liegen vor für Fluoxetin, Citalopram und Nortriptylin).	B
Tumorerkrankungen	
3-73 Bei einer Komorbidität von mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung und Tumorerkrankung kann eine Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum, insbesondere einem SSRI angeboten werden.	0
3-74 Hinsichtlich der Psychotherapie der Depression bei Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und Krebserkrankung kann aufgrund fehlender spezifischer Studien nur allgemein auf die Empfehlungen zur Psychotherapie verwiesen werden.	Statement
Diabetes mellitus	
3-75 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.	B
3-76 Wenn bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung eine Pharmakotherapie vorgesehen ist, sollten SSRI angeboten werden.	B
3-77 Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus mit diabetischer sensomotorischer schmerzhafter Neuropathie und depressiver Störung kann eine Pharmakotherapie mit einem trizyklischen Antidepressivum angeboten werden, da diese auch analgetische Wirkung haben. Allerdings können mit TZA eine Gewichtszunahme und eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle verbunden sein.	0

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-78 Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung sollte eine Psychotherapie zur Verringerung der Depressivität und zur Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus angeboten werden.	B
Chronische Schmerzerkrankungen	
3-79 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.	B
3-80 Eine Psychotherapie (empirische Belege liegen vor für KVT und IPT) kann Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und chronischem Schmerz zur Reduzierung der depressiven Symptome angeboten werden.	0
Demenz bzw. Morbus Parkinson	
3-81 Die Studienlage zur Unterstützung von spezifischen Empfehlungen zur Behandlung der Komorbidität mit einer Demenz ist nicht hinreichend.	Statement
3-82 Wenn eine Pharmakotherapie eingeleitet wird, sollte die Auswahl des Antidepressivums bei einer Komorbidität von Demenz und depressiver Störung das anticholinerge Nebenwirkungspotential und damit die Potenz der Induktion eines Delires und der weiteren Verschlechterung der kognitiven Funktionen berücksichtigen.	B
Management bei Suizidgefahr	
Ausprägungen und Risikofaktoren von Suizidalität	
3-83 Suizidalität sollte bei depressiven Patienten immer direkt thematisiert, präzise und detailliert erfragt und vor dem Hintergrund vorhandener Ressourcen beurteilt werden.	KKP
Suizidprävention und Notfallinterventionen bei Suizidalität	
3-84 Gesprächs- und Beziehungsangebot 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.	KKP
3-85 Diagnostik von Suizidalität Die Diagnostik bei suizidalen Patienten schließt die Erfassung der graduellen Ausprägung der Suizidalität und die Abschätzung des aktuellen Handlungsdrucks bzw. die aktuelle Distanziertheit von Suizidalität ein.	Statement

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Indikationen für eine stationäre Therapie	
3-86 Eine stationäre Einweisung sollte für suizidale Patienten erwogen werden, <ul style="list-style-type: none"> • die akut suizidgefährdet sind; • die nach einem Suizidversuch medizinischer Versorgung bedürfen; • die wegen der zugrunde liegenden 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. 	B
Pharmakotherapie	
Antidepressiva	
3-87 Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden.	B
3-88 Antidepressiva können jedoch bei suizidalen depressiven Patienten zur Depressionsbehandlung im Rahmen der allgemeinen Empfehlungen eingesetzt werden.	0
3-89 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
Stimmungsstabilisierer	
3-90 In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A
Andere Substanzen	
3-91 Eine Akutbehandlung (möglichst < 14 Tage) mit einem Benzodiazepin kann bei suizidgefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden.	0
3-92 Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen sollte die antidepressive Medikation mit einem Antipsychotikum ergänzt werden.	B
Krisenintervention und spezifische Psychotherapien	
3-93 Das kurzfristige Ziel von Kriseninterventionen oder Psychotherapie bei akuter Suizidalität besteht in intensiver Kontaktgestaltung und der aktiven unmittelbaren Unterstützung und Entlastung bis zum Abklingen der Krise. Eine tragfähige therapeutische Beziehung kann bei suizidgefährdeten Patienten per se suizidpräventiv wirken.	Statement

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3-94 Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode sollte eine Psychotherapie in Betracht gezogen werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert.	B
Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote	
3-95 Eine Nachuntersuchung von Patienten, die wegen Suizidalität stationär aufgenommen wurden, soll kurzfristig, maximal 1 Woche nach Entlassung, geplant werden, da in der Zeit nach der Entlassung das Risiko für weitere suizidale Handlungen am höchsten ist.	A
3-96 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 abzuschätzen.	A

H. Hintergrund und Evidenz

H 1. Grundlagen

H 1.1 Begriff der Depression

Depressionen sind psychische Störungen, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind. Damit verbunden treten häufig verschiedenste körperliche Beschwerden auf [55]. 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 [56].

H 1.2 Deskriptive Epidemiologie

H 1.2.1 Prävalenz und Inzidenz

Depressionen zählen zu den häufigsten, aber hinsichtlich ihrer individuellen und gesellschaftlichen Bedeutung meist unterschätzten Erkrankungen [57]. 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 % [58; 59] ([60]; siehe Tabelle 8). Das Lebenszeitrisko, an einer *Dysthymie* (anhaltende, länger als zwei Jahre bestehende depressive Störung) zu erkranken, beträgt etwa 4 % [60]. Laut *Bundesgesundheitsurvey* liegt die **Punktprävalenz** (= Anzahl der als krank angetroffenen Personen bezogen auf die letzten vier Wochen) bei ca. 5,6 % der Bevölkerung im Alter von 18- bis 65 Jahren ([60]; siehe Tabelle 8). Das bedeutet, dass derzeit in Deutschland 3,1 Millionen Menschen an einer behandlungsbedürftigen unipolaren Depression erkrankt sind [56]. Etwa ein Viertel davon entwickelt ein schweres Krankheitsbild. Erweitert man das Zeitfenster zur Prävalenzbestimmung auf zwölf Monate, ergibt sich eine **12-Monatsprävalenz** von insgesamt 10,7 % [60], wobei *depressive Episoden* (als Einzelepisoden oder im Rahmen rezidivierender Verläufe) mit 8,3 % die häufigste Erkrankungsform sind [56], gefolgt von *Dysthymien* (2,5 %) und *Depressionen im Rahmen von bipolaren Störungen* (0,8 %).

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 Erkrankung von der „unipolaren“ Depression abgegrenzt und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Das **Lebenszeitrisko** für bipolare Störungen liegt bei 1 %.

Tabelle 8: Prävalenz affektiver Störungen, Bundesgesundheitsurvey 1998, in % (nach [60])

	4-Wochenprävalenz	12-Monatsprävalenz	Lebenszeitprävalenz
Unipolare Depression ⁷	5,6	10,7	17,1
Bipolare Störungen	0,6	0,8	1,0
Gesamt	6,3	11,9	18,6

⁷ Depressive Episode, rezidivierende depressive Episode, Dysthymie

H 1.2.2 Epidemiologische Zusammenhänge zu soziodemographischen Faktoren

Frauen sind zahlreichen Längs- und Querschnittsstudien zufolge *häufiger* von depressiven Störungen betroffen als Männer [61-63]. Ihr Erkrankungsrisiko liegt mit einer Lebenszeitprävalenz von 25 % **doppelt so hoch** wie bei Männern mit 12,3 % [60; 64]. Bezogen auf die Vier-Wochen-Prävalenz depressiver Störungen liegen in Deutschland Frauen aller Altersgruppen ebenfalls deutlich vor den gleichaltrigen Männern.

Neuere Studien lassen vermuten, dass das Erkrankungsrisiko für **Mädchen und junge Frauen** im Lauf der letzten Jahrzehnte steiler ansteigt als für ihre männlichen Altersgenossen [65]. Mädchen weisen möglicherweise schon vor Beginn der Adoleszenz latent mehr Risikofaktoren auf (u. a. Organisation des Zentralnervensystems, Erziehungsstilfolgen, Missbrauchserfahrungen), die dann angesichts der vielfältigen Veränderungen und Herausforderungen im Jugendalter das Entstehen einer Depression begünstigen [63; 66]. 15- bis 19-jährige Frauen weisen darüber hinaus die höchste Suizidversuchsrate überhaupt auf, wobei in den vergangenen Jahren in mehreren Ländern eine Zunahme der Suizidrate bei männlichen Jugendlichen zu beobachten ist [67]. **Frauen** weisen zudem einen *signifikant früheren Beginn* einer unipolar depressiven Ersterkrankung [68], eine *längere Episodendauer* [68] und eine *höhere Rückfallgefahr* für weitere depressive Phasen auf (vgl. [63]). 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 [69-71]. *Bipolare affektive Störungen* sind hingegen bei beiden Geschlechtern gleich häufig [56; 72].

Depressionen treten in **jedem Lebensalter** auf. Allgemein sind sowohl der Zeitpunkt der Ersterkrankung als auch der Verlauf der Depression individuell sehr verschieden (siehe Kapitel H 1.4 „Verlauf und Prognose“). Das durchschnittliche Alter bei depressiver Ersterkrankung wurde früher zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr angenommen [73]. Der Bundesgesundheitsurvey liefert jedoch Hinweise, dass in Deutschland 50 % aller Patienten bereits vor ihrem 31. Lebensjahr erstmalig an einer Depression erkranken [72]. Zudem besteht die Tendenz, dass die Erkrankungsraten in jüngeren Altersgruppen zunehmen (vgl. [74]). Darüber hinaus erkrankt ein beträchtlicher Anteil an Patienten bereits in der Kindheit oder der Adoleszenz an der ersten depressiven Episode [75]. In einer 10-Jahres-Längsschnittstudie konnte ein bedeutsamer Anstieg der an unipolarer Depression erkrankten Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 18 Jahren nachgewiesen werden [76]. 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 [77; 78].

Zwölf-Monatsprävalenzschätzungen von depressiven Störungen **bei älteren Menschen** in Heimen und anderen Institutionen erreichen Werte zwischen 15 % und 25 % [79]. 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 [17]. Dennoch sind **im höheren Lebensalter Depressionen die häufigste psychische Störung**, wobei eine **hohe Komorbidität mit körperlichen Erkrankungen** und Funktionseinschränkungen besteht [80; 81]. Die Suizidrate (vollendete Suizide) steigt kontinuierlich mit dem Lebensalter und ist bei den 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 [82-85]. 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 (allein) die Folge z. B. der Verhältnisse im Heim.

Der **Familienstand** und das Vorhandensein bzw. Fehlen einer **vertrauensvollen persönlichen Beziehung** sind als Protektiv- bzw. Risikofaktoren bei unipolaren Depressionen gesichert [17; 86]. *Getrennte, geschiedene* und *verwitwete* Personen und *solche ohne enge Bezugspersonen* erkranken eher. So fanden Jacobi et al. (2004) [60] eine deutlich erhöhte Zwölf-Monatsprävalenz für diese Gruppe von 22,6 % im Vergleich zu Verheirateten (9,8 %).

Unter den **sozioökonomischen Faktoren** korrelieren ein *höheres Bildungsniveau* und eine *sichere berufliche Anstellung* mit niedrigeren Depressionsraten [58; 86]. So liegt die Zwölf-Monatsprävalenz von Personen aus der unteren sozialen Schicht mit 16,4 % fast doppelt so hoch wie bei denjenigen aus hohen sozialen Schichten (8,8 %) [60]. Ähnliches gilt für den *Beschäftigungsstatus*, bei dem Vollzeitberufstätige mit 9,1 % eine deutlich niedrigere Depressionsrate als Arbeitslose mit 20 % aufweisen [60]. 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 [86].

H 1.2.3 Komorbide psychische Störungen

Komorbidität bedeutet das gleichzeitige Vorhandensein mindestens zweier voneinander getrennter Erkrankungen. Depressive Störungen weisen eine **hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen** auf [87; 88]. Bezogen auf die letzten zwölf Monate vor der Untersuchung liegt bei 60,7 % aller Patienten mit unipolaren depressiven Störungen eine Komorbidität vor, darunter bei 24,1 % mit drei und mehr zusätzlichen Diagnosen [60]. Patienten mit komorbiden Erkrankungen haben ein *höheres Chronifizierungsrisiko*, eine *ungünstigere Prognose* und ein *erhöhtes Suizidrisiko* [89].

Besonders häufig zeigt sich eine Komorbidität mit **Angst- und Panikstörungen** [90]. Beinahe 50 % derjenigen, die bezogen auf die Lebenszeit die Kriterien für eine depressive Störung erfüllen, erfüllen auch die Kriterien für die Diagnose einer Angststörung [91-93]. Eine Komorbidität von Depression und Angst geht mit *höherer Symptomschwere*, *Chronizität*, *höherer funktioneller Beeinträchtigung*, *höherer Suizidrate* und einem *geringeren Ansprechen auf medikamentöse Therapie* einher [92; 94-96].

Eine weitere häufige und prognostisch ungünstige Komorbidität besteht mit **Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit**, insbesondere bei bipolaren Störungen. 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 % [64; 91; 97]. Während der hohe Anteil an Depressionen bei Suchtkranken eher eine sekundäre Folge der Suchterkrankung ist, geht eine bipolare affektive Störung öfter einer Suchterkrankung voraus [98].

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 [99]. In klinischen Studien wurden **Persönlichkeitsstörungen** bei 41-81 % der depressiven Patienten diagnostiziert; bei 35 % der Patienten mit Persönlichkeitsstörungen war zusätzlich eine Depression vorhanden [100; 101].

Bei *chronischen Depressionen* liegen als häufigste komorbide Persönlichkeitsstörungen die *ängstlich-vermeidende* (25,3 %) sowie die *zwanghafte* (18,1 %) und die *selbstschädigende* (16 %) vor [102]. 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* [103; 104].

H 1.2.4 Komorbide somatische Erkrankungen

Die Wechselwirkungen zwischen körperlichen und seelischen 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** [105]. 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 [55; 106].

Darüber hinaus zeigen epidemiologische Studien, dass **depressive Patienten ein erhöhtes Risiko für verschiedenste somatische Erkrankungen** haben [107-110]. 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 [111]. Zu den gehäuft im Rahmen depressiver Episoden auftretenden somatischen Beeinträchtigungen zählen u. a. *arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Migräne, Asthma bronchiale, Allergien, Ulcus pepticum, Diabetes mellitus und Infektionserkrankungen* [107; 108; 112-114]. Eine Schwächung des Immunsystems wurde für Trauernde nachgewiesen und könnte einen Teil der Assoziation depressiver und körperlicher/psychosomatischer Erkrankungen erklären [115].

Die hohe **Prävalenz depressiver Störungen** bei Patienten mit somatischen Erkrankungen ist in vielen epidemiologischen Studien nachgewiesen. Die **Lebenszeitprävalenz** einer depressiven Störung liegt bei *Patienten mit körperlichen Erkrankungen* bei 42 % [116; 117]. Bezogen auf die **Vier-Wochen-Prävalenz** liegen die Raten für eine depressive Störung bei 20 % für Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen und Schmerzen, bei 18,9 % für Patienten mit Tumorerkrankungen und bei 13,9 % für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [81]. 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 % [118-121].

Für Patienten, die nach einem *Myokardinfarkt* an einer Depression erkranken, liegt die **Mortalität** deutlich höher als für Infarktpatienten ohne Depression [122]. Wie weit die Behandlung der Depression dann auch die körperliche Prognose verbessert, ist noch nicht konsistent nachgewiesen worden, jedoch bestehen berechnete Hoffnungen [123].

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* [124; 125]. Vor allem die Beeinträchtigung subkortikaler Hirnfunktionskreise führt zu Depressionen, besonders häufig zum Beispiel beim *Morbus Parkinson* [126]. Die in diesem Kontext auftretenden Depressionen bieten zum Teil ein eigenes Erscheinungsbild mit ausgeprägte(n) exekutiven Funktionsstörungen, vor allem Aufmerksamkeitsdefizite, Verlangsamung und Affektlabilität. Dies hat zu neuen Operationalisierungen wie z. B. der einer „vaskulären Depression“ als eigener diagnostischer Kategorie geführt [124; 127].

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 [128; 129]. Andererseits zeigte vor kurzem eine Metaanalyse, dass Depressionen generell ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz mit sich bringen [130].

H 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 [131-133]. 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 1990 den vierten Rang ein, was ihre Bedeutung unter allen weltweiten Erkrankungen auf Lebensbeeinträchtigung und vorzeitigen Tod angeht (vgl. Abbildung 3; [132]). Üstün et al. (2004) [134] sowie Murray und Lopez (1997) [132] gehen davon aus, dass *unipolare Depressionen* bis 2020 unter den das Leben beeinträchtigenden oder verkürzenden Volkskrankheiten nach der koronaren Herzerkrankung die größte Bedeutung haben werden, weil infektiöse Erkrankungen tendenziell abnehmen.

Die Symptome einer Depression führen zu einer **starken Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Befindlichkeit** [80; 135-137]. 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 % [56]. 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 [56].

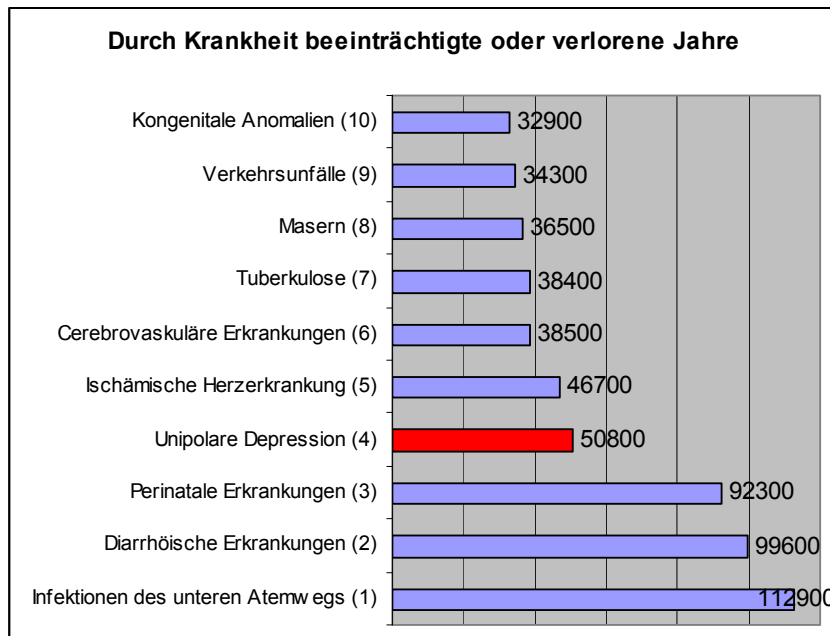


Abbildung 3: Rangliste der zehn am meisten beeinträchtigenden Krankheiten weltweit [132]

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 11 000 Menschen** das Leben. Die Zahl der Suizide übersteigt damit deutlich die der jährlichen Verkehrstoten (vgl. [138]). Fast alle Patienten mit *schweren Depressionen* haben zumindest Suizidgedanken. Die Suizidrate bei Depressiven ist dabei etwa 30-Mal höher als in der Durchschnittsbevölkerung [139].

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 % [140]. 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 [141]. Das **höchste Suizidrisiko tragen ältere Männer** (Altersgruppe 75+Jahre); es liegt ca. 20-Mal höher als das von jungen Frauen, die demgegenüber das höchste Suizidversuchsrisiko haben [142-144]. **Männer versterben mehr als doppelt so oft durch Suizid** als Frauen (Statistisches Bundesamt, 2001; vgl. Abbildung 4).

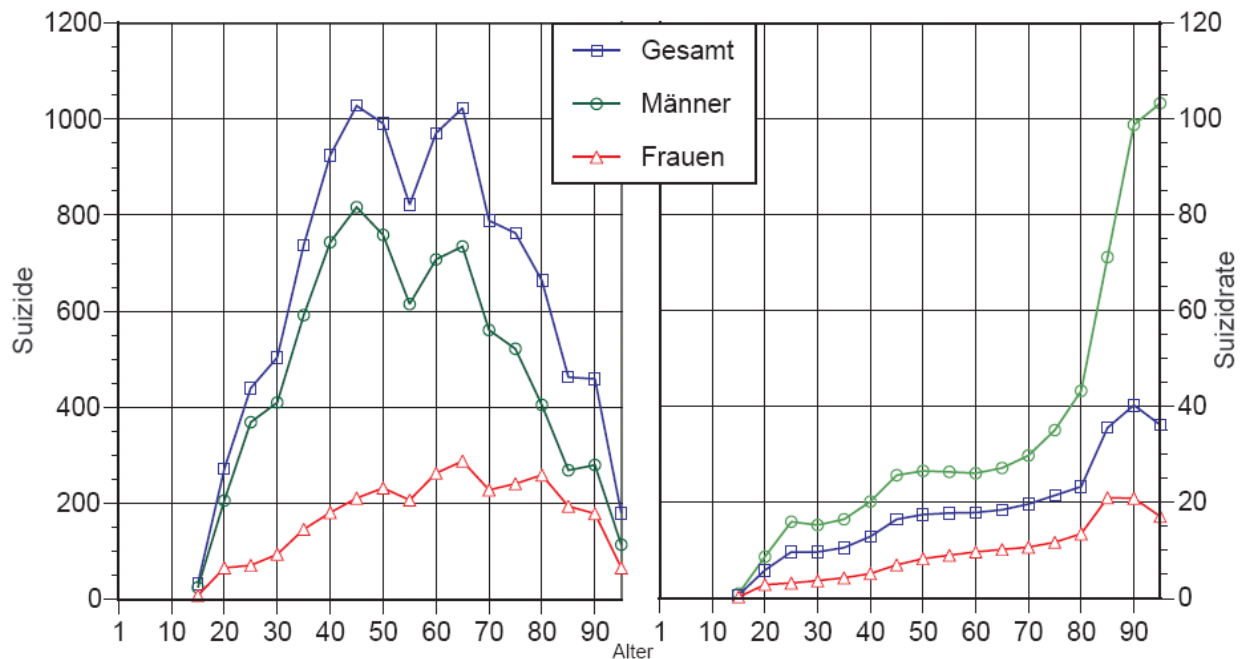


Abbildung 4: Suizide und Suizidrate nach Alter und Geschlecht pro 100 000 und Jahr in der Altersgruppe⁸

Depressive Störungen haben darüber hinaus gravierende Auswirkungen auf die **sozialen Beziehungen** und die **Arbeitsfähigkeit** der Betroffenen [111]. 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 [145]. Studien konnten bei Kindern depressiver Mütter eine verlangsamte motorische und geistige Entwicklung, Schulprobleme, Verhaltensauffälligkeiten und verringertes Selbstwertgefühl nachweisen [146].

Depressive Störungen reduzieren die **berufliche Leistungsfähigkeit**, da neben der allgemeinen Antriebsstörung die Konzentration und andere kognitive Funktionen betroffen sind (Berndt et al., 1998). Depressive Arbeitnehmer haben mit 6,1 Tagen **wesentlich mehr Arbeitsunfähigkeitstage** im Monat als nicht depressive Arbeitnehmer mit 1,7 Tagen [147]. Nach Angaben der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) waren depressive Episoden unter den psychischen Störungen im Jahr 2003 die **häufigste Einzeldiagnose im Zusammenhang mit Arbeitsausfalltagen** (AU-Tage), was ca. 2,8 % aller AU-Tage entspricht [148]. Depressive Störungen haben in Deutschland einen **erheblichen Anteil an vorzeitigen Berentungen**. 1995 wurden 6,3 % aller Frühberentungen mit einem mittleren Berentungsalter zwischen 50 und 54 Jahren aufgrund von depressiven Störungen bewilligt [149]. Im Jahr 2002 machten die affektiven Störungen 8,5 % aller vorzeitigen Berentungen aus [150].

Trotz eines wachsenden öffentlichen Bewusstseins sind psychische Probleme immer noch mit einem **Stigma** assoziiert [151]. In der Öffentlichkeit ist der Begriff Depression häufig mit der Vorstellung verknüpft, dass erkrankte Personen „unausgeglichen“ oder „neurotisch“ sind [152]. Auch Arbeitgeber haben gegenüber Menschen mit psychischen Problemen Vorurteile und stellen sie seltener ein als Arbeitnehmer mit anderen chronischen Erkrankungen wie z. B. Diabetes [153].

⁸ Der „Knick“ in der Kurve der Anzahl der Suizide bei den 50- bis 60-Jährigen spiegelt die Geburtenlücke nach dem zweiten Weltkrieg wider. (Quelle: Statistisches Bundesamt, 2001)

H 1.3 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Depressionen umfassen **kein homogenes Krankheitsbild**. Erklärungshypothesen lassen sich vereinfacht biologischen und psychologischen Modellvorstellungen zuordnen [63; 154; 155], 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 [156-161]. Das Auftreten einer affektiven Störung soll nach einem 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 [90].

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 [156]. Die *Konkordanzraten für unipolare Verläufe* betragen bei eineiigen Zwillingen um 50 %, bei zweieiigen Zwillingen 15-20 %.

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 [90]).

Das Vorliegen einer depressiven Störung bei der Mutter gilt per se als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer depressiven Störung, wobei unklar bleibt, welchen Anteil die genetische und nichtgenetische Transmission bzw. die nichtgenetischen Faktoren hieran haben [162].

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 [163; 164].

Besonders schwerer chronischer Stress wurde durch Separationsexperimente induziert, in denen bei jungen Primaten eine frühe Trennung von der Mutter erfolgte [165-167]. Diese Befunde haben für die Depressionsforschung beim Menschen hohe Relevanz: Depressive Patienten haben in ihrer Kindheit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen **zwei- bis drei-Mal so häufig Verlusterlebnisse**, was den Schluss zulässt, dass Trennungserlebnisse eine gesteigerte Vulnerabilität bedingen, im späteren Leben depressiv zu erkranken [168-171].

Ein **psychodynamisches Modell** der Beziehungsgeschichten depressiver Menschen beschreibt, wie sehr deren Trennungsempfindlichkeit erhöht ist, so dass eine ständige Abhängigkeit von wichtigen Bezugspersonen oder ein Gefühl von Beziehungslosigkeit und Einsamkeit bleibt [172]. Die frühen Beziehungserfahrungen können von fehllaufenden affektiven Abstimmungsprozessen zwischen den primären Bezugspersonen und dem später depressiv werdenden Kind geprägt sein [173]. Die elterlichen, v. a. die mütterlichen Affekte, werden in einem intergenerationalen Transfer von Stimmungszuständen vermittelt [174], so dass die vorbestehende Ängstlichkeit oder Depressivität der Bezugsperson sich mitteilt und verinnerlicht wird [175].

Ein **verstärkungstheoretisches interpersonelles** Erklärungsmodell [176; 177] 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 [155]. Moderiert wird dieser Zusammenhang durch individuelle soziale Fertigkeiten und Kompetenzen [163]. 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 [155; 163; 178].

Kognitionspsychologische Hypothesen gehen davon aus, dass Depressionen kognitive Störungen zugrunde liegen [155]. 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 [179].

H 1.4 Verlauf und Prognose

H 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** [134]. Untersuchungen aus der Ära vor Einführung der Psychopharmaka belegen durchschnittliche **Episodendauern einer unipolaren Depression von sechs- bis acht Monaten** [90]. Die Entwicklung effektiver Therapien führte zu einer deutlichen Verkürzung und weniger starken Ausprägung der depressiven Phasenlänge. **Die mittlere Episodendauer behandelter unipolarer depressiver Störungen wird auf 16 Wochen** geschätzt, wobei bei ungefähr 90 % der Patienten die depressive Episode als mittel- bis schwergradig eingeschätzt wird [180].

Die Verläufe depressiver Störungen weisen eine **große interindividuelle Variabilität** auf (siehe Abbildung 5). 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 („chronische majore Depression“; Beispiel f).

Eine Langzeitstudie von Keller et al. [181-183] 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 neueren epidemiologischen Studie waren 50 % der in der Mehrzahl (67 %) behandelten depressiven Patienten (n = 273) nach drei Monaten wieder gesund [184]. Bei ein 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 % [184]. Mehrere Studien fanden für etwa 15-20 % der depressiven Patienten eine Chronifizierung mit einer Dauer der Beschwerden von über zwei Jahren [182; 184-188].

Über den Lebensverlauf betrachtet kommt es bei **mindestens 50 % der Fälle nach der Ersterkrankung zu wenigstens einer weiteren depressiven Episode** [56; 132; 189; 190]. 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 [191]. In einer deutschen Studie waren fünf Jahre nach der Erkrankung 42 % der unipolar depressiven und nur 30 % der bipolaren Patienten rückfallfrei (Meyer & Hautzinger, 2004). **Die Wahrscheinlichkeit einer Wiedererkrankung erhöht sich nach zweimaliger Erkrankung auf 70 % und liegt nach der dritten Episode bei 90 %** [189].

Betrachtet man das Rückfallrisiko in Jahresintervallen, so liegt dieses, abhängig von der Art der Behandlung, nach dem ersten Jahr bei 30-40 % [183; 192]. Nach einem Zwei-Jahres-Intervall muss mit einer Rückfallwahrscheinlichkeit von 40-50 % gerechnet werden [17; 183; 193; 194].

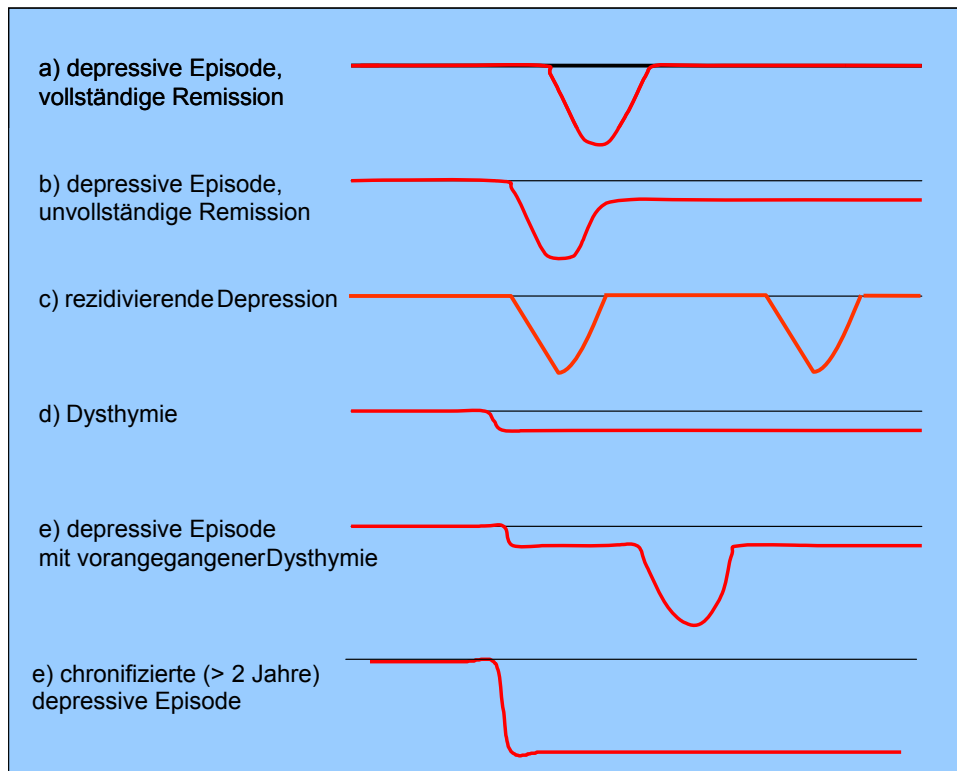


Abbildung 5: Verläufe unipolarer depressiver Störungen

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 [20]. Folgen die wiederkehrenden Episoden einem saisonalen Muster, wird die depressive Störung auch als *saisonal bedingte Depression* bezeichnet. Bei vier oder mehr Episoden innerhalb von zwölf Monaten wird häufig in Analogie zur bipolaren Störung der Begriff „*rapid cycling*“ benutzt.

H 1.4.2 Einfluss erkrankungs-, 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 [182]. 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 [21].

Von vollständiger Remission sollte nur gesprochen werden, wenn der Patient tatsächlich symptomfrei ist [195]. Weiterhin vorhandene depressive Symptome sprechen dagegen für eine **unvollständige Remission** und stellen einen weiteren Risikofaktor für eine Wiedererkrankung dar [196]. 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 [197].

Ein zusätzlicher wichtiger Faktor, der sich ungünstig auf die Gesundheit des Patienten auswirkt, ist das **Vorliegen einer psychischen oder somatischen Komorbidität**, z. B. mit *Substanzmissbrauch*, *Persönlichkeits-*, *Angst-* oder *Essstörungen* sowie anderen *chronischen Krankheiten* [14; 20; 21; 198]. Betrachtet man patientenbezogene und soziale Faktoren, so bedingen vor allem **junges Alter bei Ersterkrankung** [199], **weibliches Geschlecht** und ein **lediger Familienstatus** [200] 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 [201].

H 2. Diagnostik

H 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 9). 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 9: 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: **Dysthymia**, F34.1) und **sonstige affektive Störungen** (hier nur: **rezidivierende kurze depressive Störung**, F38.1).

H 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 H 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 H 2.1.2 „Klassifikation nach Schweregrad“).

H 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 H 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 möglich, weil sie sich gerade dadurch auszeichnen, dass sie die Kriterien bzw. die Symptomanzahl selbst für eine leichte depressive Episode nicht erfüllen.

Zwischen ICD-10 und DSM-IV bestehen einige Unterschiede hinsichtlich der Schweregradeinteilung. Eine leichte depressive Episode als Einzelepisode oder als rezidivierende Störung mit vier Symptomen, nach ICD-10 diagnostiziert, begründete nach DSM-IV lediglich eine subsyndromale depressive Störung („subthreshold depression“). Eine „major depression“ nach DSM-IV wäre in der Klassifikation nach ICD-10 erst mit mindestens fünf Symptomen zu diagnostizieren. Unter die „subthreshold depression“ nach DSM-IV, die die so genannte „minor depression“ mit einschließen, fallen neben der Dysthymie auch die depressiven bzw. gemischt ängstlich-depressiven Anpassungsstörungen.

H 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-IV – 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 sich in der Vorgeschichte zumindest eine Episode einer depressiven Störung finden lässt, 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.

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

H 2.2 Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10

H 2.2.1 Diagnosestellung

Entsprechend dem Geltungsbereich dieser Leitlinie werden **depressive Episoden** (siehe Kapitel 2.2.1.1), **rezidivierende depressive Episoden** (siehe Kapitel H 2.2.1.2), **anhaltende affektive Störungen** (**Dysthymie**; siehe Kapitel H 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 H 2.2.2 „Diagnose nach ICD-10 – Notwendige diagnostische Maßnahmen“ erläutert.

H 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 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.

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 Hobbys 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. Teils 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 Nachschlafs (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*“, „*autonom*“ oder „*psychotisch*“ 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 fragwürdig 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 [90].

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), wobei dieses Phänomen so stark chronobiologisch determiniert sein kann, dass es auch unter Isolation von äußeren Zeitgebern fortbestehen kann [90; 202-204].

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.

Ferner kann bei Vorliegen der Kriterien für eine **schwere depressive Episode** zusätzlich codiert 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 (*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 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.

H 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 H 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.

H 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*.

H 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.**

H 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.

- Hauptsymptome**
- Gedrückte, depressive Stimmung
 - Interessenverlust, Freudlosigkeit
 - Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit

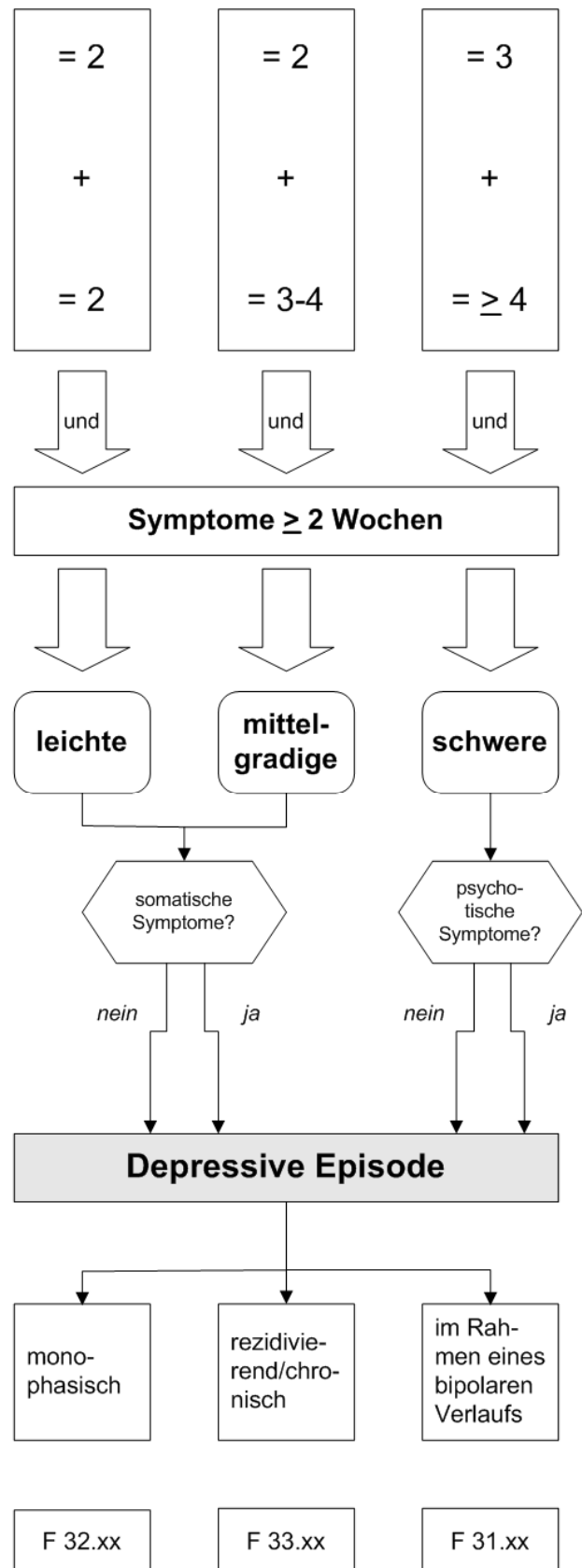
- Zusatzsymptome**
- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
 - Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
 - Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
 - Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
 - Suizidgedanken/-handlungen
 - Schlafstörungen
 - Verminderter Appetit

Schweregrad

Weitere Symptome

Verlaufsaspekte

ICD-10



Algorithmus 1: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien (mod. n. [205])

H 2.2.2.1 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 10 zeigt Beschwerden auf, die auf eine depressive Störung hinweisen können:

Tabelle 10: Beschwerden, die auf eine depressive Störung hinweisen (mod. n. [205])

<ul style="list-style-type: none">• 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 neuralgiforme Schmerzen;• Libidoverlust, Sistieren der Menstruation, Impotenz, sexueller 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 Primärversorgung 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 die Physiognomie wie 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 und/oder motorische 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 hirnanorganisch kognitiv beeinträchtigten Patienten diagnostisch wegweisend sein.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
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.	A

Das Vorliegen einer depressiven Störung ist insbesondere bei Patienten, die einen oder mehrere der in Tabelle 11 aufgeführten Risikofaktoren aufweisen, wahrscheinlich.

Tabelle 11: Risikofaktoren für eine depressive Störung (mod. n. [205])

- 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 ([19]; vgl. Kapitel H 2.2.2.2 „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*⁹ von 96 % und einer *Spezifität*¹⁰ von 57 % [206] 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 12 hierbei leitend sein können.

Tabelle 12: Beispielfragen zur Symptomerfassung (n. [207])

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?“
Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen	„Leiden Sie an fehlendem Selbstvertrauen und/oder Selbstwertgefühl?“ „Fühlen Sie sich so selbstsicher wie sonst?“

⁹ *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.

¹⁰ *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.

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?“

H 2.2.2.2 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 („opportunistisches Screening“) 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 H 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“ (WHO, 1998), der „Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform PHQ-D)“ [208; 209] sowie die *Allgemeine Depressionsskala (ADS)* [210]. Eine weitere Möglichkeit der schnellen Erfassung einer möglichen depressiven Störung ist der so genannte „Zwei-Fragen-Test“ ([206]; vgl. Kapitel H 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 [19; 211; 212]. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
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

H 2.3 Differenzialdiagnostik

H 2.3.1 Differenzialdiagnostik

Das Vorliegen von Niedergeschlagenheit, Erschöpfung, Traurigkeit, Selbstzweifeln und Resignation sowie das Auftreten einzelner depressiver Symptome ist 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 [213]). 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 [70]. 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 [129; 214]. 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 H 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 [215], 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 [216]:

- Bei Trauerreaktionen besteht für gewöhnlich eine Ansprechbarkeit für positive Ereignisse (Schwingungsfähigkeit).
- 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. H 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 [205]. 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 13: Beispiele zu Screeningfragen zur Differenzialdiagnose (aus Composite International Diagnostic Interview nach ICD-10 und DSM-IV [217; 218])

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 hypomanische 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 13 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.

H 2.3.2 Suizidalität

Das **Suizidrisiko** ist bei depressiv Erkrankten etwa **30-Mal höher** als in der Allgemeinbevölkerung [139]. 8,6 % aller wegen Suizidalität und 4,0 % aller wegen einer depressiven Störung (ohne spezielle Suizidalität) einmal hospitalisierten Patienten versterben durch Suizid. 60-70 % der Patienten haben während einer aktuellen depressiven Episode auch Suizidgedanken [139; 140; 219-221]. 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** (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 [205]. Die Abschätzung des Suizidrisikos sollte durch Erfragen von Risikomerkmale vorgenommen werden:

- „Haben Sie in letzter Zeit daran denken müssen, nicht mehr leben zu wollen?“
- „Häufig?“
- „Haben Sie auch daran denken müssen, ohne es zu wollen? D. h. mit anderen Worten: Haben sich Suizidgedanken aufgedrängt?“
- „Konnten Sie diese Gedanken beiseite schieben?“
- „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?“

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
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 Sicherheitskautelen in psychiatrische Behandlung überwiesen werden.	A

H 2.3.3 Diagnostisches Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen

H 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**.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
2-7 Depressive Störungen treten oft gleichzeitig mit anderen psychischen Störungen auf.	Statement

Psychische 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 (Tabelle 13), 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 *diagnostische Checklisten nach ICD-10* [222] oder *strukturierte klinische Interviews*) einzusetzen. Ergänzend ist eine *funktionale Diagnostik, Problem-*

und Zielanalyse, u. U. einschließlich einer Verhaltensbeobachtung für die Behandlungsplanung wesentlich [17; 155; 223; 224].

H 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. [14]); weitere mögliche Assoziationen werden in Kapitel H 3.6 „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. Turbekulostatika, Antihypertensiva, Steroidhormone, vgl. Tabelle 11). In diesem Fall ist sehr wahrscheinlich 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 eventuell zusätzlich behandelt [14].

Fall 2: Die körperliche Erkrankung ist nicht ursächlich für die affektive Störung, aber als psychologischer 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 und neurologische Untersuchung** sinnvoll. Auch Medikamentenwirkstoffe, die aktuell angewendet werden oder abgesetzt wurden, können eine depressive Symptomatik verursachen oder verstärken [225]. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungsgrad
2-8 Bei depressiven Störungen sollten das Vorliegen von körperlichen Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten und Noxen, die mit depressiven Symptomen einhergehen können, sowie Komorbiditäten sorgfältig geprüft werden. Bei Patienten, die fortan ausschließlich in psychotherapeutischer Behandlung sind, soll der körperliche Status in jedem Fall zuverlässig abgeklärt werden.	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 oder Psychotherapeuten	0

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
erfolgen.	

H 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.

H 2.5 Stufenplan der Diagnostik

Aus den bisherigen Erläuterungen ergibt sich folgender **Stufenplan der Diagnostik einer unipolaren depressiven Störung** (vgl. Abbildung 6):

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.

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

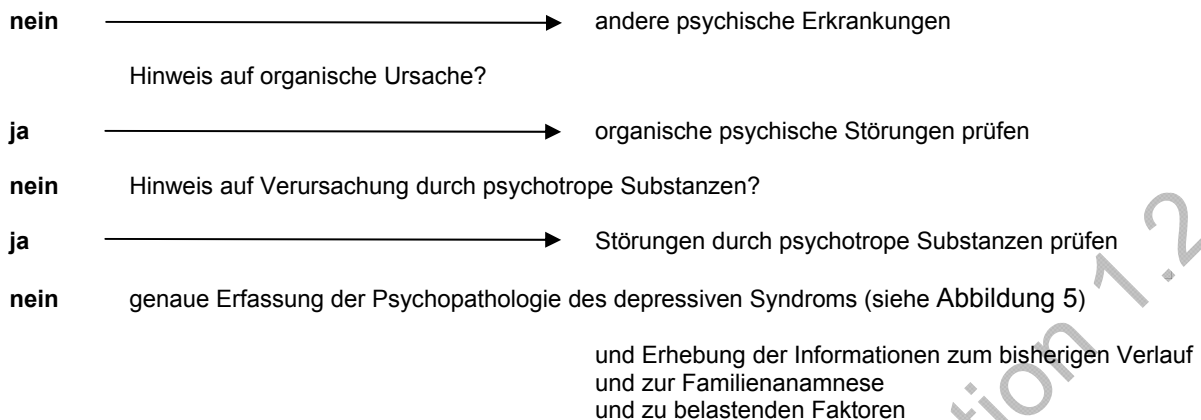


Abbildung 6: Prozedurales Vorgehen bei der Diagnostik der unipolaren depressiven Störung (mod. n. [207; 226])

H 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) dar, bezogen auf die Situation vor der Erkrankung (vgl. Kapitel H 3.1 „Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen“). An dieser allgemeinen Zielvorgabe ist der Therapiefortschritt und Behandlungserfolg zu messen, d. h. es bedarf einer **behandlungsbegleitenden Verlaufsdiagnostik und Prozessevaluation** [17]. 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. 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 [205].

Das Ansprechen auf medikamentöse und psychotherapeutische Interventionen 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
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 [227]. Dazu gehören:

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

- der Gesundheitsfragebogen für Patienten, *Patient Health Questionnaire-Depression* (PHQ-D, siehe H 2.6 „Verlaufsdiagnostik“);
- das *Beck-Depressionsinventar* (BDI [228; 229]; BDI-II¹¹: [230]; deutsch: [231]);
- die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS [232]);
- *Geriatrische Depressionsskala* (GDS [233]; deutsch: [234]);
- *Fragebogen zur Depressionsdiagnostik* (FDD [235]).

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

- *Hamilton-Depression-Rating-Skala* (HDRS [236]);
- *Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala* (BRMS [237]; deutsch: [238]);
- *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS [239; 240]).

¹¹ 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.

H 3. Therapie

H 3.1 Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen

H 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, Hoffnung zu vermitteln und sie zu entlasten. Verständliche Informationen dienen dazu zu erklären, dass es für die Therapie der bestehenden Erkrankungsepisode bewährte und wirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt. Eine Aufklärung kann schwierig sein, da depressiv negativistisches Denken und depressive Denkhemmung einem solchen Bemühen zuwiderlaufen. Wichtig ist dann, dem Patienten zu vermitteln, dass es sich 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 [195; 241-250]:

- 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 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 [250]. 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.

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 *Symptomschwere* und dem *Erkrankungsverlauf* sowie der *Patientenpräferenz*. Grundsätzlich gibt es vier primäre Behandlungsstrategien:

- aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“; vgl. Kapitel H 3.3 „Pharmakotherapie“);
- *medikamentöse Behandlung* (vgl. Kapitel H 3.3 „Pharmakotherapie“);
- *psychotherapeutische Behandlung* (vgl. Kapitel H 3.4 „Psychotherapie“);
- *Kombinationstherapie* (vgl. Kapitel H 3.3 „Pharmakotherapie“ und H 3.4 „Psychotherapie“).

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

H 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 [19]. Dieses Vorgehen bietet sich nicht an für Patienten, die eine komplexere primäre Behandlungsstrategie wünschen und bei denen eine entsprechende Indikation besteht [19]. Das „watchful waiting“ kann mit allgemeinen psychoedukativen Ansätzen – beispielsweise Aufklärung bezüglich des Schlaf-Wach-Rhythmus oder der Tagesstrukturierung – verbunden werden.

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** ([189]; siehe Abbildung 7). 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“; [189; 247]; vgl. Tabelle 14). 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 H 2.5 „Stufenplan der Diagnostik“ und zu den jeweiligen Cut-Off-Werten Anhang 2: Cut-off-Werte bei Fragebogenverfahren“).

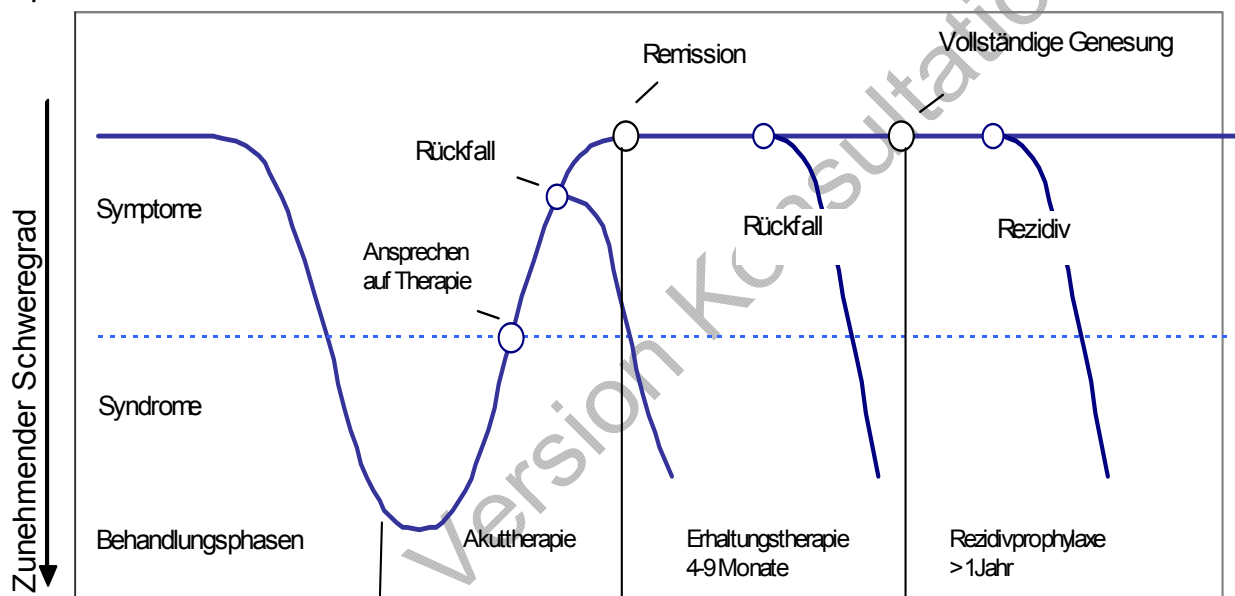


Abbildung 7: Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte (n. [189])

Die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustands 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 Erhaltungsphase (vier- bis neun Monate; siehe Abbildung 7) symptomfrei, spricht man von **vollständiger Genesung**. Ein Wiederauftreten einer erneuten depressiven Episode nach der Genesung wird als **Rezidiv** bzw. **Wiedererkrankung** bezeichnet [189].

Tabelle 14: 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 Funktionszustands oder ein weitgehend symptomfreier Zustand während 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** [19; 21; 251]. Vier Stufen des Therapieerfolgs werden unterschieden ([252]; vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: 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.

H 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 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.

H 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 Krankheitsepisode 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 [40].

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* [19-21] mit der gleichen Dosis, die zur Remission geführt hat, anzuschließen. Erst am Ende der Erhaltungstherapiephase ist eine schrittweise Dosisreduktion sinnvoll ([19-21; 253]; vgl. Kapitel H 3.3.5 „Erhaltungstherapie“ und Kapitel 3.3.6 „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** [17; 22], d. h. mit größeren Intervallen zwischen den Therapiesitzungen, sinnvoll (vgl. Kapitel H 3.5.4 „Körperliches Training“). 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.

H 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 H 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 [254; 255]. 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 Krankheitsepisode langfristig zu verhindern. Eine Rezidivprophylaxe ist nicht für alle Patienten erforderlich, sondern nur für jene, die

- a. ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten der Depression aufweisen und/oder
- b. 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 [19; 40].

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 ([19; 40; 256]; vgl. Kapitel H 3.4 „Psychotherapie“).

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. [256; 257]). 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.

H 3.1.3 Einbezug von Patienten und Angehörigen

H 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 Wirklatenz 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.

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 [258; 259]. Hierbei ist es wichtig, auf Verständlichkeit und Klarheit der Informationen zu achten.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-1 Im Gespräch mit Patienten und Angehörigen soll eine verständliche Sprache verwendet werden. Soweit Fachausdrücke verwendet werden, müssen diese erklärt werden.	A

Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs, z. B. am Beginn einer antidepressiven Pharmakotherapie, kann die **Erklärung 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 persönlichkeitsverändernde 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 Zeitdauern bei depressiven Episoden und ihrer Behandlung zu rechnen ist. Auch die Notwendigkeit der **Fortführung der Antidepressivatherapie** für weitere sechs bis neun Monate nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik soll angesprochen werden.

Wenn eine Psychotherapie indiziert ist, 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 stabilisieren. Zusätzlich kann zu den vereinbarten Therapien auch der Besuch einer Selbsthilfegruppe bzw. einer Angehörigengruppe hilfreich sein [260]. Die Einbeziehung von Angehörigen und die Zusammenarbeit mit Angehörigengruppierungen hat ebenfalls positive Effekte [260].

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

H 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** liegen vor (z. B. in [205]: dort auch in Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch und Türkisch; vgl. auch [261]: dort auch in Russisch und Polnisch). Eine evidenzbasierte Patienteninformationen ist die Voraussetzung dafür, dass sich Patienten auf der Grundlage des darin widerspiegelten Wissens an der therapeutischen Entscheidungsfindung während des ärztlichen und/oder psychotherapeutischen Gesprächs beteiligen können ([262]; vgl. Kapitel H 3.1.3.3 „Partizipative Entscheidungsfindung“).

Wesentliche Inhalte der 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 (Pharmakotherapie, Psychotherapie, Kombinationstherapie, nichtmedikamentöse somatische Therapien) und den Behandlungsablauf, Wirksamkeiten und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung, Thematisierung der Behandlungsdauer und aktiver Einbezug des Patienten in die Entscheidungsfindung und
- Aufklärung über die Prognose einer depressiven Störung.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-3 Depressive Patienten sollen über Symptomatik, Verlauf und Behandlung der Depression aufgeklärt werden. Wenn es angebracht ist und die Patienten einverstanden sind, gilt dies auch für deren Angehörige.	A

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 [263].

H 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 (Loh et al., 2004a). 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 16). 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** („*Equipose*“ = „Gleichgewicht oder Gleichwertigkeit“) bestimmt [264]. 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 „*Equipose*“ auch das Gleichgewicht von Arzt bzw. Psychotherapeut und Patient im Einfluss auf die medizinische Entscheidungsfindung gemeint [265] (Schritt 2: Gleichwertigkeit der Optionen betonen [„*Equipose*“]).

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, Wirksamkeit, 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 Arzt ermittelt und ein **Abwägen der Behandlungsalternativen** erfolgt, bevor eine Entscheidung getroffen wird (Schritt 6: Entscheidung besprechen, treffen oder aufschieben). Schließlich wird gemeinsam ein **Plan zur Umsetzung der gewählten Behandlung** beschlossen (Schritt 7: Folgevereinbarung treffen). Tabelle 16 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 16: Schritte der Partizipativen Entscheidungsfindung (n. [266; 267])

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 [268].

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 des Schwere ihrer Erkrankung, z. B. sehr schwere Depression, wahnhafte Depression, Krisen- oder Notfallsituationen, in ihrer Einwilligungsfähigkeit eingeschränkt sind oder sich durch eine Beteiligung überfordert fühlen [268; 269], weniger sinnvoll sein.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
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

H 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) [270] 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.“ ([271], 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 bestehen [272]. 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 [273-276]. 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* [277-282] 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 [283-285]. Außerdem zeigten psychoedukative Maßnahmen **Verbesserungen im Umgang mit der Erkrankung**, dem **Erkrankungsverlauf** und dem **Behandlungserfolg** [286-288].

Studien konnten auch **positive Effekte psychoedukativer Maßnahmen auf die Familie und Angehörige** zeigen ([289-291] 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) [272] 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. [292; 293]). 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
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

H 3.2 Versorgungskoordination und Interaktion der Behandler

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.

H 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** [205; 294-296]. Dem Ansatz einer sinnvollen Kooperation steht das derzeit fraktionierte Versorgungssystem mit wenig vernetzten ambulanten, stationären und rehabilitativen Angeboten gegenüber [297]. 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 zählen v. a.

- Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. 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;
- weitere Leistungserbringer für psychosoziale Therapien (Ergotherapeuten, Sozialarbeiter und -pädagogen, Soziotherapeuten, häusliche psychiatrische Pflege);
- Fachkrankenhäuser und Fachabteilungen in Allgemeinkrankenhäusern für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, einschließlich zugeordneter Instituts- und Hochschulambulanzen und spezifischen, z. B. gerontopsychiatrischen Zentren;
- Rehabilitationseinrichtungen (insbesondere psychosomatische Rehabilitationskliniken).

Darüber hinaus sind vielerorts Selbsthilfegruppen von Betroffenen bzw. von Angehörigen entstanden [298].

H 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 [299]. Depressionen gehören zu den fünf häufigsten Krankheiten in der Hausarztpraxis [300].

Die besondere Bedeutung des Hausarztes besteht darin, dass er sehr häufig als erstes Glied in der Versorgungskette depressiver Erkrankungen steht [56; 301]. 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, komplementäre Heilberufe und flankierende Dienste in die Behandlung einbezogen werden sollen. 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 [302-306].

Eine enge Zusammenarbeit mit den oben genannten Partnern in der Versorgung bietet den Patienten eine umfassende Versorgung und gewährleistet zudem, einen sicheren Zugang zu den Spezialisten

bei Bedarf. Hausärzte und auch andere Fachärzte bieten darüber hinaus niederschwellige Maßnahmen zur Versorgung depressiv kranker Menschen im Rahmen der so genannten *Psychosomatischen Grundversorgung* an.

H 3.2.1.2 Fachärztliche Versorgung

Die ambulante fachärztliche Versorgung depressiv erkrankter Patienten wird in Deutschland durch *Fachärzte für Psychiatrie*, für *Psychiatrie und Neurologie*, für *Psychiatrie und Psychotherapie* und 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 [90; 307; 308]. In Deutschland sind ca. 4 250 *Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie* bzw. für *Nervenheilkunde*, ca. 2 460 *Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* und ca. 2 010 *psychotherapeutisch tätige Ärzte* niedergelassen (KBV-Statistik, Stichtag: 31.12.2007).

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 **Differentialindikation und Durchführung der** Richtlinienpsychotherapie und zu gezielten sozialpsychiatrischen bzw. soziotherapeutischen Maßnahmen.

Wegen der hohen Komorbidität chronischer psychischer Erkrankungen 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 Gesamtspektrum 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.

Schwere chronische Depressionen werden auch in psychiatrischen Institutsambulanzen mit einem komplexen Behandlungsangebot in einem multiprofessionellen Team behandelt.

H 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 Differentialindikation 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. Psychologische Psychotherapeuten behandeln überwiegend Patienten mit leichten und mittelschweren Depressionen. 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 sind ca. 12 280 *Psychologische Psychotherapeuten* nach den Richtlinienverfahren *Verhaltenstherapie* (45 %), *tieferpsychologisch fundierte Psychotherapie* (36 %), *tieferpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie* (10 %) und *analytische Psychotherapie* (9 %) niedergelassen (KBV-Statistik, Stichtag: 31.12.2007). 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. Richtlinienpsychotherapie).

H 3.2.1.4 Leistungserbringer weiterer therapeutischer Maßnahmen

Neben den biologischen und psychotherapeutischen Verfahren sind **psychosoziale Therapien** die dritte Säule einer modernen psychiatrischen Behandlung (vgl. [309]). Zentrales Ziel psychosozialer Therapien ist die weitgehende Unabhängigkeit und Selbständigkeit in Alltag und Beruf. Im stationären und teilstationären Bereich sind Berufsgruppen, wie z. B. *Ergotherapeuten*, *Sozialarbeiter* usw., integraler Bestandteil des interdisziplinären 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 Regelfall bis zu 40 Einheiten verordnet werden.

Zu den psychosozialen Therapieverfahren zählt auch die Soziotherapie (vgl. Kapitel H 3.5.6.2). **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. Für eine Kostenübernahme dieser Leistung durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sind eine fachärztliche Verordnung (Indikationsstellung nur durch Fachärzte für Psychiatrie bzw. Nervenheilkunde, initial Verordnung auch durch alle niedergelassenen Ärzte möglich) und eine Genehmigung durch die zuständige Krankenkasse erforderlich. 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 H 3.5.6.3) 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.

H 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: erstens die *psychiatrisch-psychotherapeutische Krankenhausversorgung*, zweitens die *psychosomatisch-psychotherapeutische Krankenhausversorgung* und drittens die vorwiegend *psychosomatischen Rehabilitationskliniken* [310].

Die **stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung** wird sowohl an Fachkrankenhäusern als auch an Universitätsabteilungen sowie Fachabteilungen in Allgemeinkrankenhäusern durchgeführt. Im Jahr 2005 gab es in Deutschland ca. 400 Fachkliniken für Psychiatrie und Psychotherapie und entsprechende Fachabteilungen an Allgemeinkrankenhäusern mit ca. 53.000 Betten. Neben allgemeinpsychiatrisch-psychotherapeutisch orientierten Stationen mit störungsspezifischen Angeboten werden depressive Patienten zunehmend 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 Klientels aus [141; 303; 311-313].

Das **multimodale Angebot psychiatrisch-psychotherapeutischer Stationen** umfasst neben einer ärztlichen, psychologischen und pflegerischen Betreuung eine psychopharmakologisch-antidepressive Behandlung sowie regelhaft Einzel- und Gruppenpsychotherapie. Verfahren wie Ergotherapie, künstlerische Therapien, Physiotherapie, Sport- und Bewegungstherapie, Elektrokrampftherapie, Schlafentzugsbehandlung, Lichttherapie sowie weitere störungsspezifische Angebote bei komorbiden Störungen ergänzen neben psychosozialen Maßnahmen das Behandlungsangebot. Die meisten für Depressionen spezialisierten Stationen [313] 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 [303; 314; 315]. 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 teilweise auch psychiatrischen Krankenhäusern sowie an spezialisierten Universitätsabteilungen statt. Im Jahr 2005 existierten in Deutschland ca. 140 Fachkrankenhäuser bzw. -abteilungen für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. Psychotherapeutische Medizin mit ca. 5 200 Betten. Etwa die Hälfte der behandelten Patienten leidet unter häufig rezidivierenden bzw. chronischen, depressiven Störungen (ca. 50 % Hauptdiagnose, ca. 20 % Nebendiagnose depressive Erkrankung, [316]). Das **multimodale Angebot psychotherapeutischer Stationen** umfasst neben regelhafter Einzel- und Gruppenpsychotherapie, ggf. begleitender antidepressiver Pharmakotherapie vor allem auch komplementäre Verfahren (z. B. Musiktherapie, Gestaltungstherapie oder körperzentrierte Therapie) 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 [316; 317].

In **stationären Rehabilitationseinrichtungen** (ca. 190 Einrichtungen mit ca. 12 700 Betten) werden die Behandlungen vorrangig von den Rentenversicherungen getragen. Patienten mit depressiven Störungen erhalten dort psychotherapeutische Angebote, insbesondere gruppenpsychotherapeutische Angebote, in einem deutlich geringerem Ausmaß, aber auch Einzelpsychotherapie. Psychotherapiefernleistungen, z. B. Krankengymnastik, Sport- und Bewegungstherapie sowie Leistungen, die keiner der beiden Kategorien zugeordnet werden können (u. a. 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 aktuellen Metaanalyse zahlreicher spezifischer Untersuchungen [318] ergeben für Patienten mit einer depressiven Störung bei Zugrundelegung störungsspezifischer Maße ebenfalls einen signifikanten Erfolg rehabilitativer Behandlungsmaßnahmen.

H 3.2.3 Schnittstellen in der Behandlung

Folgende Indikationskriterien für unterschiedliche Stufen der Versorgung sind sinnvoll (adaptiert nach [319], vgl. a. [320]):

- 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 oder einem ärztlichen bzw. psychologischen Psychotherapeuten zu erwägen. Bei psychotherapeutischer Behandlung ist bei fehlender Besserung nach spätestens drei Monaten die Konsultation eines Facharztes 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.

- *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,

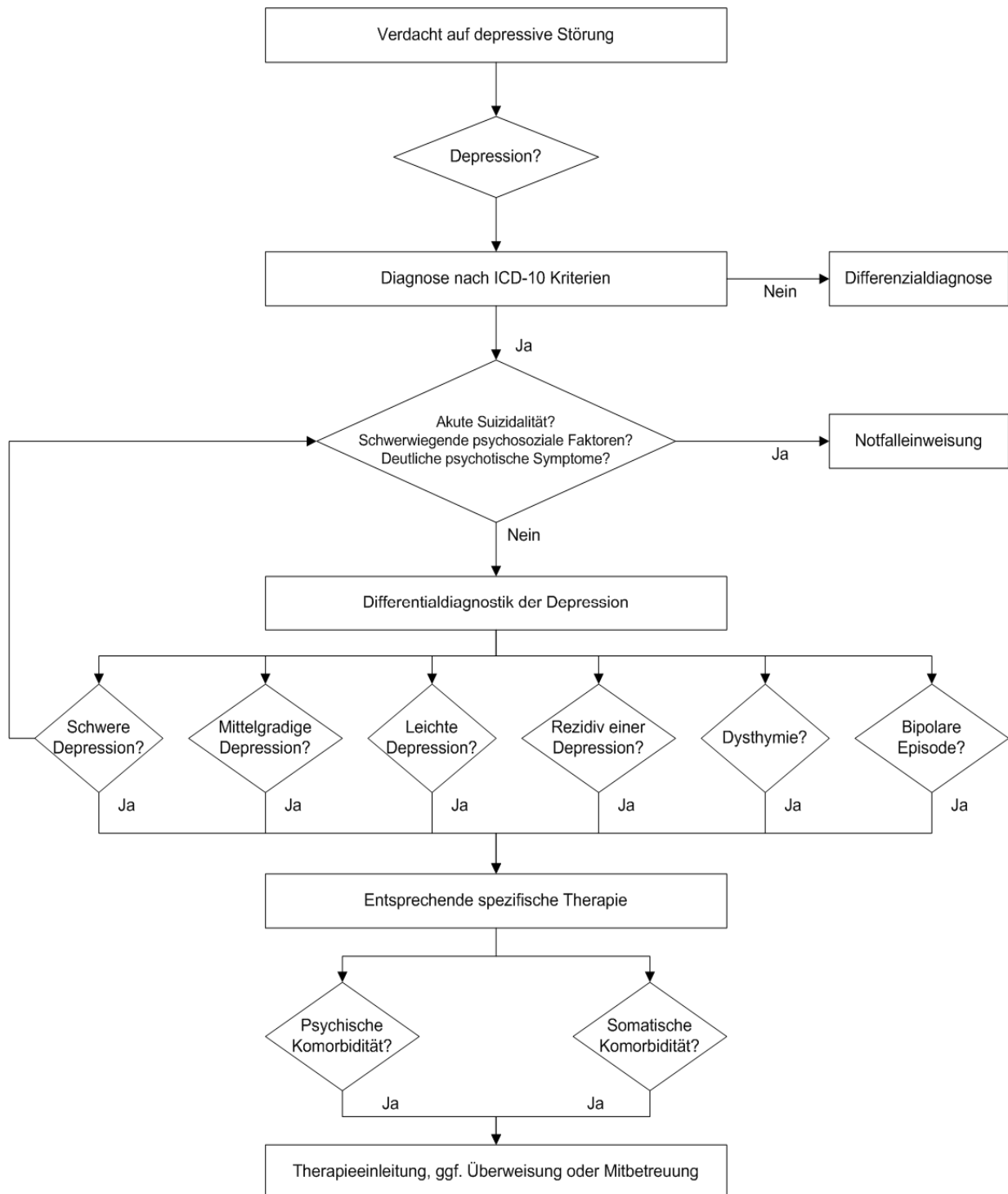
- bei psychotherapeutisch zugänglicher Therapieresistenz,
- bei Komorbidität einer depressiven Störung mit einer anderen schweren psychischen Störung zur psychotherapeutischen (Mit-)behandlung,
- bei Problemen in einer Psychotherapie,
- bei psychotherapeutischen Behandlung bei Komorbidität von Depression und chronischen körperlichen Erkrankungen.

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 psychiatrisch-psychotherapeutischen stationären Behandlung* besteht meist auch bei der Gefahr der depressionsbedingten Isolation und anderen schwerwiegenden psychosozialen Faktoren, bei denen Therapieerfolg massiv behindernden äußeren Lebensumständen (z.B. durch Milieüänderung), 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 *psychosomatisch-psychotherapeutischen stationären 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 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 Erhaltungs-therapie stellen sich neben Kooperationsfragen zwischen Haus-, Fachärzten, ärztlichen und Psychologischen Psychotherapeuten sowie Fachkliniken auch Kooperationsfragen der ambulanten Einrichtungen mit Tageskliniken, Institutionsambulanzen, stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen sowie Leistungserbringern im Bereich der psychosozialen Therapien, z. B. niedergelassenen Ergotherapeuten oder ambulanter Behandlungen unter Einschluss von Soziotherapie bzw. häusliche psychiatrischer Pflege.

Im Algorithmus 1 ist der Diagnoseprozess mit den jeweiligen Schnittstellen und Kooperationsebenen schematisch dargestellt (vgl. Kapitel H 2 Diagnostik). 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.

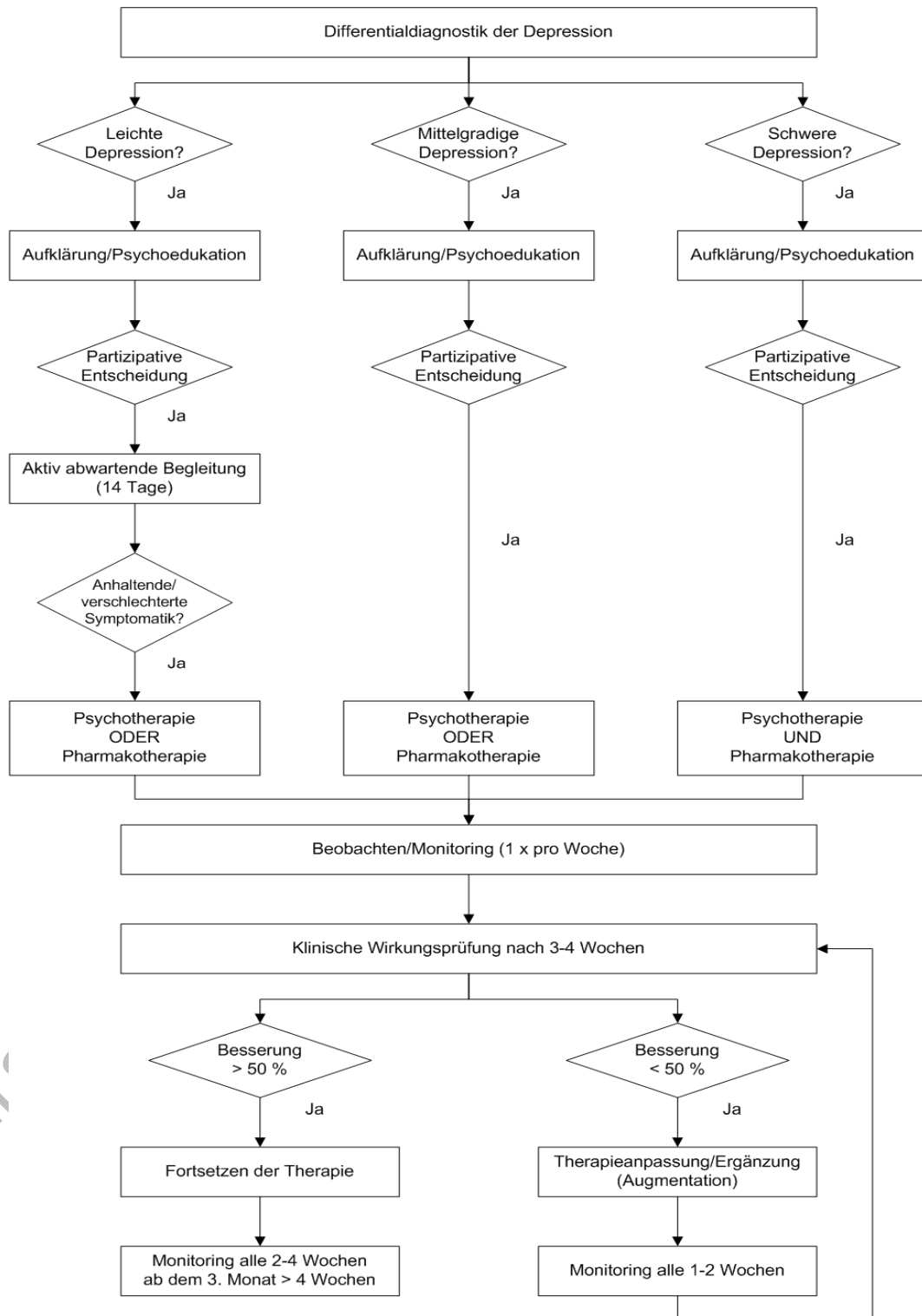


Algorithmus 2: Diagnostischer Prozess depressiver Störungen

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 H 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 Algorithmus 3). 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 H 3.3 „Pharmakotherapie“ und Kapitel H 3.4 „Psychotherapie“; zu den nichtmedikamentösen somatischen Therapien siehe Kapitel H 3.5 „Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren“).

Bei den 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 H 3.3 bis Kapitel H 3.5).



Algorithmus 3: Therapie depressiver Störungen

H 3.2.3 Komplexe Behandlungskonzepte

Komplexe Behandlungskonzepte basieren auf einer grundsätzlichen Gleichberechtigung aller an der Behandlung depressiver Patienten beteiligten Akteure. Hierbei orientieren sich die unterschiedlichen Akteure an wissenschaftlich fundierten und versorgungssystemspezifisch abgestimmten Algorithmen [12; 321; 322]. Solche komplexen Versorgungsformen, wie Case Management, Disease Management-Programmen (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. [323]). Bei all diesen komplexen Behandlungsmodellen werden abgestimmte, leitlinienorientierte Diagnose- und Behandlungsprozesse als Grundlage angenommen. Aus dem Ausland liegen erste empirische Belege für den Erfolg solcher Kooperationsmodelle wie z. B. Case Management, gestufte Versorgung (stepped care) und andere interdisziplinäre Modelle vor [324-329].

Die Integrierte Versorgung ist eine sektorenübergreifende Versorgungsform im deutschen Gesundheitswesen, die seit einigen Jahren als innovative Modelle vom Gesetzgeber ermöglicht werden. Im Rahmen Integrierter Versorgungskonzepte werden die von verschiedenen Akteuren angebotenen Behandlungen im Rahmen eines sektorenübergreifenden, ambulant-stationären Behandlungskonzeptes für depressive Erkrankungen koordiniert und abgestimmt angeboten (z. B. im Rahmenkonzept zur Integrierten Versorgung Depression, [319]). 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. [297; 330]). Eine systematische und vergleichende Evaluation der IV-Netze in Deutschland steht allerdings aus.

H 3.3 Pharmakotherapie

H 3.3.1 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 ihrem spezifischen Wirkmechanismus in verschiedene Klassen unterteilt werden. Die wichtigsten Substanzgruppen sind dabei (vgl. Anhang 3: „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)
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten

Darüber hinaus gibt es **nicht klassifizierte Antidepressiva** (Trazodon), **Lithiumsalze** und **Phytopharmaka** (Johanniskraut), die im Anhang 3: „Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen 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 H 3.3.9 „Einsatz anderer Substanzen“).

Zur **Wirksamkeit von Antidepressiva** liegen zahlreiche 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. Montgomery et al., 1994; Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2002; Weyer, 2005). In derartigen Therapiestudien mit einer Dauer von bis zu maximal zwölf Wochen beträgt die **Responserate** für Antidepressiva meist zwischen **50-60 %**, bei **Placeborresponseraten** von ca. **25-35 %** (z. B. Oeljeschläger & Müller-Oerlinghausen, 2004; Walsh

et al., 2002). Die Placeboresponse variiert zwischen den verschiedenen Studien, sie scheint in neueren Studien zuzunehmen (Stolk et al., 2003) und vom Schweregrad der Depression abzuhängen (Khan et al., 2002; Kirsch et al., 2008; Walsh et al., 2002); bei schweren Depressionen hingegen nimmt sie ab (Elkin et al., 1989; Thase, 2003a, 2003b). 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 (NICE, 2004). 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 Fachjournals publiziert werden, als solche, in denen das Antidepressivum Placebo nicht überlegen war (Turner et al., 2008).

H 3.3.1.1 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). 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 Responseraten der Studie beitrugen (Rush et al., 2006a). Auch eine aktuelle Metaanalyse, die Studien, die bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereicht wurden, analysierte, kam zu diesem Ergebnis (Kirsch et al., 2008).

H 3.3.1.2 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 (Khan et al., 2005).

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.

H 3.3.1.3 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 (Nierenberg & Amsterdam, 1990).

H 3.3.1.4 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 (Stassen et al., 1997, 2007). 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 (Stassen et al., 1999; Angst & Stassen, 2001; Khan et al., 2001; Posternak & Zimmerman, 2005; Papakostas et al., 2006). 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 zu diesem Zeitpunkt sollte

die Behandlung modifiziert werden, entweder durch Dosiserhöhung, Zugabe eines anderen Präparates oder durch Wechsel des Medikamentes (in Abhängigkeit vom verwendeten Antidepressivum, siehe Kapitel H 3.3.7 „Maßnahmen bei Nichtansprechen“; Stassen et al., 2007; Szegedi et al., in press). Nur so kann eine unnötig lange und letztlich nicht zielführende Behandlung mit u. U. vielen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden (Agid et al., 2003, 2006; Kapur et al., 2005; Khan et al., 2001; Leucht et al., 2005).

H 3.3.2 Substanzklassen

H 3.3.2.1 Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)

Diese in den 1950er-Jahren eingeführten Antidepressiva (Anhang 3: "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 [331].

Die Wirksamkeit aller **Tri- und Tetrazyklika** ist bei der Behandlung akuter depressiver Episoden ähnlich und anhand **zahlreicher placebokontrollierter Studien und Metaanalysen** belegt [302; 332-337].

Unerwünschte Wirkungen: (siehe Anhang 5: "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* [338; 339]. 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 [339; 340]. *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.

H 3.3.2.2 Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Die Gruppe der selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (bzw. Hemmer) (SSRI) (Anhang 3: "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 [302; 332; 335-337; 341-346] (Williams et al., 2000).

Unerwünschte Wirkungen: (Anhang 5: Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen (mod. nach [15] 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, für viele Patienten günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als die TZA. Selten können SSRI durch Hemmung der Serotoninaufnahme in

die Thrombozyten das Auftreten von **Blutungen** (gastrointestinal, urogenital, intrazerebral, perioperativ) begünstigen, bei Kombination mit *nichtsteroidalen Antirheumatika* (inkl. niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure), älteren Patienten oder einer Anamnese gastrointestinaler Blutungen erhöht sich das Risiko weiter [347-352]. Insbesondere bei Kombination mehrerer serotoninagonistischer Substanzen (z. B. Kombination mit *MAO-A-Hemmern* oder *Clomipramin*) besteht die Gefahr der Entwicklung eines **Serotonin-Syndroms** (Fieber, Schwitzen, gastrointestinale Beschwerden, Tremor, Rigidität, Myoklonien, Gefahr von epileptischen Anfällen, Hyperreflexie, Agitiertheit und in schweren Fällen Verhaltens- und Bewusstseinsänderungen).

Die SSRI *Fluoxetin* und *Paroxetin* sind Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyms CYP2D6, Fluvoxamin ist Inhibitor von CYP1A2 und CYP2C19¹². 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 7: "Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme" *Citalopram* 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 (Edwards & Anderson, 1999). Gerade bei älteren Menschen ist auch auf **Hyponatriämien** zu achten, deren Auftreten durch entsprechende Komedikation wie z. B. *Diuretika* verstärkt werden kann. Unter einer Behandlung mit SSRI kann es, unter anderem bedingt durch exzitatorische Nebenwirkungen wie Agitiertheit oder Akathisie, zum Auftreten von akuter **Suizidalität** kommen [353]. Ob dieses Risiko einer De-novo-Induzierung oder Verstärkung der Suizidalität unter einer Behandlung erwachsener depressiv Erkrankter mit SSRI höher als unter einer Behandlung mit anderen Antidepressiva oder Psychotherapie ist, lässt sich anhand der gegenwärtigen Datenlage noch nicht abschließend bewerten und wird kontrovers diskutiert [354]. Mehrere Übersichten kontrollierter Studien [39; 355-360], aber auch epidemiologische Untersuchungen [361] kommen zu dem Schluss, dass **keine erhöhte Suizidalität unter SSRI** vorliegt; andererseits schließt dies das Vorhandensein dieser seltenen Nebenwirkungen bei entsprechend prädisponierten Patienten nicht aus [362; 363]. Epidemiologische Studien fanden hingegen ein erhöhtes Risiko von SSRI im Vergleich zu TZA [364; 365]. 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 [366-369]. Prinzipiell sollten diese Abwägungen nicht Anlass zur Zurückhaltung bei einer eindeutig indizierten Antidepressivamedikation (z. B. Vorliegen einer mittelschweren/schweren depressiven Episode) sein. Sie unterstreichen jedoch die **Bedeutung eines sehr sorgfältigen, engmaschigen Monitorings**, besonders in der Einstellungsphase.

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 frühe Teenagern ist das Risiko zweibis 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.

¹² Cytochrome P450 (CYP) sind die Superfamilie von **Hämproteinen** 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**, **Xeno-biotika**). Es gibt zahlreiche Untertypen von Cytochrom P450. Wichtigste Vertreter im menschlichen Organismus sind: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2C19.

H 3.3.2.3 Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

Die akute antidepressive Wirksamkeit des **reversiblen und selektiven MAO-A-Hemmers Moclobemid** wurde anhand **mehrerer klinischer Studien** gegenüber Placebo belegt [370-375]; für eine Übersicht von Metaanalysen: [376]). Es gibt Hinweise, dass der irreversible MAO-Hemmer *Tranylcypromin* eine besondere Wirksamkeit in der Behandlung von Depressionen, die auf andere Antidepressiva nicht ansprechen, besitzt [377-379].

Unerwünschte Wirkungen: (siehe auch Tabelle im Anhang 5: "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* [380]. 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. Blutdruckkrisen eintreten können. Er ist daher primär der fachpsychiatrischen Behandlung vorbehalten. Die Kombination von MAO-Hemmern mit Serotonin-Agonisten wie *SSRI* oder dem TZA *Clomipramin* ist wegen der Gefahr eines **Serotonin-Syndroms** laut Fachinformationen kontraindiziert. Bei Umstellung auf MAO-Hemmer sind entsprechende Sicherheitsabstände zu beachten (siehe entsprechende Fachinformationen).

H 3.3.2.4 Weitere Antidepressiva

Neben den genannten Wirkstoffklassen gibt es eine Reihe weiterer Antidepressiva – wie z. B. die **selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer** *Venlafaxin* und *Duloxetin*, den **Alpha2-Rezeptor-Antagonist** *Mirtazapin*, das **Tetrazyklikum** und **5HT2-Rezeptor-Antagonist** *Mianserin*, den **5HT2-Rezeptor-Antagonisten** und **Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer** *Trazodon* und den **selektiven Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmers** *Reboxetin* (Tabelle im Anhang 3: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring" –, die weitgehend selektiv die serotonerge und/oder noradrenerge Neurotransmission bei relativ günstigem Nebenwirkungsprofil beeinflussen. *Bupropion* schließlich ist ein weitgehend **selektiver Hemmer der Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme**.

Die akute antidepressive Wirksamkeit der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmers *Venlafaxin* [381-386] und *Duloxetin* [387-390], des selektiven Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmers *Bupropion* [391-393] sowie des Alpha2-Rezeptor-Antagonisten *Mirtazapin* [394-397] ist anhand **placebokontrollierter klinischer Studien** gut belegt. Auch die akute antidepressive Wirksamkeit des selektiven Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmers *Reboxetin* ist durch placebokontrollierte Studien [398-401] gut nachgewiesen. Schließlich liegen für *Bupropion* placebokontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit belegen [402; 403].

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 [404]. (siehe auch Tabelle im Anhang 5: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen"). Zu Absetzreaktionen (siehe auch Abschnitt in H 3.3.4.1 „Auswahl des primären Antidepressivums/Verträglichkeit“).

Mirtazapin führt indirekt zu einer verstärkten Noradrenalin- und Serotonin-Freisetzung im synaptischen Spalt und zu einer verstärkten, über 5-HT_{1A}-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-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelte serotonerge Aktivität. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Sedierung, Schwindel, Mundtrockenheit und Unruhe.

Auch *Mianserin*, ein tetrazyklisches Antidepressivum, führt über die 5-HT_{1A}-Rezeptoren zu einer stärkeren serotonergen Aktivität. Nebenwirkungen sind neben einer Sedierung Benommenheit und Gewichtszunahme [405-407]. Wegen des erhöhten Risikos von Agranulozytosen und der daher vom Hersteller für die ersten Behandlungsmonate empfohlenen wöchentlichen Blutbildkontrollen wird *Mianserin* nur noch selten eingesetzt.

Reboxetin ist ein selektiver Rückaufnahme-Hemmer von Noradrenalin (SNRI), zu dessen häufigsten Nebenwirkungen Schlaflosigkeit, Benommenheit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen und bei Männern Miktionsbeschwerden und Harnverhaltung gehören [19].

Bupropion kann im Rahmen seiner Noradrenalin- und Dopamin-verstärkenden Wirkung u. a. zu Schlafstörungen und Unruhe, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen und Obstipation führen [408].

H 3.3.2.5 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 [409; 410]. Die Lithiumaugmentation nimmt einen zentralen Stellenwert in der Behandlung bislang therapieresistenter Depressionen ein.

Zahlreiche Studien (z. B. [411]), Übersichtsarbeiten und Metaanalysen [412-415] zeigen aber übereinstimmend einen deutlichen **suizidalitätsreduzierenden Effekt**, auch bei alleiniger Betrachtung unipolar depressiver Patienten [412; 414]. 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 H 3.3.6 „Rezidivprophylaxe“).

Die Lithiumbehandlung erfordert **besondere Kenntnisse und die Beachtung besonderer Maßgaben** bei Patienten und Ärzten. Diese sind im Anhang 10: Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie“ zusammengefasst.

H 3.3.2.6 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 [416-418], als auch solche, die keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen ([419-422]. Eine **neue Metaanalyse** kommt zum Ergebnis, dass Johanniskrautextrakte bei der Behandlung von *leichter und mittelgradiger depressiver Symptomatik* **wirksam** sind. Für *schwere oder chronisch verlaufende Depressionen* zeigen sie aber **keine Effekte** [423]. Hauptproblem ist, dass für diese pflanzlichen Präparationen erhebliche Standardisierungsprobleme mit **stark schwankenden Dosen** der möglicherweise bioaktiven Substanzen (u. a. Hyperforin und Hypericin) bestehen [424; 425]. So ist nicht hinreichend bekannt, welche Konstituenten des Johanniskrautextrakts bei welchen Konzentrationen über welchen Wirkungsmechanismus für die antidepressive Wirkung verantwortlich sind.

Unerwünschte Wirkungen (siehe auch Tabelle im Anhang 5: "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 seltenere und evtl. auch schwerere Neben- oder Wechselwirkungen nur von sehr limitierter Aussagekraft sind [426]. 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*, *Nortriptylin*), *Antikoagulantien*, *Antikonvulsiva* und mehreren *HIV-wirksamen Medikamenten*, führen kann [427] [428-431] (vgl. siehe Tabelle im Anhang 5: "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 [225]. 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 [432].

H 3.3.3 Vergleichende Wirksamkeit der Substanzklassen

Neben placebokontrollierten Studien zur Prüfung der Wirksamkeit finden sich auch Vergleichsstudien und **Metaanalysen zum Wirksamkeitsvergleich** zwischen verschiedenen Antidepressiva (z. B. [332; 433]. 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 prüfen, kaum abgeleitet werden. Die Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind allerdings bedeutsam. Die neueren *SSRI* sind in der Regel besser verträglich und weniger toxisch als die älteren *TZA*, die im Vergleich zu anderen Antidepressiva eine gleiche Wirksamkeit aufweisen [19]. Andererseits liegen zu den älteren Präparaten meist umfassendere Erfahrungen bezüglich seltener Nebenwirkungen und zur Höhe therapeutisch wirksamer Plasmaspiegel (Serumkonzentrationen) vor.

In einer Metaanalyse wird die Wirksamkeit der *SSRI* mit *anderen Antidepressiva* (vornehmlich *trizyklische Antidepressiva*) im ambulanten Bereich verglichen. Eingeschlossen waren 98 randomisiert kontrollierten 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 [332]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der systematischen Analysen der NICE-Leitlinie [19]. 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 schwer depressiven Patienten signifikant wirksamer** waren [433].

Vergleichende **klinische Studien** ergaben ebenfalls keine klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsunterschiede zwischen *SSRI* und *TZA* [335-337; 343; 418; 434-439]. Bei der Einzelanalyse der verschiedenen trizyklischen Antidepressiva erwies sich jedoch die Substanz *Amitriptylin* als signifikant effektiver als die Gruppe der *SSRI* [433]. In vergleichenden Studien zwischen dem MAO-Hemmer *Moclobemid* und *SSRI* oder *TZA* konnten keine klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsunterschiede gesichert werden [370; 371; 373-376; 440] [418].

Im Vergleich zu *TZA* und *SSRI* scheinen *Venlafaxin* [382; 385; 438; 441-452], *Mirtazapin* [394; 453-460] und *Reboxetin* [398; 461] von weitgehend ähnlicher antidepressiver Wirksamkeit zu sein [376; 418].

Die **geringe Überdosierungssicherheit** von TZA im Vergleich zu SSRI und anderen neueren Antidepressiva kann aber bei multimedizierten oder himorganisch 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 [19]. 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 agitativer Depression 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 [185].

H 3.3.4 Therapiegrundsätze für die Akutbehandlung

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 [19], da eine antidepressive Medikation einer Placebobedingung kaum überlegen ist [34; 462; 463]. 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 ([19]; vgl. Kapitel H 3.1.1 „Aufklärung, allgemeine Behandlungsziele und Wahl der Behandlungsalternative“).

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* [19].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungsgrad
3-6 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. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden.	0
3-7 Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.	B
3-8 Für einen Einsatz von Antidepressiva bei einer leichten depressiven Episode können u. a. sprechen: <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. 	Statement

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: [302; 334; 337; 343]; Moclobemid: [371; 440]; neuere AD: [332; 464]).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-9 Zur Behandlung einer akuten mittelgradigen depressiven Episode soll Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum angeboten werden.	A

Zur **Kombinationstherapie von Antidepressiva und Psychotherapie** liegen für spezifische Subgruppen **hinreichende Studienbelege** vor (vgl. [465]): Für *schwere depressive Episoden* [466], *chronisch depressive Patienten* [467] und *rezidivierende Depressionen* [466; 468] sind statistisch **signifikante additive Effekte** einer Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie (bei chronisch depressiven Patienten) und einer alleinigen Psychotherapie (bei schweren Episoden) nachgewiesen (siehe Empfehlungen in Kapitel H 3.4.4 „Effektivität psychotherapeutische Verfahren bei Dysthymie, Double Depression und chronische Depression“). Bei Patienten mit einer *leichten bis mittelgradigen depressiven Episode* zeigen die Studien keine klaren Überlegenheitseffekte einer Kombinationsbehandlung [193; 194; 469-473].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-10 Bei akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden.	A

Es liegen zahlreiche Studienbelege vor, dass *Johanniskraut* bei *leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden* wirksam ist. 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 (vgl. Kapitel H 3.4.2 „Ziele und Vorgehen psychotherapeutischer Ansätze“).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-11 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.	0
3-12 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).	B

H 3.3.4.1 Hinweise zur Auswahl des Antidepressivums

In der Tabelle im Anhang 5: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen" sind die wichtigsten Antidepressiva mit Dosierungsempfehlungen aufgelistet.

Tabelle 17: Auswahlkriterien für Antidepressiva

Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Geringere Nebenwirkungsrate von SSRI im Vergleich zu TZA, v. a. bei ambulanten Patienten und im Vergleich zu klassischen, älteren TZA [333] [337; 344; 435; 474-477] [302; 438; 478; 479]; • im stationären Bereich kaum Verträglichkeitsunterschiede zwischen TZA und SSRI [480]; • 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 [481].
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; • hohe Dosen von SSRI und anderen neuen Antidepressiva werden ohne bleibende Schäden überlebt.
Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressivagabe sollte in die erneute Indikationsstellung einbezogen werden [419; 475].
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 [419; 475].
Möglichkeiten bei Nichtansprechen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei TZA ist eine Serumspiegelbestimmung sinnvoll, da für die meisten TZA 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 3.3.10 „Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen“, Komedikation siehe Arzneimittelinteraktionen in der Tabelle im Anhang 8: Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei alten Menschen“; • bei Komorbidität mit Zwangsstörung: SSRI oder Clomipramin [482]; • bei Komorbidität mit ADHS: NRI [483].
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“).

H 3.3.4.2 Therapiebeginn

Es hat sich bewährt, bei jedem Patienten **mit der niedrigen**, als „**Anfangsdosis**“ bezeichnete Tagesdosis zu beginnen (siehe Anhang 3: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring". Bei **älteren Patienten** ist es sinnvoll, diese **Anfangsdosis zu halbieren** (bei TZA) und ggf. langsam aufzudosieren. Bessert sich der Zustand des Patienten, sind weitere Erhöhungen nicht notwendig. Zu Beginn ist eine sorgfältige **Überwachung bezüglich Nebenwirkungen und Wirkungen** wichtig. Eine Dosiserhöhung ist nur dann sinnvoll, wenn die Wirksamkeit ungenügend ist und erhebliche Nebenwirkungen fehlen [484]; bei sicherem klinischen Ansprechen ist eine Weiterbehandlung in dieser Dosierung unter sorgfältiger Beobachtung angemessen.

Zur bewährten Routine zählt, Patienten, denen ein Antidepressivum verordnet wurde, vor Beginn der medikamentösen Therapie über mögliche Nebenwirkungen und die Wirklatenz von ca. 14 Tagen zu informieren. Hierzu gehört, dass von Therapiebeginn an auch die 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 beim raschen 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 [19].

Zur Patientenaufklärung gehört auch der Hinweis, dass – neben der Beeinträchtigung durch die Erkrankung selbst – die Gabe von Antidepressiva zu einer **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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-13 Bei jedem Patienten 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.	Statement
3-14 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.	Statement
3-15 Besonders zu Beginn der Therapie mit SSRI sollte auf <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis); • Blutungsneigung in Verbindung mit der 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 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.	B
3-16 Eine intensive Aufklärung und engmaschige Betreuung (wöchentlich) in den ersten 4 Wochen ist zu empfehlen, um die Mitarbeit des Patienten zu fördern.	KKP
3-17 Wichtige Inhalte des Aufklärungsgesprächs sind: <ul style="list-style-type: none"> • Bedenken gegenüber Antidepressiva (z. B. Sucht-, Toleranzentwicklung, Persönlichkeitsveränderungen) erkennen und ausräumen; • biologische Wirkmechanismen erklären; • auf Wirklatenz hinweisen; • Nebenwirkungen erläutern; • Behandlungsdauer begründen; dabei kann es vorteilhaft sein, Angehörige und/oder Selbsthilfegruppen	Statement

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
einzubeziehen.	

H 3.3.4.3 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 ist dabei sinnvoll, die Wirkstoffdosis speziell bei den trizyklischen Antidepressiva, soweit nötig, schrittweise zu erhöhen [20].

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 drei- bis vier Wochen sollte eine genauere Wirkungsprüfung und Symptomerfassung erfolgen**, um über Beibehaltung bzw. Wechsel der Behandlungsstrategie zu entscheiden.

Hauptkriterium der Wirksamkeit der Behandlung und die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen ist der **Grad der Symptomreduktion** des Patienten [328; 419]. Ist nach einer angemessenen Behandlungsdauer keine Verbesserung erkennbar, sollte die Mitarbeit des Patienten und bei den dafür in Frage kommenden Medikamenten (siehe Tabelle im Anhang 5: "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen" der **Plasmaspiegel geprüft** werden ([14; 15; 19; 20] vgl. Kapitel H 3.3.7 „Maßnahmen bei Nichtansprechen“). *Plasmaspiegelkontrollen* sind insbesondere bei Gabe von TZA wichtig (im „steady state“, d. h. ca. fünf Tage nach Medikationsbeginn oder Dosisänderung). Bei SSRI liegen keine so klaren Beziehungen von Plasmaspiegel, Wirksamkeit oder Toxizität vor wie bei TZA [485-487]. 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 3: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring“. Bei Gabe von Lithium sind zudem die *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 SSRI 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 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 ([488; 489]; siehe auch Kapitel H 3.7 „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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
------------------------	------------------

3-18

In den ersten 4 Behandlungswochen wird ein wöchentliches Monitoring, danach in Intervallen von 2-4 Wochen und nach 3 Monate in längeren Intervallen empfohlen.

- Spätestens nach 3-4 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.
- Das Monitoring der Konzentrationen von Antidepressiva im Serum ist nur für trizyklische und tetrazyklische Substanzen gut etabliert.
- 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 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 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.

Statement

H 3.3.4.4 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.

H 3.3.5 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 [247; 490]. 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 [491] [492-494].

Eine **Dosisreduktion impliziert ein erhöhtes Rückfallrisiko**. Zur Beendigung der remissionsstabilisierenden Behandlung hat es sich bewährt, Antidepressiva zur Vermeidung von Absetzsymptomen ausschleichend zu dosieren [349; 495; 496]. 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 [496].

Die remissionsstabilisierende Wirkung ist für zahlreiche Antidepressiva belegt. Durch eine derartige Erhaltungstherapie kann das **Rückfallrisiko um bis zu 70 % gesenkt** werden [40; 102; 332; 439; 493; 494; 497-505].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-19 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

H 3.3.6 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 [20], 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 *Sertralin* 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 [40; 499; 506].

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 [496; 507]. Sowohl für *TZA* als auch für *SSRI* ist die Verhinderung von Rezidiven bei unipolaren Depressionen bei einer bis zweijährigen Medikation gegenüber Placebo nachgewiesen [508]. Auch für *Venlafaxin* ist placebokontrolliert die rezidivprophylaktische Wirksamkeit gezeigt [509-511]. In drei Studien wurde dabei die volle, zuvor akut verordnete Dosis, z. B. von Imipramin, weiterhin gegeben [256; 497; 512].

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 [513]. Studien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigen, dass eine **Lithiumprophylaxe** bei unipolar rezidivierenden Depressionen einen **gleich wirksamen Rückfallschutz wie eine Antidepressivabehandlung** bietet [514; 515]. In einem Cochrane-Review konnte die Wirksamkeit allerdings nicht statistisch signifikant belegt werden [516]. 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 [39; 359; 360; 367; 368; 517]. Jedoch existieren übereinstimmende Metaanalysen kontrollierter Studien [415] [413] sowie große Vergleichsuntersuchungen ([411]; bei bipolaren Patienten: [518]), 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 [412; 413; 516; 519-524]. In einer aktuellen Metaanalyse zu unipolaren Depressionen [414] fand sich eine signifikante Überlegenheit einer *Lithiummedikation* bei der Prävention von Suizidversuchen und Suiziden ($RR^{13} = 4,24$ von Lithium-behandelten gegenüber nicht mit Lithium medizierten Patienten). In einer prospektiven Studie zeigte sich dabei eine sehr deutliche Überlegenheit von *Lithium* über *Carbamazepin* [525; 526]. 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 [527-529]. Während bei bipolaren Patienten mit überwiegend depressiven Phasen auch *Lamotrigin* als wirksames Prophylaktikum gegen depressive Phasen in Betracht kommt [530; 531], existieren für diese Substanz bei unipolaren Verläufen keine systematischen Untersuchungen. Für andere Antikonvulsiva wie z. B. *Valproat*, *Gabapentin* oder *Topiramate* ist eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit weder bei uni- noch bipolaren Störungen hinreichend nachgewiesen worden.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-20 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
3-21 Zur Vorbeugung eines Rezidivs sollte die gleiche Dosierung des Antidepressivums verabreicht werden, die bei der Akuttherapie wirksam war.	0
3-22 Bei suizidgefährdeten Patienten soll in der Rezidivprophylaxe zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A

H 3.3.7 Maßnahmen bei Nichtansprechen

Wenn trotz regelmäßiger Einnahme eines Antidepressivums in der verordneten Dosierung innerhalb von drei bis 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 Algorithmus 4 „Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression“ im Anhang). Etwa ein Drittel aller Patienten respondiert nicht ausreichend auf das primär eingesetzte Antidepressivum [532; 533]. Noch gravierender ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten nach acht Wochen antidepressiver Behandlung keine Vollremission erreicht [534]. Wenn ein Patient nach zwei- bis vier Wochen keinerlei Besserung zeigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass er danach noch positiv anspricht.

Falls es zumindest teilweise zu einem Ansprechen kommt, kann die Entscheidung, die Strategie zu wechseln, auf sechs Wochen hinausgeschoben werden. Auch 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.

¹³ Relative Ratio (RR): Wahrscheinlichkeit, mit der in einer Behandlungsbedingung ein besseres Ergebnis (hier: unter Lithiummedikation kein Suizid) gegenüber einer anderen Behandlungsbedingung erzielt wird.

H 3.3.7.1 Serumspiegelbestimmung und Therapeutisches Drug-Monitoring

Unterschiede in der Metabolisierung/Enzymaktivität können dafür verantwortlich sein, dass trotz bestimmungsgemäßer Einnahme keine therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen (Plasmaspiegel) erreicht werden [535; 536]. 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 supratherapeutische Serumspiegel der genetisch bedingten Metabolisierungsbesonderheiten, sondern auch Resorptionsstörungen oder Einnahmeunregelmäßigkeiten erkannt werden. Eine Übersicht gibt Tabelle im Anhang 3: „Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring“ mit empfohlenen Serumkonzentrationen und Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) [537; 538]. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-23 Spricht ein Patient nach 3-4 Wochen nicht auf eine Antidepressivamonotherapie an, sollten zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören gegebenenfalls die mangelnde Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel.	0

H 3.3.7.2 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 8: Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei alten Menschen 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.

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 [535; 536]. Ferner bietet die Genotypisierung den Vorteil, dass sie wie die Blutgruppenbestimmung nur ein Mal im Leben durchgeführt werden muss.

H 3.3.7.3 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 SSRIs dar, für die zahlreiche Studien zeigen, dass **keine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung** besteht und eine Dosiserhöhung eventuell sogar nachteilig ist [539]. Die Wirksamkeit von Dosiserhöhung ist allerdings gezeigt für *TZA*, *Venlafaxin* und *Tranylcypromin* [540].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
------------------------	------------------

3-24 Bei zahlreichen Antidepressiva (z. B. TZA, Venlafaxin, Tranylcypromin) 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 H 3.4 „Psychotherapie“).

Einen Überblick über das Vorgehen gibt der Algorithmus 4 „Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression“ im Anhang 9.

H 3.3.7.4 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 daher das einzige etablierte und auch **zugelassene Augmentationsverfahren** [541-543]. Bis zur Beurteilung der Wirksamkeit sollte eine Lithiumaugmentation mindestens zwei- bis vier Wochen lang mit therapeutisch wirksamen Lithiumspiegeln durchgeführt werden [542]. Im Anhang 10: 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 [487], auch wenn neue Studienergebnisse (z. B. aus der Star*-D-Studie für die Augmentation mit Trijodthyronin; [544]) ihre Wirksamkeit zeigen. Der Vorteil der Augmentationsverfahren ist ein rascher Wirkungseintritt [545]. Nachteile bestehen in den zusätzlichen Neben- und Wechselwirkungen von Lithium und Schilddrüsenhormonen (insbesondere kardiovaskulär). Die Lithiumaugmentation sollte hierin ausgebildeten oder erfahrenen Ärzten vorbehalten sein, auch eine Augmentationsstrategie mit Schilddrüsenhormonen sollte grundsätzlich nur in der fachärztlichen Praxis erfolgen.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-25 Ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium sollte vom erfahrenen Arzt bei Patienten erwogen werden, deren Depression auf Antidepressiva nicht angesprochen hat.	B
3-26 Wenn bei einem Patienten 2-4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden.	KKP
3-27 Patienten, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprachen, sollten unter diesem Regime für mindestens 6 Monate bleiben.	B

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-28 Die Augmentation von Antidepressiva mittels Carbamazepin, Lamotrigin, Pindolol, Valproat, Dopaminagonisten, Psychostimulanzien, Schilddrüsen- oder anderen Hormonen wird als Routineeinsatz bei therapieresistenter Depression nicht empfohlen.	0

H 3.3.7.5 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 [546-548]. In keiner der drei Studien war das Umsetzen der einfachen Fortführung des bislang unwirksamen Antidepressivums signifikant überlegen. Dennoch weisen Ergebnisse aus zumeist offenen Studien darauf hin, dass etwa 50 % der Patienten bei einem Wechsel des Antidepressivums ansprechen [466; 487; 532; 533]. In der vom National Institute of Mental Health (NIMH) geförderten *Star*D-Studie* an 727 ambulanten Patienten, die auf *Citalopram* nicht ansprachen 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 [31]. Freilich muss methodisch das Eintreten einer Spontanremission bei verlängerter Beobachtungsdauer berücksichtigt werden. Einen sicheren Beleg anhand einer ausreichenden Zahl methodisch hochwertiger Studien gibt es hierfür jedoch nicht [19].

Desgleichen fehlen systematische klinische Untersuchungen, die die Effektivität einer Antidepressivaumstellung mit derjenigen der Augmentation vergleichen, deren Wirksamkeit gut belegt ist (siehe oben) [545]. 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 [386; 545]. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-29 Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen.	B
3-30 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 **Serotonin-Syndroms** – laut Fachinformationen – kontraindiziert. Bei Umstellung auf Moclobemid sind entsprechende Sicherheitsabstände zu beachten (siehe entsprechende Fachinformationen).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
------------------------	------------------

3-31	Statement
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.	

H 3.3.7.6 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 zeigen, dass sich die zusätzliche Gabe von Mianserin oder Mirtazapin zu SSRI bzw. SSNRI (Venlafaxin) oder TZA positiv auswirkt [548-554]. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-32	Statement
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 Wirkstoffe.	

H 3.3.8 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* [555; 556] konnten 15 doppelblinde und placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1 964 Patienten aufgenommen werden. Untersucht wurden u. a. *TZA*, *SSRI* und *MAO-Hemmer*. In zwölf 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.

Auch andere aktuellere Übersichtsarbeiten [557; 558], die neben *Dysthymie* und *Double Depression* auch *chronische mittel- und schwergradige depressive Episoden* einbezogen, 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 [102] waren *Sertralin* und *Imipramin* bei 635 Patienten mit chronischer depressiver Episode oder mit *Double Depression* gleich wirksam, Sertralin war allerdings besser verträglich.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-33 Bei Dysthymie und Double Depression soll die Indikation für eine pharmakologische Behandlung geprüft werden.	A
3-34 Bei einer chronischen (mehr als 2 Jahre persistierenden) depressiven Episode sollte eine pharmakologische Behandlung erwogen werden.	B

H 3.3.9 Einsatz anderer Substanzen

H 3.3.9.1 Antipsychotika

Antipsychotika sind wegen des Nebenwirkungsprofils (Gefahr von Spätdyskinesien, Gewichtszunahme, Diabetes mellitus usw.) und ungenügendem Wirkungsnachweis nur bei *wahnhaften Depressionen* indiziert [559]. Dies gilt auch für konventionelle Depotantipsychotika (z. B. *Fluspirilen*, *Haloperidol-Decanoat*), die insbesondere die Gefahr von Spätdyskinesien bergen [560-563].

H 3.3.9.2 Benzodiazepine

Benzodiazepine haben praktisch **keine antidepressive Wirkung** und sind für die Behandlung der Depression auch 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 [19; 484].

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) [19; 487].

H 3.3.10 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

H 3.3.10.1 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*, *Reboxetin*) wurden bislang **nicht nachgewiesen** [332; 335; 336; 438; 564; 565] [418; 487; 566]. Bei ähnlicher Wirksamkeit orientiert sich die Substanzauswahl daher am Neben- und Wechselwirkungspotential. Dabei erfordern erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und Multimedikation bei älteren Menschen (siehe auch Anhang 3: "Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring" detaillierte Kenntnisse für die Pharmakotherapie der Depression [567; 568]. 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 [335; 336; 438; 478; 567; 569-571].

Entscheidend für die Wirkstoffauswahl, insbesondere beim älteren Menschen, ist somit die **individuelle Eignung des Nebenwirkungsprofils**. Dies gilt vor allem für die Behandlung der oft kardial und hirnganisch vorgeschädigten Patienten mit *TZA*, die nachteilige *kardiovaskuläre Wirkungen* (orthostatische Hypotonie) [572-574] oder *Erregungsleitungsstörungen* [338; 339; 575; 576] 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 (Knegtering et al., 1994) (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 [487; 570; 571]. Ergebnisse klinischer Studien zum direkten Vergleich von *TZA* und *SSRI* bei älteren Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen 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 [570; 571; 576]. Die anticholinerge Potenz von *Nortriptylin* ist nach einer Doppelblindstudie bei älteren Patienten mit Depression fünffach höher als diejenige von *Paroxetin* [577]. Andererseits sind auch die spezifischen Nebenwirkungen der *SSRI* wie z. B. Hyponatriämie (siehe Abschnitt H 3.3.4.1 „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 [578; 579]. Vor allem aufgrund pharmakokinetischer Veränderungen (Nierenfunktion, Verringerung des Körperwassers, Komedikation 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. Es gibt keine Untersuchung, die eine Wirksamkeit von Spiegeln unter dem für alle Altersgruppen empfohlenen belegt [580].

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 [581-586].

Die Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur **antidepressiven Behandlung bei körperlichen Begleiterkrankungen älterer Patienten** (z. B. KHK, Diabetes mellitus, Demenz, Parkinson'sche Erkrankung) sind unzureichend [587]. Für viele ältere, besonders in ambulanter Behandlung befindliche Patienten, werden oft in Abhängigkeit von Komorbidität und Komedikation 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 *SSNRI*, siehe oben) sind Nebenwirkungen sorgfältig zu beobachten ([493; 494; 566; 588]; vgl. Tabelle im Anhang 8: Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei alten Menschen.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-35 Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist auch für ältere Patienten belegt. Ältere Patienten sollten daher in gleicher Weise behandelt werden wie jüngere. Im Vergleich zu jüngeren Patienten ist das Nebenwirkungsprofil bzw. die Verträglichkeit noch stärker zu beachten. Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden großen Antidepressivagruppen <i>TZA</i> und <i>SSRI</i> , aber auch zu anderen bzw. neueren Antidepressiva (z. B. <i>Moclobemid</i> , <i>Venlafaxin</i> , <i>Mirtazapin</i> , <i>Reboxetin</i>) wurden bislang nicht nachgewiesen. Bei älteren Patienten sollte eine Behandlung mit <i>TZA</i> in einer erniedrigten Anfangsdosis begonnen werden.	Statement

H 3.3.10.2 Demenz

Zur **medikamentösen Behandlung der Depression bei Patienten mit Demenz** liegen nur **sehr wenige Untersuchungen** vor, die die Überlegenheit von Antidepressiva gegenüber Placebo nicht ausreichend stützen. Gegebenenfalls sollten jedoch Substanzen ohne anticholinerge Wirkkomponente verwendet werden [589; 590]. Bei schwerer Depression bzw. Depressionen in der Vorgeschichte erscheint eine Behandlung jedoch in gleicher Weise wie bei anderen älteren Erwachsenen gerechtfertigt, soweit möglich auch mit dem Präparat, das bereits früher Wirksamkeit beim individuellen Patienten gezeigt hat.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-36 Grundsätzlich können Patienten mit Depression und gleichzeitig vorliegenden hirnanorganischen Erkrankungen in gleicher Weise mit Antidepressiva behandelt werden wie ältere Patienten ohne hirnanorganische Erkrankungen. Dabei sollten allerdings Wirkstoffe mit sedierender und/oder anticholinergischer Komponente vermieden werden.	0

H 3.3.10.3 Schwangerschaft

Bei einer geplanten **Schwangerschaft und vorbestehender rezidivierender Depression** ist eine **sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung** vorzunehmen. Bei hohem individuellem Rezidivrisiko ist – in Abwägung der Auswirkung einer erneuten Erkrankung – eine niedrig dosierte Monotherapie auch während der Schwangerschaft sinnvoll. Eine ungeplante Schwangerschaft wird üblicherweise in der siebten, achten oder noch späteren Schwangerschaftswoche festgestellt, nachdem die wesentlichen Schritte in der embryonalen Entwicklung bereits abgeschlossen sind. Durch das Absetzen wird der Einfluss der Medikation auf die Organentwicklung nicht mehr behindert, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Destabilisierung des psychischen Zustandes ausgelöst [591], so dass ebenfalls eine niedrig dosierte Monotherapie fortgeführt werden kann.

Die Auswahl des Medikaments vor einer geplanten Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft bzw. während des Stillens nach der Geburt richtet sich vor allem danach, inwieweit die Substanz teratogen bzw. in der Muttermilch nachweisbar und daher für das Kind nachteilig sein könnte. Neben *Lithium*, das zu *Herzfehlbildungen*, insbesondere *Ebstein-Anomalien* beim Embryo führen kann, besitzen die Antiepileptika *Valproinsäure* und *Carbamazepin* teratogene Effekte, wie *Fehlbildungen am Herzen und Skelett* [592; 593].

Für **TZA** wurden bisher keine Zusammenhänge zwischen einer pränatalen Gabe und Geburtsdefekten beim Kind gefunden, vereinzelt jedoch kurzzeitig nach der Geburt bestehende Verhaltenssymptome wie Unruhe, Hypererregbarkeit und Probleme beim Stillen [594; 595]. Beim Einsatz von *tri-* und *tetrazyklischen Substanzen* ist jedoch deren anticholinerge und hypotensive Nebenwirkung relevant. Auch für **SSRI** werden im Allgemeinen keine teratogenen Wirkungen gefunden [596-599]. Allerdings zeigen zwei Studien nach einer Gabe von *Paroxetin* im ersten Trimester der Schwangerschaft einerseits überzufällig häufig kardiovaskuläre [597] bzw. rechtsventrikuläre Defekte [598]. Demgegenüber fand eine weitere Studie [600] diese Zusammenhänge bei Gabe von *Paroxetin* nicht. Die Gabe von **SSRI** im dritten Trimester scheint zudem mit einem dreifach erhöhten Risiko für neonatale Verhaltenssyndrome wie Atemnot, Irritabilität und Problemen bei der Nahrungsaufnahme verbunden zu sein, wobei diese im Allgemeinen mäßig ausgeprägt und selbstlimitierend sind und vor allem mit *Paroxetin* assoziiert scheinen [601; 602]. Auf beschränkter Studienbasis gibt es für *Mirtazapin*, *Bupropion* und *Venlafaxin* keine Hinweise auf teratogene Wirkung, während *Duloxetin* bislang kaum untersucht ist [603]. Die Geburt bei antidepressiv medizierten Frauen sollte möglichst in einer Geburtsklinik mit angeschlossener Neonatologie stattfinden, so dass beim Auftreten von Absetzeffekten und Nebenwirkungen der Medikation beim Kind jederzeit eine intensive Überwachung möglich ist.

Unter einer guten Nutzen-Risiko-Abwägung ist Stillen grundsätzlich mit einer antidepressiven Medikation vereinbar. In der Stillzeit erscheinen die zuvor genannten *trizyklischen Antidepressiva* und von den **SSRI** *Sertralin* und *Paroxetin* nur in geringer Konzentration in der Milch, während *Citalopram* und *Fluoxetin* im Plasma des Kindes nachweisbar sind [604]. Plasmaserumspiegel sind vor allem auch für *Lithium* nachweisbar [605]. Doxepin ist nach Fallberichten mit einer Atemdepression des Säuglings

assoziiert gewesen [606]. Im Zweifelsfall ist ein embryonaltoxikologisches Informationszentrum zu Rate zu ziehen [607].

Schließlich könnte bei Patientinnen, die bislang unbehandelt sind oder pharmakotherapeutisch behandelt wurden, alternativ auch der **ergänzende Beginn einer Psychotherapie** oder der **Verfahrenswechsel zur Psychotherapie** (vgl. Kapitel H 3.4 „Psychotherapie“) erwogen werden.

H 3.3.10.4 Depression in der Perimenopause

Affektive Störungen werden bei **Frauen im mittleren Lebensalter** oft den hormonellen Veränderungen der Perimenopause zugeschrieben. Eine Fülle von Untersuchungen zeigt jedoch, dass auch in diesem Lebensabschnitt **vorwiegend psychosoziale Faktoren mit dem Auftreten affektiver Störungen** assoziiert sind. Dies und auch das Fehlen aussagekräftiger und methodisch guter Studien erlauben derzeit **keine Empfehlung von Hormontherapien bzw. so genannter Hormonersatztherapien** zur Depressionsbehandlung [608-610].

H 3.3.10.5 Wahnhafte Depression

Schwere depressive Störungen können von psychotischen Symptomen, wie Wahnideen und/oder Halluzinationen begleitet sein. Die Wahninhalte sind typischerweise von der depressiven Stimmung bestimmt und drehen sich häufig um Themen, wie Versündigung, Verarmung, Krankheit oder Schuld (siehe Kapitel H 2 „Diagnostik“). Bei *wahnhaften Depressionen* wird oft die **Kombination von Antidepressiva mit einem Antipsychotikum** angewandt [19; 487]. Diese Empfehlung ist auf die allgemeinen klinischen Erfahrungen und weniger auf stringente klinische Studien begründet. Bei Patienten mit wahnhafter Depression ist eine fachpsychiatrische Mitbetreuung notwendig.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-37 Bei Patienten mit psychotischer Depression sollte die Kombination des Antidepressivums mit Antipsychotika erwogen werden, wobei die optimale Dosierung und Anwendungsdauer dieser Medikamente unbekannt sind.	B

H 3.4 Psychotherapie

H 3.4.1 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) [611]. Diese liegt auch der *Definition des Wissenschaftlichen Beirates Psychotherapie* (nach § 11 des Psychotherapeutengesetzes) zugrunde:

Psychotherapie ist die Behandlung von Individuen auf der Basis einer Einwirkung mit über-wiegend psychischen 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 Methoden 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 Fonagy (1996) [42] die Evidenz für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen bei den bedeutsamsten psychischen Störungen, einschließlich depressiver Störungen, zusammen (vgl. Hinweise zu methodenkritischen Aspekten in Kapitel IV. 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 nichtpsychotischen und nichtsuizidalen Patienten durchgeführt ([45; 612; 613].

H 3.4.1.1 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. [614]). 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 [615-617].

Der zentrale Befund eines **systematischen Reviews** der Health Technology Assessment Group [618] 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 [619]).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-38 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. [620; 621]), werden noch weitere Faktoren empirisch gestützt, die die Wirksamkeit und Wirkung psychotherapeutischer Interventionen erklären [52; 54; 620; 622-627]:

- **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 problemspezifischen 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).

H 3.4.1.2 Weitere Einflussfaktoren in der Psychotherapie

Studien belegen, dass manche depressive Patienten innerhalb einer Therapie rascher Fortschritte machen als andere [42; 628]. 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 [629]. Andere Studien zeigten, dass Patienten, die *perfektionistisch* denken [630] oder *feindselig dominant* [631] oder in hohem Maße *selbstkritisch* sind [632], von Psychotherapien mit studienbedingt begrenzter Dauer weniger gut profitieren.

Ohne ein spezifisches therapeutisches Eingehen auf diese (teils komorbiden) 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 [224; 620; 633-635]. 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 [636].

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 [19].

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 [637], 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.

H 3.4.2 Ziele und Vorgehen psychotherapeutischer Ansätze

H 3.4.2.1 Grundlagen

In der ambulanten Behandlung ist innerhalb des Gesamtbehandlungsplanes das psychiatrisch-psychotherapeutische Gesprächsangebot 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 Behandlers. 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 Suizidimpulsen, Erarbeitung eines Krisenmanagements.

H 3.4.2.2 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 H 3.4.2.3 „Kognitive Verhaltenstherapie“) und **tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie**; Kapitel H 3.4.2.4 „Psychodynamische/analytische begründbare Psychotherapie“) zur Verfügung. Andere Verfahren, wie die **Interpersonelle Psychotherapie (IT)** (Kapitel H 3.4.2.5 „Interpersonelle Psychotherapie“) oder die **Gesprächspsychotherapie (GPT)** (Kapitel H 3.4.2.6 „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: *psychodynamische, modifiziert analytische, verhaltenstherapeutische, gesprächstherapeutische und systemische (familien-) therapeutische Verfahren sowie die Interpersonelle Psychotherapie*. Diese werden durch weitere psychotherapeutisch mitgeprägte Behandlungsverfahren, wie z. B. *Psychoedukation, Angehörigengruppen, Musik-, Kunst- und Gestalttherapie oder Entspannungstechniken und körper- und bewegungsbezogene Therapien* ergänzt.

H 3.4.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Unter **Kognitiver Verhaltenstherapie** werden verschiedene *kognitive und behaviorale Therapieansätze* zusammengefasst, die insbesondere auf die Entwicklungsarbeiten der Arbeitsgruppen um Beck ([638]; siehe [639], für eine aktuelle Darstellung) und Lewinsohn [640] 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* [176] und der *Theorie der gelernten Hilflosigkeit* [164]. 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 [17].

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 [90; 155; 638; 641].

Die **Kognitive Therapie** wurde nach Darstellung von De Jong-Meyer et al. (2007) [17] von Beck spezifisch für die Behandlung von depressiven Erkrankungen entwickelt [638]. 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 [642]. 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 [155].

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 [641; 643].

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 (2000, 2003, 2006) [644-646] 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 *sozialinterpersonelle 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.

H 3.4.2.4 Psychodynamische/analytisch begründete Psychotherapie

Aus **psychoanalytisch-psychodynamischer Sicht** werden Depressionen oft durch Verlust- bzw. Kränkungserlebnisse ausgelöst, die wegen einer konflikthafter 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**, international auch als **psychodynamische Psychotherapie** bezeichnet, 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 [647]. Im deutschsprachigen Raum wird diese Psychotherapieform im Rahmen der Richtlinienpsychotherapie in der Regel einmal in der Woche im Sitzen (Einzel- oder Gruppentherapie) und über maximal 100 Stunden durchgeführt.

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.

H 3.4.2.5 Interpersonelle Psychotherapie

Die **Interpersonelle Psychotherapie (IPT)** ist eine spezifisch für depressive Erkrankungen entwickelte *Kurzzeittherapiemethode* mit 12-20 wöchentlichen Einzelsitzungen [647], 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. Die wichtigsten Inhalte dieser drei Therapiephasen sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst:

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. Sitzung) 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. [648; 649]).

H 3.4.2.6 Gesprächspsychotherapie

Die Entwicklung der **Gesprächspsychotherapie** (GPT) ist eng mit der Person von Carl Rogers verknüpft, der als Hauptvertreter der *humanistischen Psychologie* gilt. Er nahm an, dass eine Person, die psychotherapeutische Hilfe sucht, die Fähigkeit zur Selbstheilung, zur Problemlösung und zum persönlichen Wachstum besitzt, wenn es dem Therapeuten gelingt, die notwendigen Voraussetzungen durch die Verwirklichung bestimmter Einstellungen und Verhaltensweisen zu schaffen. Die Basisvariablen sind ein Ergebnis der Forschung zur GPT: Wenn ein Therapeut versteht, was zum Zeitpunkt der Therapie in einem Patienten vorgeht (*Empathie*) und wenn er in der Lage ist, ihm das Verstandene in aufrichtiger Weise (*Kongruenz*) und Zugewandtheit (*nicht an Bedingungen geknüpfte Wertschätzung*) mitzuteilen, so wird dieser eine konstruktive Persönlichkeitsveränderung erfahren. Diese Veränderung geht vom Patienten aus und kann und soll vor Beginn der Therapie nicht inhaltlich festgelegt werden.

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 [650; 651]. 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 unmittelbar vom allgemeinen GPT-Therapiemodell und den Basisvariablen ab. Hier ist einmal die generell vom Therapeuten geforderte bejahende, 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 einen verstehenden Nachvollzug und die (partielle) Perspektivübernahme seitens des Therapeuten (Alter-Ego-Position) weist diesem konsequent die Rolle eines *inneren Begleiters des Klienten* zu, eine Funktion, die für Depressive mit ihrem starken Bedürfnis nach stützender Nähe und Anerkennung besonders wichtig und heilsam ist. Durch die mit diesem Einfühlen verbundenen therapeutischen Verstehensangebote wird die Neigung und die Fähigkeit des Patienten zur Selbstexploration, d. h. zu einer vertieften Selbstwahrnehmung und Selbsterfahrung, so angeregt, dass die Anerkennung eigener Gefühle und Bedürfnisse ermöglicht, die Überhöhung des Selbstideals zurückgenommen und unangemessene Beziehungserwartungen korrigiert werden können.

Greenberg et al. (1993) 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 psychotherapeutischen Sitzungen kommen Veränderungen in Gang, die ihrerseits Veränderungen der depressionstypischen Prozesse ermöglichen. Die Veränderungen auf der Symptomebene bilden den letzten Schritt der Veränderung [652-654]. Die Therapiedauer umfasst in den Studien rund 15-20 Sitzungen [653; 655].

H 3.4.2.7 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 [17]. Allerdings gilt dies nicht für den Bereich der analytischen Gruppenpsychotherapie. Hier ist die Behandlung depressiver Patienten in monosymptomatischen Gruppen nicht üblich. Im deutschen Sprachraum sind

verschiedene Manuale mit kognitiv-verhaltenstherapeutischen, strukturierten Programmen über acht- bis 16 doppelstündige Sitzungen für unterschiedliche Zielgruppen veröffentlicht worden [656-660].

Zur **Wirksamkeit der Gruppentherapie** bei Depression liegen auf Basis der Darstellung von De Jong-Meyer et al. (2007) mehrere systematische Reviews und Metaanalysen vor (z. B. [63; 661-664]). 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. (2001) [662] 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 [665].

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* [666], bei *älteren depressiven Patienten* ([667; 668]: signifikant stärkere Effekte auf Depressivität gegenüber einer Wartegruppe) und zur *Rückfallprophylaxe* ([669]: deutlich geringere Rückfallraten gegenüber TAU mit medikamentöser Behandlung nach individuellem Bedarf) untersucht.

Die **IPT** wurde bislang kaum als Gruppenprogramm in der Behandlung depressiver Störungen untersucht. Eine randomisiert kontrollierte Studie von Bolton et al. (2003) [670] 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 [671].

H 3.4.2.8 Paartherapie

Zwischen Partnerkonflikten und Depression besteht eine hohe Konkordanz [672; 673]. 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. (2007) [17] 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 [674], [17; 675]. Beach et al. (1990) [674] untersuchten in einem RCT die Wirksamkeit einer verhaltenstherapeutischen Ehe-therapie im Vergleich zu einer Einzel-KVT und einer Wartelistenkontrolle, wobei die Aufnahmekriterien darin bestanden, dass beide Partner die Ehe als unbefriedigend einschätzten und die Ehefrau die Kriterien für eine depressive Störung oder eine Dysthymie erfüllte. Nach der Therapie (15 Stunden) und bei der Ein-Jahres-Katamnese zeigte sich bei den behandelten Patientinnen eine deutliche Reduzierung der depressiven Symptomatik im Vergleich zu den Patientinnen in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Ehequalität erwies sich allerdings nur die Ehe-therapie als effektiv; Einzel-KVT und Wartelistenbedingung blieben hierbei ohne Effekt.

Auch die IPT wurde für die Behandlung von Paaren adaptiert, wobei der Unterschied zur interpersonellen Einzeltherapie darin besteht, dass es in der mittleren Therapiephase um die Reflexion und gegebenenfalls um die Neuorientierung in den Partnerrollen geht. Thematisiert werden dabei die Aspekte Kommunikation, Interaktion, Intimität, Abgrenzung, Führungsansprüche sowie gemeinsame und individuelle Ziele [17]. Ein Vergleich der IPT mit oder ohne Einbeziehung des Partners belegte eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Reduktion zentraler Depressivitätsindikatoren [676]. Die partnerschaftliche Zufriedenheit nahm jedoch bei Einbeziehung des Partners stärker zu.

Leff et al. (2000) [677] untersuchten die Wirksamkeit einer systemischen Paartherapie im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung (initial Desipramin, bei fehlendem Ansprechen oder Intoleranz gegenüber den Nebenwirkungen Switching entweder auf Fluvoxamin oder Trazodon). Hierbei zeigte sich eine höhere Effektivität der Paartherapie bei der Reduzierung der Depressivität im BDI bei vergleichbaren Kosten, wobei unter Pharmakotherapie der Dropout signifikant höher lag (56,8 % gegenüber 15,0 %).

H 3.4.3 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 Wirklatenz einer alleinigen Psychotherapie gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie oder einer Kombinationsbehandlung aus Pharmako- und Psychotherapie erhöht sein kann (vgl. [466]). 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 Responses von Pharmako- und Psychotherapie jedoch gleich und Placebo signifikant überlegen [678].

Allerdings zeigen einige Studien unabhängig vom Schweregrad der depressiven Episode bereits innerhalb der ersten vier- bis fünf Wochen einer kognitivbehavioralen Psychotherapie [679-681] eine signifikante Response. Hardy et al. (2005) [679] 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. (1996) [193; 473] 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 Longmore und Worell (2007) [680] kommt zum Schluss, dass 60-70 % der Therapieerfolge bei einer KVT innerhalb der ersten vier Wochen Therapie erzielt wird. In der Studie von Keller et al. (2000) [467] 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 Wirklatenz von der Chronizität abhängt.

H 3.4.3.1 Kognitive Verhaltenstherapie

Die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ist das **am häufigsten ambulant untersuchte Psychotherapieverfahren**. Bis 1998 lagen bereits mehr als 80 kontrollierte Studien an überwiegend ambulant behandelten depressiven Patienten vor [45; 682], 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 [683]).

Es gibt eine Reihe qualitätsgeprüfter **Metaanalysen**, die die Wirksamkeit der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) in der Akutbehandlung von unipolaren depressiven Episoden bestätigen. Gloaguen et al. (1998) 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 im BDI von 19-29 definiert. Dabei erwies sich die Kognitive Therapie einer Warteliste, einer Antidepressivatherapie und diversen anderen Therapien (psychodynamische Therapie, Interpersonelle Therapie, non-direkte Therapie, supportive Therapie, Entspannungsverfahren und Bibliotherapie) als signifikant überlegen, was die Symptomverbesserung zum Therapieende nach durchschnittlich 16 Wochen angeht. Gloaguen et al. (1998) errechneten außerdem, dass nach Akuttherapie mit Antidepressiva 60 % der Patienten innerhalb eines Jahres einen Rückfall erlitten, nach KVT durchschnittlich nur 29 % [45].

Diese Ergebnisse decken sich mit den Befunden einer **früheren Metaanalyse** von Dobson (1989) [684] 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. (1995) [685] haben die von Dobson inkludierten sowie 37 weitere Studien in ihre Metaanalyse integriert und die Befunde repliziert.

Balslev-Jorgensen, Dam & Bolwig (1998) [686] kommen in ihrem **narrativen Review** unter Berücksichtigung von 58 Studien ebenfalls zum Schluss, dass die kognitive Verhaltenstherapie (und die Interpersonelle Psychotherapie) in der Akut- und Erhaltungstherapie *leicht- bis mittelgradiger depressiver Störungen* im ambulanten Setting bei der Symptomreduktion effektiv sind und einer Antidepressivatherapie gegenüber gleichwertig oder sogar überlegen sind.

DeRubeis et al. (1999) [612] 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 Depressionsinventar 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; die Effektstärken fielen dennoch tendenziell positiver zugunsten der KVT aus.

In einer neueren **randomisiert kontrollierten Studie** an 240 Patienten mit *mittelschwerer- bis schwerer Depression* (HDRS ≥ 20 in der 17-Item-Variante) fanden DeRubeis et al. (2005) [687] nach 16-wöchiger ambulanter Behandlung mit KVT oder achtwöchiger Behandlung mit Paroxetin hinsichtlich Response und Remission keine signifikanten Unterschiede zwischen den Monotherapien nach acht Wochen und zum Behandlungsende. Die Wahrscheinlichkeit der Response oder einer Remission bei den schwerer Erkrankten nach einer Behandlung mit KVT hängt dieser Studie zufolge jedoch von der Erfahrung des Therapeuten ab. So war der Erfolg bei Therapeuten, die zwischen sieben und 21 Berufsjahren aufwiesen, höher als bei Therapeuten, die über erst zweijährige Therapieerfahrung verfügten.

In der NIMH-Studie [688] schien jedoch die IPT einer KVT bei den schwerer depressiven Patienten überlegen [689]. In einer Reanalyse der Daten zeigten Hollon und Shelton (2001) [690] jedoch, dass der Erfolg der KVT mit dem Grad der Erfahrung der in der NIMH-Studie eingesetzten Therapeuten variierte und in jenen Zentren, in denen erfahrene Therapeuten eingesetzt wurden, auch der Erfolg der KVT deutlich höher war (vgl. [691; 692]). In einer neueren Studie [693] wurde die Wirksamkeit von IPT und KVT auch bei schwer depressiven Patienten (Kriterium: MADRS-Score > 30) verglichen. Während IPT und KVT sich in der Wirksamkeit über alle Patienten ($n = 177$) hinweg nicht unterschieden, war die KVT bei den schwerer Depressiven hinsichtlich der Response (IPT: 20 %; KVT: 57 %) überlegen. Diese Responserate der KVT entsprach exakt der bei leichter und mittelgradiger Depression.

Thase et al. (1997) [466] fanden in ihrer **Metaanalyse**, dass eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie (KVT oder IPT) bei höherem Schweregrad der Depression (HDRS > 19) der jeweiligen Monotherapie überlegen war, gegenüber alleiniger Psychotherapie sogar signifikant, was die Remissionshäufigkeit und die Wirklatenz angeht.

H 3.4.3.2 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 [694] und zur vergleichenden Wirksamkeit von ambulanten fokalen, kurzzeitigen, psychodynamischen Psychotherapien bei *leichten- bis mittelgradigen Depressionen* [695] 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 subsummieren sowohl Crits-Christoph (1992) [694] als auch Leichsenring (2001) [695] Studien zur IPT unter die psychodynamische Psychotherapie.

Eine aktuelle Metaanalyse von Leichsenring, Rabung und Leibing (2004) [696] 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 ([697]: *ältere Klienten*; [698]: *Frauen mit postpartaler Depression*). Die dabei ermittelten Effekte auf Depressivität im Prä-Post-Vergleich waren signifikant. Eine weitere Metaanalyse von Leichsenring [699] 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.

Ein aktueller **systematischer Review** von Abbass et al. (2006) [700] beschäftigt sich gleichfalls mit der Wirksamkeit psychodynamischer Kurzzeittherapien in der Behandlung *verschiedener psychischer Störungen* (nicht speziell Depression) und fand gegenüber einer Warteliste bzw. einem „treatment as usual“ moderate Effektstärken in Bezug auf Depressivität. Neben der Studie von de Jonghe et al. (2004) [471] zur Wirksamkeit alleiniger ambulanter STPP („short-time psychodynamic psychotherapy“) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie schlossen Abbass et al. jedoch lediglich zwei weitere Arbeiten ein, die von Cooper et al. (2003) [698] zur postpartalen Depression und die von Guthrie et al. (2001) [701] zu Patienten nach Suizidversuch.

In einer **randomisiert kontrollierten Studie** von Shapiro et al. (1994) [702] wurden 117 Patienten mit *leichter- bis mittelgradiger Depression* acht oder 16 Sitzungen mit einer manualisierten psychodynamisch-interpersonell orientierten Kurzzeittherapie bzw. mit Kognitiver Verhaltenstherapie behandelt. Die psychodynamische Kurzzeittherapie führte zu ähnlicher Symptomreduktion wie die KVT, schnitt jedoch bezüglich selbst beurteilter Depressivität tendenziell mit geringerer Abnahme des BDI-Scores ab.

De Jonghe et al. (2001, 2004) [471; 703] untersuchten in **randomisiert kontrollierten Studien** die Wirksamkeit einer alleinigen ambulanten supportiven psychodynamischen Kurzzeittherapie (Short Psychodynamic Supportive Psychotherapy, SPSP) bzw. einer Pharmakomonotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Antidepressiva, wobei in der ersten Studie (2001, n = 201 mit *leichter- bis mittelschwerer Depression*), in der die Effekte einer alleinigen Pharmakotherapie geprüft wurden, zunächst *Fluoxetin*, dann, bei Non-Response bzw. Intoleranz der Nebenwirkungen, das *Trizyklikum Amitriptylin* und schließlich der *MAO-Hemmer Moclobemid* gegeben wurde. Hierbei zeigte sich, dass die Kombinationsbehandlung über 24 Wochen signifikant rascher zu einer Remission führte (nach 24 Wochen: 59,2 % remittierte Patienten in der Kombinationsbedingung gegenüber 40,7 % in der Pharmakomonotherapie) und weniger Dropouts aufwies (nach 24 Wochen: 40 % der Patienten in der Pharmakomonotherapiebedingung brechen die Medikamenteneinnahme ab gegenüber 22 % in der Kombinationsbedingung).

In der Nachfolgestudie [471], in der nach Blockrandomisierung (nach Alter und Geschlecht) über 24 Wochen eine alleinige Psychotherapie gegen die Kombinationsbehandlung getestet wurde (n = 191 ambulante Patienten mit *leichter- bis mittelschwerer depressiver Episode*), wurde *Venlafaxin*, bei Intoleranz bzw. Ineffektivität zunächst *Fluoxetin* bzw. *Fluvoxamin*, dann *Nortriptylin* und schließlich, im Fall der Wirkungslosigkeit von Nortriptylin, *Lithium* zur Augmentation appliziert. Hierbei fanden sich insgesamt ähnliche Symptomreduktionen (gemessen mit der Hamilton Rating Scale for Depression und dem Schwereindex des Clinical Global Impression) für Monotherapie mit STPP und einer Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva. Bei der mit der Depressivitätssubskala der SCL 90-R gemessenen Symptombelastung und im Verbesserungsindex des Clinical Global Impression war die Kombinationsbehandlung effektiver. In der Kombinationsbehandlung war indes der Dropout signifikant höher.

Auch die **randomisiert kontrollierte Studie** von Burnand et al. (2002) [469] zeigte eine Überlegenheit einer kombinierten Behandlung mit STPP und Antidepressiva gegenüber einer Pharmakomonotherapie hinsichtlich Symptombesserung, Remissionsraten und psychosozialer Anpassung; in dieser Studie führte die Kombinationstherapie auch zu signifikant weniger krankheitsbedingten Fehltagen.

H 3.4.3.3 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. 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 [704-712].

H 3.4.3.4 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 noch nicht zu den von den Krankenkassen erstatteten Richtlinienverfahren. Der Ansatz wird jedoch in internationalen Leitlinien empfohlen (z. B. [20; 21]).

Eine qualitätsgeprüfte **Metaanalyse** von Feijo de Mello et al. (2004) [713] 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 in der Akutbehandlung, gemessen an der zum Behandlungsende erzielten Symptomreduktion, sogar überlegen zu sein, was sich jedoch bei Betrachtung der Remissionsraten nicht mehr zeigte.

Balslev-Jorgensen et al. (1998) [686] 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.

Ergänzende Befunde zur Wirksamkeit der IPT liefern zahlreiche **randomisiert kontrollierte Studien**. In der NIMH-Studie ([688]; n = 250) war die IPT der KVT in der Gesamteffektivität in der ambulanten Akutbehandlung von Patienten mit vorwiegend *leichter- bis mittelschwerer depressiver Episode* vergleichbar. In einer Reanalyse dieser Daten [689] gab es auch Hinweise, dass schwerer erkrankte Patienten allerdings auch stärker von einer Kombination aus Imipramin und Clinical Management profitierten, während IPT und KVT als alleinige Behandlungsverfahren gegenüber einer Placebobedingung besser abschnitten. In der Studie von Weissman et al. (1979) [714] wurden IPT alleine, Amitriptylin alleine, eine Kombination aus beidem sowie einer nichtstandardisierten Behandlung (Pharmakotherapie und Clinical Management), die die Patienten auf Wunsch erhielten, nach einem Behandlungszeitraum von 16 Wochen miteinander verglichen (n = 81). Zwischen der alleinigen IPT und der alleinigen Pharmakotherapiebedingung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede; im Ein-Jahres-Follow-up allerdings zeigten die Patienten, die IPT alleine oder in Kombination mit Amitriptylin erhalten hatten, ein signifikant höheres soziales Funktionsniveau.

Auch in einer randomisiert kontrollierten Studie an 276 *depressiven Patienten aus der Allgemeinarztpraxis* erwies sich die IPT kurz- und langfristig als ebenso wirksam wie eine medikamentöse Behandlung mit Nortriptylin und als der üblichen ärztlichen Betreuung überlegen [715].

H 3.4.3.5 Gesprächspsychotherapie

Metaanalysen zum Störungsbild Depression **liegen bislang nicht vor**. Jedoch wurde von Elliott et al (2004) [41] 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 **prozessexperienzielle GPT** stellt Elliott fest, dass die Therapie nach den Kriterien von Chambless und Hollon (1998) [716] „specific and efficacious“ ist [41].

Gestützt werden diese Ergebnisse auch von einer umfangreichen, **kontrollierten Studie** [717], 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 zeigte 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 [718] beobachteten Meyer et al. (1988) [719] gleich starke Verbesserungen bei Patienten, die sich GPT, und solchen, die sich einer analytischen Fokalthherapie unterzogen hatten.

In einer Vergleichsstudie von Teusch et al. (2003) [720] 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 [721], 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.

In einer **naturalistischen Studie** [722], in die unselektiert 202 Patienten (davon 29 mit *depressiver Episode*, 22 mit *depressiver Dysthymie* sowie 63 mit *Angst und Depression gemischt*, häufige Komorbiditäten mit Persönlichkeitsstörungen oder Abhängigkeitserkrankungen) aufgenommen worden waren, zeigten sich in einer post-hoc-Analyse für die Patienten mit depressiver Störung erhebliche Verbesserungen im Prä-Post-Vergleich. Auch hier kam es im Katamnesezeitraum über die Stabilisierung der Behandlungserfolge hinaus zu einer weiteren statistisch signifikanten Nachbesserung.

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 (1998) [655] 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. (2003) [653] 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 [654; 723; 724].

H 3.4.3.6 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 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 H 3.1.2 „Behandlungsphasen und phasenspezifische Behandlungsziele“) und über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden (vgl. Algorithmus 3: Therapie depressiver Störungen“).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungsgrad
3-39 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. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden.	0
3-40 Zur Behandlung akuter leichter- bis mittelschwerer depressiver Episoden soll eine Psychotherapie angeboten werden.	A
3-41 Bei akuten schweren Depressionen soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden.	A
3-42 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.	A
3-43 Depressive Patienten mit psychotischen Merkmalen sollten in jedem Falle eine medikamentöse Therapie erhalten.	Statement

Tabelle 18: Psychotherapie als Akuttherapie bei leichter- bis mittelschwerer Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	KVT > AD, andere Therapieverfahren [45; 684; 685] KVT = AD [725]
	Review	KVT ≥ AD [686]
	RCTs ^a	KVT ≥ AD [193; 194; 473; 688; 725-729]
Interpersonelle Psychotherapie	Metaanalyse	IPT > AD [713] IPT > KVT [713]
	Review	IPT = AD, KVT [686]
	RCTs ^a	IPT = KVT [688] IPT + AD > AD + CM [714] IPT = AD [714; 715] IPT > TAU [715]
Psychodynamische Kurzzeittherapie	Metaanalysen	STPP > TAU (verschiedene Störungen) [696; 699] ^b
	RCTs	STPP = KVT [702] SPSP + AD > AD [471; 703] STPP + AD = STPP [469]

	Studientyp	Ergebnisse
Analytische Langzeitpsychotherapie	Zur analytischen Langzeitpsychotherapie liegen naturalistische Studien vor^c	
Gesprächspsychotherapie	RCTs	GPT = KVT [653; 717; 730] GPT > TAU [717]

a: Diese RCTs wurden lediglich zur Differenzierung der Ergebnisse aus Metaanalysen und Reviews aufgenommen; sie bilden die Evidenz aus RCTs nicht vollständig ab.

b: Leichsenring et al. (2004) [696] umfasst nicht alleine Studien mit depressiven Patienten. Die Metaanalysen von Leichsenring (2001) [695] und Crits-Christoph (1992) [694] 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: [705]; Frankfurt-Hamburg-Studie: [704; 731]; Münchner Psychotherapie-Studie ([710; 732-737]; Heidelberg-Berlin-Studie: [707; 708]) von [709].

Tabelle 19: Psychotherapie als Akuttherapie bei schwerer Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	KVT = AD [612] KVT + AD > KVT [465; 466; 687] KVT + AD > AD [465; 466]
	RCT	KVT = AD [687] (bei erfahrenen Therapeuten)
Interpersonelle Psychotherapie	Metaanalysen	IPT + AD > IPT [465; 466] IPT + AD > AD [465; 466]
	RCT	IPT < AD + CM [689] IPT > Placebo [689]

H 3.4.4 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].

H 3.4.4.1 Kognitive Verhaltenstherapie

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 [738].

Seit dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden einige **randomisiert kontrollierte Studien** zur *Psychotherapie der Dysthymie* mit KVT publiziert: Williams et al. (2000) [739] schlossen in ihre Studie 415 Patienten aus Hausarztpraxen mit *Dysthymie* (n = 211) und *leichter depressiver Episode* (n = 204) in eine elfwöchige Behandlung mit Paroxetin, der so genannten Problemlösetherapie („problem-solving treatment in primary care“) oder mit Placebo ein. Zum Behandlungsende zeigte sich eine signifikant stärkere Effektivität von Paroxetin gegenüber Placebo bei der Symptomreduktion (HDRS). Problemlösetherapie und Placebo waren etwa gleich effektiv, wobei die mit Psychotherapie behandelten Patienten eine signifikant raschere Symptomverbesserung in den letzten Behandlungswochen erfuhren. Unter den dysthymen Patienten verbesserte die Paroxetintherapie, anders als die Problemlösetherapie, signifikant die auf psychische Gesundheit bezogene Lebensqualität, vor allem aber bei jenen Patienten, die hierbei bereits höhere Ausgangswerte hatten.

Barrett et al. (2001) [740] behandelten in einer **randomisiert kontrollierten Studie** 241 *dysthyme* (52,7 %) und *leichtgradig depressive* (47,3 %) Patienten, ebenfalls aus Hausarztpraxen, über 11 Wochen hinweg mit Paroxetin, Problemlösetraining (nur 6 Sitzungen) oder Placebo mit Clinical

Management. Die Remissionsraten bei den dysthymen Patienten für Medikation (80 %) und Problemlösetherapie (57 %) waren signifikant höher als unter Placebo (44 %), wobei die drei Interventionen bei leichtgradiger Symptomatik etwa gleich effektiv waren. Die psychotherapeutische Behandlung war mit sechs Sitzungen allerdings sehr kurz.

Ravindran et al. (1999) [741] randomisierten 97 Patienten mit *Dysthymie* in einen von vier Behandlungsarmen: Sertralin alleine, Sertralin und zwölf Sitzungen (Gruppen-)KVT, Placebo sowie Placebo und KVT. Hierbei fanden sich nach zwölf Wochen Responseraten von 71 % für Sertralin und KVT, von 55 % für Sertralin allein, 33 % für Placebo und KVT sowie 33 % für alleiniges Placebo. KVT war demnach nicht effektiver als Placebo, obwohl die Kombinationstherapie aus KVT und Sertralin eine tendenzielle, wenn auch nicht signifikante Steigerung des Behandlungseffekts gegenüber Sertralin alleine aufwies. Die allein mit KVT behandelten Patienten zeigten ähnlich verbesserte individuelle Copingstrategien sowie vergleichbar geringere kognitive Verzerrungen wie die allein mit Sertralin behandelten Patienten. Für die Kombinationsbehandlung ergaben sich hinsichtlich der Bewältigung und der kognitiven Verzerrungen jedoch zusätzliche Effekte.

Dunner et al. (1996) [742] wiesen zufällig 31 Patienten mit *Dysthymie* entweder einer Pharmakotherapie mit Fluoxetin oder einer kognitiven Psychotherapie zu. Zum Behandlungsende nach 16 Wochen gab es zwischen den beiden Bedingungen keine statistisch signifikanten Unterschiede im BDI und in der HRSD. Die Dropout-Rate war in der Pharmakotherapiebedingung mit 33 % (gegenüber 9 % bei KVT) jedoch signifikant höher.

Hellerstein et al. (2001) [743] randomisierten 40 *dysthyme Patienten*, die auf eine achtwöchige, initiale Behandlung mit Fluoxetin partiell respondiert hatten, auf eine Weiterbehandlung mit Fluoxetin oder eine Kombination mit kognitiver Gruppentherapie, die stark interpersonelle Aspekte betonte. Die Kombinationsbehandlung bewirkte zum Behandlungsende eine höhere Response, bessere interpersonelle und psychosoziale Anpassung sowie geringere Depressivität in der HRSD, jedoch nicht im BDI.

In der Reanalyse-Studie von Miller, Norman und Keithner (1999) [744] wurden 26 stationäre Patienten mit *Double Depression* auf Pharmakotherapie mit Amitriptylin bzw. Desipramin bzw. eine Kombinationstherapie mit KVT randomisiert und 20 Wochen lang behandelt. Die Patienten, die kombiniert behandelt wurden, zeigten zum Behandlungsende signifikant niedrigere Schweregrade an Depressivität im BDI und der HRSD und ein signifikant höheres soziales Funktionsniveau. Zum Follow-up nach sechs bzw. zwölf Monaten bestanden diese Unterschiede jedoch nicht mehr. Lediglich 38 % der Patienten blieben insgesamt symptomfrei, während 40 % unter jenen Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, einen Rückfall erlitten. Kritisch ist bei der Interpretation die insgesamt geringe Stichprobengröße zu berücksichtigen.

Das **Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)** ist das bislang einzige psychotherapeutische Verfahren, das spezifisch zur Behandlung *chronischer Depressionen* entwickelt wurde. Bislang liegen allerdings erst wenige Studien dazu vor, was die Validität und Generalisierbarkeit der Aussagen einschränkt; Replikationen bleiben abzuwarten. Eine Verbreitung des Verfahrens im klinischen Bereich in Deutschland hat begonnen.

In der **randomisiert kontrollierten Multicenter-Studie** von Keller et al. (2000) [467], die insgesamt 681 Patienten eingeschlossen hatte, wurden die Patienten mit einem *chronischen Verlauf der Depression* (35,1 % mit *chronischer depressiver Episode*, 42,3 % mit *Double Depression*, 22,6 % mit *inkompletter Remission bei rezidivierender Depression*) mit dem CBASP [646] und/oder mit Nefazodon¹⁴ behandelt. Ein zentraler Befund hierbei ist, dass Patienten mit chronischer Depression stärker von der Kombinationsbehandlung als von einem der beiden Verfahren alleine profitierten. Beide Monotherapien waren hinsichtlich der Symptomreduktion in der HRSD am Ende der Akutbehandlungsphase gleich effektiv (Response jeweils 48 %), während die Kombination beider Verfahren einen klinisch bedeutsamen additiven Effekt (73 % Response) erbrachte. Die Remissionsraten lagen für CBASP bei 33 %, für Nefazodon bei 29 % und für die Kombinationstherapie bei 48 %. Während die Response unter Nefazodon schneller einsetzte als unter CBASP, erzielte die Psychotherapie in späteren Behandlungsphasen ähnliche Effekte, was die

¹⁴ In Deutschland vom Markt genommen.

Verringerung der Symptomatik in der HRSD angeht. Die schnellste und nachhaltigste Response und die höchsten Remissionsraten wurden mit der Kombinationsbehandlung erzielt.

Nemeroff et al. (2003) [745] konnten in einer Sekundäranalyse dieser Daten auch eine signifikante Überlegenheit der Effektivität von CBASP bei *Patienten mit einer frühen Traumaerfahrung* (Missbrauch, früher Elternverlust oder familiäre Vernachlässigung) gegenüber der alleinigen Pharmakotherapie mit Nefazodon nachweisen. In dieser Gruppe war die Nefazodon-Behandlung hinsichtlich der Response sowie der Remissionen deutlich weniger wirksam, während die Kombinationsbehandlung mit Nefazodon und CBASP nicht statistisch signifikant besser als CBASP alleine abschnitt. Bei Patienten ohne frühe Traumatisierung waren antidepressive Medikation und CBASP als Monotherapien dagegen vergleichbar (mit leichten, statistisch nicht signifikanten Vorteilen für Nefazodon), aber statistisch signifikant weniger wirksam als deren Kombination.

Schatzberg et al. (2005) [746] untersuchten in einem Cross-over-Design an $n = 141$ *Patienten mit chronischer Depression* aus der Studie von Keller et al. (2000) [467], die unter der Monotherapie mit Nefazodon oder CBASP nicht respondiert hatten, inwieweit der Wechsel auf das jeweils andere Verfahren wirksam ist. Nach zwölf Wochen zeigte sich in dieser Studie, dass die Umstellung von Nefazodon auf CBASP signifikant mit einer verbesserten Response verbunden war (57 %). Die Umstellung von CBASP auf Nefazodon erbrachte eine geringere Response (42 %). In den jeweiligen Stichproben der Patienten, die die Behandlung auch abgeschlossen hatten, wurde dieser Unterschied bei Response und Remission zum Therapieende jedoch nicht mehr signifikant.

H 3.4.4.2 Interpersonelle Psychotherapie

Zur Wirksamkeit der Interpersonellen Psychotherapie (IPT) bei der Behandlung der *Dysthymie* bzw. *Double Depression* liegen noch **keine Metaanalysen** vor; jedoch gibt es **randomisiert kontrollierte Studien**.

In einer großen Studie randomisierten Browne et al. (2002) [747] 707 *dysthyme* Patienten den Behandlungsgruppen Sertralin, IPT oder Kombinationstherapie aus Sertralin und IPT alleine zu; ungefähr ein Drittel der Patienten wies dabei eine *Double Depression* auf. Die Gruppen mit Sertralin bzw. einer Kombinationstherapie waren dabei einer alleinigen IPT signifikant überlegen (Responseraten: 60,2 % und 57,5 % vs. 46,6 %), wobei diese Unterschiede sich auch während der Follow-ups nach sechs, zwölf und 24 Monaten stabil zeigten. Eine Kostenanalyse belegte jedoch, dass sich die IPT-Komponente selbst trug, indem die Inanspruchnahme anderer Gesundheitsdienste und sozialer Dienste gegenüber der rein medikamentösen Therapie reduziert wurde. IPT wurde hier jedoch nicht in einer auf dysthyme Störungen angepassten Form, sondern in der auf depressive Episoden zugeschnittenen Originalversion eingesetzt, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert [748]. Zudem war die Dosis an Psychotherapie mit durchschnittlich zehn (maximal zwölf) Sitzungen gering.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Markowitz et al. (2005) [749], die 94 *dysthyme Patienten* einem 16-wöchigen Behandlungsprogramm aus entweder Sertralin, Sertralin mit für Dysthymie modifizierter IPT, IPT alleine oder einer (als Kontrollbedingung gedachten) supportiven Kurzzeittherapie zufällig zuwiesen. Die Kombinationstherapie und eine alleinige Pharmakotherapie waren gleich effektiv (Responseraten: 57 % vs. 58 %); auch IPT und die supportive Kurzzeittherapie unterschieden sich nicht (Responseraten: 35 % vs. 31 %). Die Autoren sehen die Ergebnisse jedoch angesichts der geringen Fallzahlen in den vier Gruppen und einer zu „aktiven“ Kontrollbedingung als limitiert an.

Die Studienlage und die erwähnten methodischen Schwächen der vorliegenden Arbeiten lassen momentan noch keine Aussage zu, ob eine alleinige IPT oder eine Kombination von IPT mit einem Antidepressivum bei Dysthymie als evidenzbasiertes psychotherapeutisches Verfahren empfohlen werden kann [747; 749].

H 3.4.4.3 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.

Ermutigende Ergebnisse liegen aus Studien zu spezifischen Psychotherapieverfahren (CBASP) bei chronischer Depression vor, die ebenfalls in weiteren Studien, auch mit spezifischen Subgruppen, weiter abgesichert werden müssen. Bei *Double Depression* sollte in jedem Fall eine Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden. Bei Vorliegen somatischer Symptome und von Suizidalität ist eine Behandlung mit Antidepressiva sinnvoll.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-44 Bei Dysthymie, Double Depression und chronischer Depression soll der Patient darüber informiert werden, dass eine Kombinationstherapie mit Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber einer Monotherapie wirksamer ist.	A

Tabelle 20: Psychotherapie bei Dysthymie

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Review	KVT < AD [738] KVT + AD > AD [738; 750]
	4 RCTs	KVT = Placebo [741] KVT + AD > AD [741] KVT = AD [742] KVT + AD > AD (als Weiterbehandlung nach 8 Wochen AD) [742] Problemlösetherapie > Placebo [739]
Interpersonelle Psychotherapie	2 RCTs	IPT < IPT + AD, AD [747] IPT + AD = AD [749] IPT = supportive Kurztherapie [749]

Tabelle 21: Psychotherapie bei Double Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Review	KVT < AD [738] KVT + AD > AD [738]
	1 RCT	KVT + AD > AD [744]
Interpersonelle Psychotherapie	1 RCT	IPT < IPT + AD, AD [747]

Tabelle 22: Psychotherapie bei chronischer Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	2 RCTs	CBASP + AD > CBASP, AD [467] CBASP < AD (bei Patienten ohne frühe Traumatisierung) [745] CBASP > AD (bei Patienten mit früher Traumatisierung) [745] Response nach Switching von CBASP

H 3.4.5 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 H 3.4.6 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 Indikation zur Pharmakotherapie oder zur Psychotherapie ergeben (vgl. Kapitel H 3.4.6 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) [465; 470; 473; 751-755]. 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 [194; 470; 473; 728].

Für spezifische Subgruppen liegen hingegen hinreichende Studienbelege vor, die eine Differentialindikation zur Kombinationstherapie von Antidepressiva und Psychotherapie erlauben: Für *schwere depressive Episoden* [314; 466], *chronisch depressive Patienten* [467], *rezidivierende Depressionen* [256; 468; 494] sowie *ältere (59-70 Jahre alte) depressive Patienten* [493] 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.

Interpersonelle Psychotherapie (IPT) wurde in einer **randomisiert kontrollierten Studie** bei 124 *schwer depressiven, stationären Patienten* mit ärztlichen Gesprächen (Clinical Management) verglichen, wobei beide Bedingungen mit Standardpharmakotherapie kombiniert waren. Es ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied bei der Reduktion der depressiven Symptome (HRDS) nach fünf Wochen sowie drei und zwölf Monate nach Klinikentlassung zugunsten der IPT-Gruppe. Die mit IPT behandelten Patienten zeigten auch signifikant höhere Response- und Remissionsraten sowie eine deutlich bessere soziale Leistungsfähigkeit in der allgemeinen Funktionsfähigkeit (GAF) [314; 756; 757]. Im Kontrast hierzu untersuchte eine weitere Studie mit 193 ambulanten Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Depression [758], inwieweit eine Kombinationstherapie von IPT und Nefazodon gegenüber alleiniger IPT, einer Kombination aus IPT und Placebo sowie alleiniger Pharmakotherapie mit Nefazodon hinsichtlich der Symptomreduktion überlegen war (Behandlungsdauer: 12-16 Wochen). Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit der Kombination von IPT und Verum dann, wenn die Pharmakotherapie (nachträglich und augmentierend) durch die Psychotherapie ergänzt wurde. Darüber hinaus fanden sich keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

De Jonghe et al. (2001) [703] und Burnand et al. (2002) [469] zeigten in ihren **randomisiert kontrollierten Studien** zur Wirksamkeit einer sozialen Leistungsfähigkeit in der allgemeinen Funktionsfähigkeit (GAF) dass eine kombinierte Behandlung aus STPP und Antidepressiva gegenüber einer medikamentösen Monotherapie hinsichtlich Symptomverbesserung, Remissionsraten und psychosozialer Anpassung zum Behandlungsende überlegen war. Es fanden sich auch weniger Behandlungsabbrüche [703] sowie eine geringere Anzahl krankheitsbedingter Fehltage und eine insgesamt bessere psychosoziale Anpassung [469].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-45 Bei schweren und rezidivierenden sowie chronischen Depressionen, Dysthymie und Double Depression sollte die Indikation zur Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und geeigneter Psychotherapie vorrangig vor einer alleinigen Psychotherapie oder Pharmakotherapie geprüft werden.	B
3-46 Studienergebnisse liefern Hinweise, dass die Compliance bei einer medikamentösen Therapie höher ist, wenn zugleich auch eine Psychotherapie stattfindet.	Statement

H 3.4.6 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 [759; 760].

Aus **naturalistischen Studien** an behandelten depressiven Patienten sind Rückfall- bzw. Wiedererkrankungsraten von ca. 30-40 % innerhalb eines Jahres und von ca. 40-50 % innerhalb zweier Jahre nach Remission bekannt [183; 192]. Da schon die ausschließlich in der Akutphase angewendeten Psychotherapien, insbesondere die KVT, zu günstigeren längerfristigen Effekten führen als die Pharmakotherapie, wurde in den vergangenen Jahren verstärkt deren Potenzial als Erhaltungstherapien sowie zur Rückfallprophylaxe und langfristigen Erfolgssicherung untersucht und bestätigt [17].

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 [17].

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.

H 3.4.6.1 Carry-over-Effekte von Psychotherapie

Unter Carry-over-Effekten versteht man nach Wirkungen, 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. [17; 761]. 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 [762-764].

Im Vergleich hierzu wiesen Patienten, die mit **KVT** behandelt wurden, *signifikant geringere Rückfallraten* auf. In der Studie von Simons et al. (1986) [764] 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. (1992) [762] 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** [688; 763] 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 [763]. 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, betrugen 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. [761]).

Tabelle 23: Carry-over-Effekte von Psychotherapie

	Studientyp	Ergebnisse ^a
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalysen	Rückfallhäufigkeit: KVT < AD [45; 612]
	5 RCTs	KVT < AD [683; 762; 764] KVT = IPT [688; 763] KVT/IPT < AD + CM [688; 763] KVT/IPT < Placebo + CM [688; 763]
Interpersonelle Psychotherapie	2 RCTs	IPT = KVT, AD + CM, Placebo + CM [688; 763]

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 ([708]: GSI der SCL 90-R und IIP-Score; [709]: GSI und Depressionsskala der SCL 90-R und IIP-Score).

H 3.4.6.2 Psychotherapie als alleinige Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe

Eine neue **vergleichende Metaanalyse zur Wirksamkeit der KVT** (als Akut- und/oder Erhaltungstherapie) zur Verringerung von Rückfällen und Rezidiven schloss 28 Studien (n = 1 880) ein [765]. 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 [257; 765-767].

Die weitere Darstellung einzelner Studien erfolgt in Anlehnung an de Jong-Meyer et al. (2007, S. 63-65) [17].

Jarrett et al. (2001) [768] zeigten, dass bei 156 Patienten mit *rezidivierender Depression* (mindestens zwei frühere depressive Episoden), die unter KVT mit 20 Einzelsitzungen und ohne eine Medikation remittiert waren, eine anschließende achtmonatige KVT-Erhaltungstherapie (weitere zehn Sitzungen) die Rückfallraten gegenüber Clinical Management signifikant reduzierte (10 % vs. 31 % nach acht Monaten). Über die sich anschließende 16-monatige behandlungsfreie Katamnese hielt sich dieser prophylaktische Effekt der KVT besonders bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Rückfälle: KVT 16 % vs. CM 67 %) und instabiler Symptomatik am Ende der akuten Therapiephase (Rückfälle: KVT 37 % vs. CM 62 %).

Bockting et al. (2005) [769] replizierten diese Befunde und erweiterten den KVT-Ansatz dahingehend, dass sie eine Gruppentherapie für remittierte *Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung*

anboten. Die 187 Patienten erhielten sämtlich die übliche Behandlung (naturalistische Bedingung entsprechend ärztlichen Leitlinien, was auch Medikation einschließt). Eine Hälfte wurde zusätzlich der Gruppen-KVT zufällig zugewiesen. Die KVT umfasste acht Sitzungen über 16 Wochen. Die Katamnese der Patienten lief über zwei Jahre. Insbesondere Patienten mit mehreren früheren Episoden profitierten von der KVT (46 % Rezidive in zwei Jahren) im Vergleich zu einer üblichen Behandlung (72 % Rezidive in zwei Jahren).

Blackburn und Moore (1997) [727] verglichen KVT, Antidepressiva und eine Kombination hieraus als Erhaltungstherapie bei 75 *depressiven Patienten mit mindestens einer vorherigen depressiven Episode*, die zuvor 16 Wochen behandelt worden waren. Die über 24 Monate (25 Sitzungen) beibehaltene KVT-Erhaltungstherapie führte zu vergleichbar günstigen Reduktionen der Rückfallraten (26 %) wie die medikamentöse Erhaltungstherapie (31 %). Beide Werte liegen deutlich niedriger als die zu erwartende Rückfallrate von über 40 % in einem zweijährigen Intervall.

Kühner et al. (1996) [669] untersuchten die Wirksamkeit eines KVT-Gruppenprogramms als Rückfallprophylaxe bei 44 *unipolar depressiven Patienten*, die unter stationärer Therapie remittiert waren. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit üblicher Nachsorge (TAU hier als medikamentöse Behandlung nach individuellem Bedarf), die nach Alter, Geschlecht und Restsymptomatik parallelisiert war, hatten die KVT-Patienten über die Katamnese (sechs Monate) hinaus eine deutlich niedrigere Rückfallrate (KVT: 14 % vs. TAU: 43 %). Sechs- bis 18 Monate nach Abschluss der Intervention lag die kumulierte Rückfallrate bei 30,0 % bzw. 44,9 % [770].

In den von der Arbeitsgruppe um Fava überprüften Erhaltungstherapien bei *teilremittierten Patienten* wurden die kognitiv-verhaltenstherapeutischen Behandlungselemente zunächst parallel zu medikamentöser Therapie eingeführt; die Pharmakotherapie wurde dann jedoch sukzessive ausgeschlichen. Verglichen mit Clinical Management führte die Erhaltungstherapie (zehn Sitzungen in 20 Wochen) bei Patienten mit Residualsymptomatik über die zwei- und die vierjährige Katamnese zu deutlicheren Symptomreduktionen und zu signifikant niedrigeren Rückfallraten (KVT 15 % vs. CM 35 % bzw. KVT 35 % vs. CM 70 %; [771; 772]). Erst nach sechs Jahren fand eine gewisse Annäherung der Rückfallraten statt (50 % vs. 75 %), doch hatten die KVT-Patienten in der gesamten Katamnese weniger Rückfälle erlebt [773]. In weiteren Studien verglichen Fava et al. (1998b) [774] und Fava et al. (2004) [257] eine um Elemente zur Lebensstilmodifikation erweiterte KVT mit CM und Medikation nach Bedarf bei Patienten mit *rezidivierender Depression*. Die erweiterte KVT führte bei diesen Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Residualsymptomatik und der Anzahl neuer Episoden bis zu einer Katamnese von sechs Jahren (KVT 40 %, CM 90 % Rezidive).

Teasdale et al. (2000) [775] untersuchten die Wirksamkeit einer Gruppentherapie, die die meditative Aufmerksamkeitslenkung mit KVT kombiniert (Mindfulness-Based Cognitive Therapy [MBCT]; [776]), im Hinblick auf die Rückfallverhinderung bei *rezidivierenden depressiven Episoden*. Dazu wurden 145 unter medikamentöser Therapie voll remittierte Patienten zufällig einer psychiatrisch üblichen Behandlung (TAU, im wesentlichen Medikation nach Bedarf) oder TAU plus MBCT (acht Gruppensitzungen über acht Wochen und vier weitere Sitzungen) zugewiesen und anschließend über ein Jahr nachuntersucht. Für Patienten mit mindestens drei Episoden in der Vorgeschichte reduzierte die MBCT-Intervention die Rückfallraten signifikant (37 % versus 66 %), nicht aber für Patienten mit nur zwei Episoden. Eine Replikationsstudie (n = 73) bestätigte diese Befunde zur unterschiedlichen Wirksamkeit der MBCT bei Patienten mit zwei gegenüber mehr als zwei Episoden [777]. Die Ergebnisse legen somit nahe, dass diese Intervention nur einem bestimmten Teil der depressiven Patienten hilft (in den vorliegenden Studien: Patienten mit anamnestisch häufigen Episoden und frühem Krankheitsbeginn).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-47 Zur Stabilisierung des Therapieerfolgs sowie zur Senkung des Rückfallrisikos soll im Anschluss an eine Akutbehandlung eine angemessene psychotherapeutische Nachbehandlung (Erhaltungstherapie) angeboten werden.	A

Aus der **CBASP-Studie** liegen die ersten Ergebnisse zur Effektivität dieses Verfahrens als längerfristige Erhaltungstherapie bei *chronischer Depression* vor [778]. Damit ist diese Studie die erste, die längerfristige Effekte von Psychotherapie auf die Wiedererkrankungsrate bei *remittierten*

chronisch depressiven Patienten untersuchte. 82 Patienten, die sich unter zwölfwöchiger Akutbehandlung mit CBASP klinisch deutlich verbessert hatten (50 % Symptomreduktion gegenüber Therapiebeginn und HRDS < 16) und die in einem anschließenden Nachbehandlungszeitraum (16 Wochen, CBASP in zweiwöchigem Abstand) gebessert blieben, wurden randomisiert in monatliche CBASP-Sitzungen über 12 Monate oder eine unspezifische Kontrollgruppe. In diesem einjährigen Zeitraum war die Wiedererkrankungsrate in der Kontrollgruppe drei- bis zehnmal höher als unter CBASP-Erhaltungstherapie (2,6 % vs. 20,9 % bzw. 10,7 % vs. 32 %, je nach Rückfalldefinition). Auch verbesserten sich die depressiven Symptomwerte der mit CBASP behandelten Patienten über die Zeit, während die der Kontrollgruppe sich eher verschlechterten.

Die vorliegenden Studien lassen jedoch eine Reihe von Fragen offen, unter anderem zum notwendigen Umfang und zur Dauer rückfall- und rezidivprophylaktischer Interventionen, die in den Studien eine erhebliche Streubreite aufweisen sowie zu Einflussgrößen auf die Effektivität spezifischer Psychotherapien wie Episodenfrequenz, Alter, Geschlecht und Komorbidität bei den Patienten, die teils unzureichend berücksichtigt wurden [17].

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.

H 3.4.6.3 Psychotherapie als Teil einer Kombinationsbehandlung

Neuere Arbeiten untersuchten, inwieweit eine zusätzliche KVT bzw. IPT additive Effekte zur medikamentösen Erhaltungstherapie erreichen kann (Darstellung nach de Jong-Meyer et al., 2007, S. 66-67) [17].

Perlis et al. (2002) [779] wiesen 132 Patienten in einer **randomisiert-klinischen Studie**, die innerhalb acht Wochen unter Fluoxetin *gut remittiert* waren ($\text{HAMD-17} \leq 7$), zufällig zwei Bedingungen zu: Entweder wurde die verdoppelte Medikationsdosis mit **Kognitiver Verhaltenstherapie** (19 Einzelsitzungen über sechs Monate) oder mit Clinical Management kombiniert. Über einen 28-Wochen-Zeitraum zeigte die Kombinationstherapie keinen zusätzlichen rückfallprophylaktischen Effekt (Rezidive: KVT 6 % vs. CM 8 %). Auch das Ausmaß noch verbliebener Depressivität, Angst und Somatisierung und das erreichte allgemeine Wohlbefinden waren ähnlich. Bei dieser Studie sind Deckeneffekte denkbar, da hier gut remittierte Patienten bereits eine hohe medikamentöse Erhaltungsdosis erhielten. Unter diesen Bedingungen ist demnach kein rückfallpräventiver Zusatzeffekt von KVT zu erwarten.

Paykel et al. (1999) [767] fanden bei *Patienten mit unvollständiger Remission* signifikante additive rückfallprophylaktische Effekte von **KVT** im Einzelsetting, wenn diese zusätzlich zur medikamentösen Erhaltungstherapie eingesetzt wurde. Über einen aktiven Interventionszeitraum von 20 Wochen beinhaltete die Behandlung 16 Sitzungen KVT plus zwei Booster-Sitzungen, oder klinisches Management (CM). Daran schloss sich ein Ein-Jahres-Follow-up an. Patienten in der KVT-Bedingung hatten einen höheren Anteil kompletter Remissionen am Ende der aktiven Interventionsphase und eine niedrigere Rückfall- bzw. Rezidivrate über das gesamte Beobachtungsintervall (ca. 1,5 Jahre; 29 % vs. 47 %). Effekte bezüglich quantitativer Symptomwerte und sozialer Anpassung fielen weniger deutlich aus [780].

In einer **randomisierten kontrollierten Studie** wurde der Effekt von **Interpersoneller Psychotherapie** als Erhaltungstherapie bei *rezidivierenden Depressionen* über einen Zeitraum von drei Jahren überprüft [256; 781]. Dabei zeigte *Imipramin* und die *Kombination von Imipramin und IPT* einen hoch signifikanten prophylaktischen Effekt, insbesondere unter jenen Patienten, die in der Akutbehandlungsphase alleine mit IPT therapiert wurden. Der prophylaktische Effekt bei alleiniger monatlicher IPT in der Erhaltungsphase war deutlich geringer als in der Kombinationsbedingung. IPT war dennoch der Clinical-Management-plus-Placebo-Bedingung überlegen. Darüber hinaus konnten Frank et al. (1991) [760] zeigen, dass dieser Effekt in qualitativ gut durchgeführten IPT-Therapien dem von Pharmakotherapie ähnlich war.

Die positiven IPT-Effekte auf die Erhaltung symptom- und rezidivfreier Intervalle konnten in einer **randomisiert-klinischen Studie** an *älteren depressiven Patienten* [493] bestätigt werden. Sowohl IPT als auch Nortriptylin als jeweilige Monotherapie waren wirksamer als Placebo, bezogen auf die

Rückfallhäufigkeit. Die IPT allein war jedoch nicht wirksamer als Nortriptylin. Als die wirksamste Erhaltungstherapie über einen dreijährigen Nachkontrollzeitraum erwies sich die Kombination von IPT und Nortriptylin (Rückfallhäufigkeit: Kombination 20 %, Nortriptylin und klinische Visiten 43 %, IPT und Placebo 64 % sowie Placebo und klinische Visiten 90 %). Die Kombinationsbehandlung führte auch dazu, dass die soziale Anpassung im familiären und beruflichen Bereich günstiger verlief als unter den Monotherapien [782].

Jedoch zeigte sich in einem aktuellen **RCT** von Reynolds et al. (2006) [588], dass *Patienten mit über 70 Jahren* (n = 195), die initial auf eine Akutbehandlung mit Paroxetin und IPT respondi-ert hatten, eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Wiedererkrankung hatten, wenn sie eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Paroxetin erhielten (37 % Rückfälle bzw. Rezidive), während sich dies für eine monatliche IPT als Erhaltungstherapie nicht belegen ließ (68 % Rückfälle bzw. Rezidive). Den stärksten rückfall- bzw. rezidivprophylaktischen Effekt hatte die Kombination aus Paroxetin und IPT (35 % Rückfälle bzw. Rezidive innerhalb von zwei Jahren); statistisch bestand jedoch zur alleinigen Medikation kein signifikanter Unterschied.

Eine frühe Studie von Klerman, DiMascio, Weissman, Prusoff und Paykel (1974) [783] verglich über einen achtmonatigen Zeitraum die Wirksamkeit von IPT mit einer Kontrollbedingung (niedrig frequenter psychotherapeutischer Kontakt) an 150 Patientinnen, die auf eine medikamentöse Behandlung respondi-ert hatten. Nach der medikamentösen Weiterbehandlung beider Gruppen in den ersten zwei Monaten erfolgte die randomisierte Zuweisung auf die Medikations-, die Placebo-, oder die medikamentenfreie Gruppe (insgesamt sechs Zellen). Im Ergebnis verminderte die medikamentöse Behandlung die Rückfallrate, und bei der IPT zeigte sich eine Besserung im interpersonellen Bereich und bei der psychosozialen Anpassung. Die Kombinationsbehandlung war am effektivsten.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-48 Längerfristige stabilisierende Psychotherapie (Rezidivprophylaxe) soll Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv angeboten werden.	A

Tabelle 24: Psychotherapie als Erhaltungstherapie bzw. zur Rezidivprophylaxe

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Metaanalyse	KVT ≥ AD [765] KVT > TAU [765]
	14 RCTs	KVT > CM [257; 768; 769; 771-774] KVT = AD [727] KVT > TAU [669] MBCT + TAU > TAU (für Patienten mit ≥ 3 Episoden) [775; 777] CBASP > unspezifische KG [778] AD + KVT = AD + CM [779] AD + KVT > AD + CM [767]
Interpersonelle Psychotherapie	6 RCTs	IPT + AD > IPT [256; 760; 781] IPT > CM + AD [256; 760; 781] IPT > Placebo (ältere Patienten) [493; 588] IPT < AD (ältere Patienten) [588] IPT + AD > IPT, AD (ältere Patienten > 70 J.) [493; 588] IPT + AD akut und AD als Erhaltungstherapie > IPT, AD, IPT + AD [784]

H 3.4.7 Effektivität von Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression

Als behandlungsresistent werden nach allgemein akzeptierter Definition [785; 786] 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 **aktuellen 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) [787-790]. Diese Studien weisen jedoch sehr kleine Fallzahlen auf, und die Validität bzw. Generalisierbarkeit der Befunde ist daher eher eingeschränkt [791].

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 höheren 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-49 Bei therapieresistenter Depression sollte den Patienten eine angemessene Psychotherapie angeboten werden.	B

Tabelle 25: Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression

	Studientyp	Ergebnisse
Kognitive Verhaltenstherapie	Review	KVT > AD, Warteliste, Selbsthilfemanual [791]

H 3.5 Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren

H 3.5.1 Elektrokonvulsive Therapie

H 3.5.1.1 Indikation und Wirksamkeit von elektrokonvulsive Therapie in der Akutbehandlung

Die **elektrokonvulsive Therapie (Elektrokrampftherapie = EKT)** basiert darauf, dass in Narkose und unter Muskelrelaxation durch eine kurze elektrische Reizung des Gehirns ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst wird. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Die Wirkung beruht nach heutigem Erkenntnisstand auf neurochemischen Veränderungen verschiedener Transmittersysteme.

Die Durchführung der EKT erfolgt im Beisein eines Anästhesisten in Kurznarkose und Muskelrelaxation sowie EKG-Monitorkontrolle. Die elektrische Stimulation wird über eine Dauer von 0,5 bis 8 Sekunden auf der nichtdominanten Hemisphäre mittels Elektroden durchgeführt. Da eine bilaterale Stimulation wirksamer ist, wird sie bei therapieresistenten Depressionen bevorzugt, obwohl sie mit einer höheren Rate an kognitiven Nebenwirkungen einhergeht [792]. Das Monitoring der Anfallsdauer und der Behandlungsparameter wird dokumentiert.

Eine EKT wird **nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung** der Patienten durchgeführt. Dabei ist sicherzustellen, dass Patienten die Sachlage sowie die Bedeutung und Tragweite der vorzunehmenden Behandlung hinreichend beurteilen können (Einwilligungsfähigkeit). Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten kann die EKT auch auf der Grundlage einer Betreuung durchgeführt werden.

Während der **Akutbehandlung** wird die EKT **üblicherweise 2- bis 3-Mal pro Woche** bis zu einem Zeitraum von sechs Wochen angewandt. Unter einer weniger häufigen Anwendung können zwar die unmittelbaren kognitiven Nebenwirkungen verringert sein, jedoch verzögert sich dann auch eine Response [793]. Verglichen mit einer bilateralen Elektrodenplatzierung führt eine unilaterale Platzierung mit einer überschwelligten Dosierung zu weniger transienten kognitiven Nebenwirkungen (vgl. Kapitel 3.5.1.2 „Nebenwirkungen einer EKT-Behandlung“); die unilaterale Behandlung ist jedoch möglicherweise bei einigen Patienten weniger wirksam [794].

Nicht selten bestehen **auf Seiten von Patienten Bedenken gegenüber einer EKT**. Ein systematischer Review von Rose et al. (2003) [795] zeigte jedoch, dass über 80 % derjenigen Patienten, die EKT erhalten hatten, mit dem Behandlungserfolg zufrieden waren und die kognitiven Nebenwirkungen wie eine vorübergehende Gedächtnisstörung eher gering einschätzten, so dass sie die Behandlung im Fall einer Wiedererkrankung wiederholen würden. Methodenkritisch merken Rose et al. (2003) jedoch an, dass die zugrunde liegenden Daten häufig direkt nach der Behandlung erhoben wurden und prospektive Studiendesigns zur Patientenzufriedenheit mit EKT bislang fehlen.

Die bisher vorliegenden Daten zeigen, dass die **EKT vor allem bei älteren Patienten eine gute Wirksamkeit** hat und eine gute Behandlungsalternative sein kann, insbesondere bei solchen, die aufgrund ihres hohen Lebensalters und/oder körperlicher Begleiterkrankungen z. B. schnell Nebenwirkungen unter Pharmakotherapie entwickeln. Es müssen jedoch technische Modifikationen und die höhere Rate an kognitiven Störungen bei vorbestehenden hirnanorganischen Störungen beachtet werden [796-799].

Die EKT wird **überwiegend zur Behandlung therapieresistenter Depression** (mindestens zwei lege artis durchgeführte Behandlungen mit Antidepressiva unterschiedlicher Wirkstoffklassen haben zu keiner Besserung geführt) angewandt, kann jedoch auch als Behandlungsverfahren bei *schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen*, *schwerer depressiver Episode mit psychomotorischer Verlangsamung*, bei *bedrohlichem depressionsbedingtem Gewichtsverlust* oder bei *massiv suizidalen Patienten* in Betracht gezogen werden [19-21; 800-803].

Unter EKT werden **in 60-80 % der Fälle Remissionen** erzielt mit einer maximalen Response nach zwei- bis vier Wochen. Bei *Patienten mit psychotischen Merkmalen* liegt die Remissionsrate unter EKT bei ungefähr 90 %, mit einer zu erwartenden Entlastung des Patienten nach zehn- bis 14 Tagen [804].

Außerdem gibt es Hinweise, dass das Suizidrisiko durch EKT rasch reduziert wird [805]. EKT kann auch bei Patienten, die eine positive Wirkung auf eine vorhergehende EKT gezeigt haben und diese Therapieform bevorzugen, ebenfalls als Behandlung erster Wahl in einer erneuten schweren Krankheitsphase in Betracht kommen [487].

Es liegen insgesamt noch **wenige Untersuchungen** zu dem **Vergleich von EKT mit SSRIs oder neueren Antidepressiva** vor [802; 806]. In den **Metaanalysen** von Pagnin et al. (2004) [802] und der UK ECT Review Group (2003) [803] erwies sich EKT jedoch gegenüber *Placebo* (simulierte EKT), *Antidepressiva* im Allgemeinen, *MAO-Hemmern* und *Trizyklika* als signifikant wirksamer, wobei eine Einschränkung darin liegt, dass unklar bleibt, welche Form oder welchen Schweregrad einer depressiven Störung die Patienten in den Studien aufwiesen. **Kontrollierte Studien** legen die Annahme nahe, dass bei Patienten, die auf Antidepressiva nicht ansprechen, auch die Responderate auf EKT verringert ist [807; 808] und erhöhte Rückfallraten innerhalb von sechs Monaten auftreten [809; 810]. **Naturalistische Studien** wiesen jedoch keinen Zusammenhang zwischen fehlendem Ansprechen auf Antidepressiva und den klinischen Outcomes nach [811].

Es liegen **nur wenige Belege** aus prospektiven Studien vor, dass die Responderate durch eine **Kombination von EKT mit Antidepressiva** erhöht werden kann [812; 813]. Bei Patienten, die mit EKT behandelt werden, hat die Pharmakotherapie in der Regel nicht angeschlagen, so dass es kaum ein Rational gibt, die gleiche Medikation fortzuführen [21].

Obwohl **EKT üblicherweise nur bei stationären Patienten** angewandt wird, **wächst die Häufigkeit der Anwendung von EKT im ambulanten Bereich**, vor allem wegen ihres Nutzens in der Erhaltungstherapie. Ambulante EKT kann einer sorgfältig selektierten Patientenpopulation angeboten werden [21; 814].

H 3.5.1.2 Nebenwirkungen einer EKT-Behandlung

EKT ist ein sicheres Behandlungsverfahren, bei dem die Mortalitäts- und Morbiditätsraten extrem gering sind [19; 21]. Abgesehen von *erhöhtem intrakraniellen Druck*, *cerebralem* oder *aortalem Aneurisma*, *cerebralem Angiom* und kürzlich überstandenen *Herzinfarkt* gibt es **keine absoluten Kontraindikationen für eine EKT-Behandlung**. Eine sorgfältige präanästhetische Diagnostik ist unerlässlich, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko, z. B. aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung.

Mit EKT wird eine Reihe **kognitiver Nebenwirkungen** in Verbindung gebracht: Objektive Gedächtnistests zeigen eine vorübergehende *retrograde Amnesie*, die mit der Zeit abnimmt, so dass spätestens sechs Monate nach der EKT-Behandlung keine kognitiven Defizite mehr nachweisbar sind, auch wenn dauerhaft punktuelle Gedächtnislücken bezüglich Erlebnissen in zeitlicher Nähe zur EKT bestehen können [21]. Subjektive Gedächtnisbeschwerden beinhalten unmittelbare und auch gelegentlich persistierende Defizite bezüglich einiger autobiographischer Erinnerungen, eher jedoch bezüglich allgemeiner Erinnerungen (z. B. öffentliche Ereignisse) [815].

Stärkere Nebenwirkungen sind meist verbunden mit:

- einer bilateralen EKT-Applikation;
- überschwelligeren elektrischen Dosierungen;
- einer Behandlungsfrequenz von 3-Mal wöchentlich, im Vergleich zu 2-Mal pro Woche;
- mit andauernder depressiver Stimmungslage [21].

Es gibt keine Belege, dass EKT strukturelle Gehirnschäden verursacht [816]. Prospektive neurologische Studien mit bildgebenden Verfahren wie CT und MRI zeigen keine strukturellen Veränderungen des Gehirns nach einer EKT-Behandlung [21].

H 3.5.1.3 EKT als Erhaltungstherapie

Die **Rückfallrate ohne Erhaltungstherapie nach EKT ist hoch**: Zwischen 50 % und 95 % der Patienten, die auf eine EKT hin remittiert sind, erleiden innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall. **Prädiktoren für einen Rückfall** beinhalten eine vor der Behandlung mit EKT bestehende *Therapieresistenz auf eine Pharmakotherapie* und einen *höheren Schweregrad der Depression* [21]. Wegen der mangelnden Remissionsstabilität ist es sinnvoll, nach der EKT eine Medikation mit Antidepressiva und/oder Lithium einzuleiten. Es liegt eine randomisierte und doppelblinde Studie zur

rezidivverhütenden Pharmakotherapie im Erhaltungstherapiezeitraum nach Remission unter EKT vor [817]. 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). Pharmaka, die vorher angemessen verabreicht wurden und nicht zur Response geführt haben, sind hingegen nicht für eine Erhaltungstherapie geeignet [21].

EKT selbst kann auch als Erhaltungstherapie genutzt werden, mit Behandlungsintervallen zwischen einmal wöchentlich bis einmal im Monat [801; 806; 809]. Es besteht jedoch ein **Mangel an kontrollierten Studien** mit gut bestimmten Outcomes; die Evidenzen beschränken sich weitgehend auf Fallserien und Fallberichte.

EKT als Erhaltungstherapie beinhaltet ein **weniger hohes Risiko für kognitive Nebenwirkungen**, möglicherweise bedingt durch längere Intervalle zwischen den Behandlungen [818]. Eine neuere **randomisiert kontrollierte Studie**, 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 %) [819].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-50 EKT soll bei schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden.	A
3-51 EKT kann auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden bei Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> • während einer Krankheitsperiode auf EKT angesprochen haben; • nicht angesprochen haben auf eine andere leitliniengerechte antidepressive Therapie; • psychotische Merkmale aufweisen oder • eine entsprechende Präferenz haben. 	0

H 3.5.2 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 [761; 820-822]. Wachtherapie kann auch bei nichtmedizierten Patienten verwendet werden [487].

Zahlreiche Studien belegen, dass eine völlige Schlafdeprivation, bei der Patienten für bis zu 40 Stunden wach gehalten werden, depressive Symptome vorübergehend bessern kann [823-825]. Bei ca. 60 % der Patienten kommt es zu einer kurzfristigen Besserung der depressiven Symptomatik [824; 825]. Besonders Patienten, die eine innerhalb eines Tages oder von Tag zu Tag variierende Stimmung aufweisen, profitieren von dieser Behandlungsmethode [825]. 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 [761].

Ein rascher Rückfall nach Schlafentzug kann unter anderem durch die anschließende Anwendung von modifizierten Protokollen mit einem Teilschlafentzug, besonders mit Schlafentzug in der zweiten Nachthälfte, verhindert werden. Selbst ein teilweiser Schlafentzug ist für Patienten jedoch nur schwer länger als eine Woche durchzuhalten. Ein empirisch gestütztes Protokoll umfasst drei Perioden völligen Schlafentzugs innerhalb einer Woche [826]. Während einer 48-Stunden-Periode ist ein

Patient hierbei von sieben Uhr (am ersten Tag) bis 21 Uhr (am zweiten Tag) wach, was einem Schlafentzug von 36 Stunden entspricht. Darauf folgt ein so genannter Erholungsschlaf von 19 Uhr (Tag zwei) bis sieben Uhr (Tag drei; zwölf Stunden Schlaf). Die nächste Wachphase beginnt dann auf das Neue. Die antidepressive Wirkung durch wiederholten vollständigen Schlafentzug [827] oder die Kombination von Schlafentzug mit einer Schlafphasenverschiebung (Vorverschiebung des Schlaf-Wach-Rhythmus um ca. sechs Stunden, „phase advance“) ist ebenfalls mit Daten belegt [828; 829].

Eine weitere Strategie, den antidepressiven Effekt zu verstetigen, besteht in einer Kombination aus Schlafentzug und antidepressiver Medikation, Lithium, Pindolol- oder Schilddrüsenhormonbehandlung und Lichttherapie [761; 825]. Placebokontrollierte Studien sind für eine solche Behandlung schwer umsetzbar, aber mehrere kontrollierte Studien zur Schlafentzugstherapie unterstützen diese kombinierten Strategien [761]. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-52 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

H 3.5.3 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 [830-832]. 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 [761; 811]. 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 [811]. Eine richtige Platzierung während der Therapie ist wichtig; Patienten dürfen 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 [833], mehrere große **randomisiert kontrollierte Studien**, die Lichttherapie mit plausiblen Placebos vergleichen [834; 835], Metaanalysen [832] sowie publizierte Leitlinien [761; 811] belegt. Die Responserate auf Lichttherapie liegt bei 60-90 %, wobei die Response innerhalb von zwei- bis drei Wochen auftritt [761].

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 [761; 811].

Die **Wirksamkeit von Lichttherapie** für *nichtseasonal abhängige depressive Störungen* ist **weniger gut belegt**. Ein Cochrane-Review [836] auf der Basis von 49 randomisierten kontrollierten Studien kommt dennoch zu der Schlussfolgerung, dass Lichttherapie eine bescheidene, wenngleich

nachweisbare Wirksamkeit bei nichtsaisonaler 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 [487]. 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* [21; 487]. 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 [811]. 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 [21; 487]. Patienten, die beide Behandlungsformen erhalten, wird geraten, angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu treffen [20].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs- grad
3-53 Lichttherapie soll als Behandlungsform bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, erwogen werden.	A
3-54 Mit Lichttherapie behandelte Patienten mit saisonal abhängiger depressiver Episode, die auf diese Therapieform ansprechen, können die Lichttherapie den gesamten Winter über fortsetzen.	O

H 3.5.4 Körperliches Training

In Studien mit gesunden jungen Menschen hat sich gezeigt, dass **körperliche Aktivität positive Auswirkungen auf die Stimmung** haben kann. **Offene Studien** über kurzfristige Wirkungen eines täglichen Programms mit aerobem Training zeigen eine relativ rasche Verbesserung der Stimmung (bis zum Tag 14) bei Patienten mit depressiver Symptomatik [837]. In einer 16-wöchigen **randomisiert kontrollierten Studie** von 156 älteren Patienten mit depressiver Episode wurde die Wirksamkeit von *Sertralin* mit dem Einfluss durch ein *aerobes Übungsprogramm* verglichen. Am Ende der Studie war der Effekt durch die Übungen genauso groß wie durch Sertralin, jedoch zeigte die Sertralingruppe eine schnellere Response [838]. In einer Nachfolgestudie [839] wurden Patienten mit leichter oder mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode entweder auf ein angeleitetes Gruppenübungsprogramm, körperliche Übungen allein zu Hause, Sertralin (50-200mg) oder Placebo randomisiert. Die aktiven Behandlungen hatten die höheren Remissionsraten (Gruppe: 45 %; Sertralin: 47 %; Übungen allein: 40 %; Placebo: 31 %).

Eine **Metaanalyse** zeigte, dass die Wirksamkeit der Übungen zur Symptomminderung nicht abschließend beurteilt werden kann, da qualitativ hochwertige Untersuchungen an klinischen Populationen bislang fehlen [840]. Ein neueres systematisches Review [841] zur Wirksamkeit körperlicher Übungen bei älteren Patienten zeigt wiederum, dass das Training depressive Symptome bei leicht bzw. mittelgradig- bis schwer depressiven Patienten wirksam reduzieren kann, bei den Studien jedoch methodische Mängel bestehen (Zuweisung der Patienten nicht hinreichend beschrieben, fehlende Intention-to-treat-Analysen). Daher sind weitere kontrollierte Studien notwendig, um die Rolle der Übungen als Zusatz- bzw. Monotherapie zur Minderung depressiver Symptome besser zu verstehen. Außerdem ist die Art des in den Studien angewandten körperlichen Trainings nur schwer eingrenzbar.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-55 Körperliches Training kann aus klinischer Erfahrung heraus empfohlen werden, um das Wohlbefinden zu steigern und depressive Symptome zu lindern.	KKP

H 3.5.5 Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten

H 3.5.5.1 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist eine neue Technologie, um nichtinvasiv kortikale Neurone durch magnetische Induktion zu stimulieren. Dabei wird wiederholt (über zwei Wochen hinweg täglich) der linke oder rechte präfrontale Kortex durch ein kurzes, hochintensives magnetisches Feld stimuliert [842-844]. Elektrischer Strom wird hierbei rasch ein- und ausgeschaltet, um ein über die Zeit variierendes magnetisches Feld mit Dauern von ungefähr 100 bis 200 Millisekunden zu erzeugen. Im Rahmen der Therapie wird die repetitive Stimulation mit Frequenzen in einer Spannbreite von 1-50 Hz über ca. 30 Minuten vorgenommen. rTMS erscheint als sichere Behandlungsmethode und wird von Patienten gut toleriert [845]. Die Nebenwirkungen und langfristigen Veränderungen in der Hirnfunktion durch rTMS sind jedoch weitgehend unerforscht. In seltenen Fällen wurden epileptische Anfälle beschrieben [846].

Obwohl ursprünglich als diagnostisches Verfahren für neurologische Untersuchungen verwendet, legen Studien nahe, dass rTMS **kurzzeitige antidepressive Effekte** hat [842]. Ungefähr 25 randomisierte und placebokontrollierte klinische Studien mit rund 750 eingeschlossenen Patienten mit einer depressiven Episode haben die Sicherheit und Effektivität von rTMS als antidepressiver Intervention geprüft [844; 847-859]. In der Mehrzahl dieser Studien wurden signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo gefunden, wobei die antidepressiven Effekte im Sinne einer Stimmungsverbesserung unterschiedlich stark ausfielen.

Bei 18 Patienten mit behandlungsresistenter Depression zeigte eine **doppelblinde Studie**, dass sich bei linksseitig präfrontaler TMS keine signifikante Besserung einstellte [851]. Eine zweiwöchige Behandlung mit linksseitig präfrontaler TMS zeigte in einer anderen randomisiert kontrollierten Studie eine statistisch signifikante, aber klinisch nicht bedeutsame Abnahme depressiver Symptome im Vergleich zu einer Gruppe behandlungsresistenter depressiver Patienten ohne Medikation [859].

Verschiedene **Metaanalysen** zeigen gleichfalls die antidepressive Wirksamkeit von rTMS ([59; 844; 847-849; 860-863] dennoch sind die dabei **erzielten antidepressiven Effekte nicht sehr ausgeprägt**. Die klinische Signifikanz erscheint somit fragwürdig.

rTMS wurde außerdem direkt mit EKT in fünf parallelen Untersuchungsdesigns verglichen [863-866], wobei sich rTMS als gleich wirksam wie EKT bei *depressiven Episoden ohne psychotische Merkmale* darstellte; bei *psychotischer Depression* war rTMS einer EKT jedoch unterlegen [864].

Vier Studien prüften die **kombinierte Behandlung aus aktiver rTMS plus Antidepressivum** verglichen mit Pseudo-rTMS plus Antidepressivum, um die Frage zu beantworten, ob rTMS den Effekt einer antidepressiven Medikation möglicherweise augmentiert [867; 868]. Hierbei fand sich jedoch nur in einer Untersuchung [868] eine signifikante Überlegenheit der kombinierten Therapie mit rTMS und Amitriptylin gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie mit Amitriptylin. Abgesehen von den Befunden aus Einzelfallstudien und Fallberichten ist wenig bekannt über die Stabilität der Effekte und potenzielle Nützlichkeit als Erhaltungstherapie [844]; die stärkste Evidenz deutet auf vorübergehende Effekte nach Beendigung der Behandlung hin [844; 869].

H 3.5.5.2 Vagus-Nerv-Stimulation

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist eine neue Technologie zur **indirekten Gehirnstimulation**, die in der Behandlung therapieresistenter Epilepsiepatienten seit 1994 in Europa und seit 1997 in den Vereinigten Staaten zur Verfügung steht [870]. 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 [871], die aber im Verlauf der Behandlung fortschreitend abnehmen [872].

VNS zeigte in einer **Pilotstudie** [873; 874] mit *behandlungsresistenten depressiven Patienten* erste viel versprechende Ergebnisse [817; 871-873; 875; 876]. Hierbei wurden in einer **doppeltblind randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie** 235 Patienten entweder mit aktiver oder Pseudostimulation über zehn Wochen hinweg behandelt. Nach Abschluss der Akutbehandlungsphase erhielten alle Patienten eine fortführende Behandlung, für 205 Patienten wurden Langzeitdaten nach zwölfmonatiger Stimulation publiziert [872]. In der Akutphase wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der VNS- oder der Placebogruppe gefunden [871]. In einem Post-hoc-Vergleich nach zwölf Monaten, in den auch 124 Patienten, die ein „Treatment as usual“ erhalten hatten, eingeschlossen waren, wurde bei 29,8 % der mit aktiver Stimulation behandelten Patienten eine klinisch relevante Response gefunden, jedoch nur bei 12,5 % im TAU-Arm. Eine Remission wurde bei 17,1 % der mit VNS behandelten Patienten gefunden, unter TAU lag die Remissionsrate bei 6,7 % [875].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-56 Für die Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS), neue somatische Therapieverfahren bei Depression, gibt es noch zu wenig Evidenz, um Empfehlungen für ihre allgemeine klinische Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können.	Statement

H 3.5.6 Unterstützende Therapieverfahren und therapeutische Maßnahmen

H 3.5.6.1 Ergotherapie

Ergotherapie zielt auf die Wiederherstellung und den Erhalt von Handlungsfähigkeit, Teilhabe und Lebensqualität in für den Einzelnen wichtigen Lebensbereichen (z. B. Selbstversorgung, Haushaltsführung, Wirtschaftliche Eigenständigkeit, Beruf und Ausbildung). Ambulante arbeitstherapeutische Ergotherapie zusätzlich zur ambulanten Routinebehandlung (in Form von Psychoedukation, kognitiv-verhaltenstherapeutischen Techniken und bei Bedarf medikamentöser Behandlung) führte in einer aktuellen 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 [877]. 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 [878]. Dies bestätigt andere Befunde, wonach die Ergotherapie einen hohen Beitrag zur Patienten- und Angehörigenzufriedenheit leistet (vgl. z. B. [879; 880]. Im ambulanten Bereich erfolgt die Verordnung von Ergotherapie nach den Heilmittelrichtlinien.

H 3.5.6.2 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 Motivierungsarbeit 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 H 3.2.1.4 „Leistungserbringer weiterer therapeutischer Maßnahmen“). Wesentliches Ziel soziotherapeutischer Behandlung ist die Sicherung von Compliance bzw. Adherence. Zu diesem Therapieangebot liegen bislang keine Studien vor.

H 3.5.6.3 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 häuslichen 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.

H 3.6 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 der Regelfall und meint das Auftreten von zwei oder mehr verschiedenen Krankheiten zur selben Zeit. Unter „lebenszeitlicher Komorbidität“ wird das Auftreten von zwei oder mehr verschiedenen Störungen über die Lebenszeit eines Individuums verstanden.

In nationalen Komorbiditätssurveys [60; 881; 882] zeigte sich, dass die meisten über die Lebensspanne zu ermittelnden psychischen Störungen ([881]: 79 %) komorbid auftreten. Für Personen mit multiplen Komorbiditäten werden dabei die stärksten funktionellen Beeinträchtigungen berichtet.

Folgende Einschränkungen gelten für dieses Kapitel: Es gibt nur **sehr wenige 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 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. Dieser Themenkreis ist jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinie, sondern wird in den entsprechenden Fachleitlinien abgehandelt.

Weil die Evidenzlage vielfach noch unzureichend ist, können spezifische Empfehlungen für die Behandlung depressiver Störungen bei Vorliegen einer komorbiden psychischen Störung oder körperlichen Erkrankung nur sehr eingeschränkt gegeben werden. Im Folgenden wird auf die häufigsten komorbiden Störungen eingegangen.

H 3.6.1 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 [883]. Tritt zu einer Depression eine andere Erkrankung hinzu oder umgekehrt, führt dies fast zu einer Verdopplung der jährlichen Krankheitskosten [884] bzw. einer wesentlichen Verlängerung stationärer Behandlungsdauern [885]. Bei komorbiden Störungen kommt es überdies gehäuft zu Therapieresistenz [886; 887].

Wittchen (1996) [888] und Frances et al. (1990) [889] formulierten Hypothesen dazu, welcher Zusammenhang zwischen zwei komorbiden Störungen bestehen kann:

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

H 3.6.1.1 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 [87; 890; 891]. Die am meisten verbreiteten Angststörungen unter Patienten, die irgendwann in ihrem Leben auch an einer depressiven Störung erkrankt waren, waren *spezifische Phobien*, gefolgt von *Agoraphobie*, *sozialer Phobie*, *Panikstörung* sowie *Zwangsstörung* [892].

Patienten mit einer *primären generalisierten Angststörung* weisen in 29-46 % der Fälle auch eine *komorbide depressive Episode* auf [892; 893]. Die Angststörung wird häufig erkannt, während depressive Störungen bei Patienten mit gemischter Angst und Depression tendenziell unterdiagnostiziert bleiben [894].

Versuche über drei Jahrzehnte hinweg, depressive und Angst-Syndrome diagnostisch voneinander zu differenzieren, stehen in Kontrast zu sich überlappenden neurobiologischen Befunden [895-897]. Veränderungen bei Schlaf und Konzentration, Anspannungserleben, exzessives Grübeln, Panikattacken und Befürchtungen sind sowohl depressiven als auch Angststörungen gemeinsam [898]. Die diagnostische Konvention sieht vor, dass die Diagnose einer Angststörung nicht berechtigt ist, solange Angstsymptome nicht unabhängig von depressiven Symptomen auftreten [92; 899].

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** [92; 94; 95; 900]. Eine ausbleibende Remission nach einer depressionsspezifischen Behandlung kann durch hohe Ausgangswerte bei symptomatischer Angst, starke Traitangst und eine Angststörung in der Vorgeschichte prädictiert werden [901].

Die Frage, welche Störung zuerst 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 [900]. Unter den pharmakologischen Alternativen haben sich bei *komorbider Angstspektrumstörung 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. [900]).

Auch KVT und IPT haben sich in Studien bzgl. der Behandlung von Depression und komorbid vorliegender (insbesondere generalisierter) Angststörungen als wirksam erwiesen ([902-905]. 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 [752] und das depressive Rückfallrisiko stärker reduziert [906].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-57 Bei Vorliegen von depressiven Episoden und komorbiden Angststörungen sind sowohl Psychotherapie (empirische Belege liegen vor für KVT und IPT) als auch Pharmakotherapie (empirische Belege liegen vor für SSRIs und Venlafaxin) wirksame Behandlungsverfahren.	Statement

H 3.6.1.2 Alkoholabhängigkeit

Ungefähr ein Drittel der Patienten mit affektiven Störungen weist, auf die Lebenszeit bezogen, einen **Substanzmissbrauch** auf [64; 97]. Soyka und Lieb (2004) [907] 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. Gegebenfalls 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“ 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 [907]).

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 [908]. 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 zwei- bis vierwöchiger Abstinenz sinnvoll [909].

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 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 unter 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 Alkoholrückfall liegen für *Fluoxetin* [910], *Desipramin* [911] und *Mirtazapin* [912] vor. Auch für die *Kognitive Verhaltenstherapie* als Einzeltherapie [913], als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Pharmaka (Antidepressiva und/oder Anticravingsubstanzen wie Acamprosat oder Naltrexon) [909; 914] oder in Ergänzung einer alkoholspezifischen Psychotherapie [913] ist die Wirksamkeit hinsichtlich der Reduzierung der depressiven Symptomatik nachgewiesen.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-58 Bei Komorbidität von Alkoholabhängigkeit und depressiver Störung reduziert eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva (empirische Belege liegen vor für Fluoxetin, Desipramin und Mirtazapin) sowohl die depressiven Symptome als auch die Wahrscheinlichkeit eines Alkoholrückfalls.	Statement
3-59 Bei Vorliegen einer depressiven Störung und einer komorbiden Alkoholabhängigkeit reduziert eine antidepressive Psychotherapie depressive Symptome, sowohl als alleiniges Verfahren als auch als Teil einer Kombinationsbehandlung mit einer Pharmakotherapie oder einer alkoholspezifischen Psychotherapie (empirische Belege liegen für die KVT vor).	Statement
3-60 Unabhängig von einer möglicherweise notwendigen Krisenintervention sollte bei Komorbidität von Depression 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.	B

H 3.6.1.3 Essstörungen

Die Lebenszeitprävalenz einer **komorbiden Depression** bei **Essstörungen** liegt einigen Studien zufolge bei 75 % [915-917]. 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 [918]. 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 antidepressiva Medikation, wenn sie seit ca. ein- bis zwei Monaten Verbesserungen beim Ernährungszustand und der Gewichtszunahme erfahren haben und diese aufrechterhalten können [917]. 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 [917].

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 [919; 920]. 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 [921; 922]. 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 [923]. 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 [917].

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. [924]).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-61 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.	Statement
3-62 Bei einer Komorbidität aus depressiver Episode und Bulimia nervosa kann eine Pharmakotherapie mit Fluoxetin zur Verbesserung der depressiven Symptomatik angeboten werden.	Statement
3-63 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.	Statement

H 3.6.1.4 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 % [100; 102; 925-933]. 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 [934; 935].

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. [100; 646]. 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 [933; 936]. Komorbide Persönlichkeitsstörungen und

maladaptive Persönlichkeitsstile beeinflussen jedoch verschiedenen Studien zufolge nachteilig die Wirkung und Wirksamkeit von **Kurzzeitpsychotherapie** [926; 937-939], **Pharmakotherapie** [939-943] und **EKT** [925; 944; 945] 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 [931; 946; 947] fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung und der Responserate 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. [101]). Die Datenbasis für die Komorbidität aus Depression und Persönlichkeitsstörung stammt also weitgehend aus unspezifischen Therapiestudien.

Daten aus offenen Studien zur **Pharmakotherapie** legen die Nützlichkeit von *Paroxetin* in der Behandlung von Patienten mit *Borderline-Störung* und *depressiver Episode* nahe [948; 949]. Eine weitere Studie (*Borderline-Störung* und *Dysthymie*) unterstützt die Wirksamkeit *neuerer Antipsychotika* (z. B. Olanzapin) bei der Reduzierung affektiver Symptome, Ärger und interpersoneller Sensitivität [950]. 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 [951-953].

Kognitive Verhaltenstherapie [926; 938; 939; 954], **Interpersonelle Therapie** [926; 937] und die **psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie** [938; 955-957] wurden bislang in ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit Depression und komorbider Persönlichkeitsstörung untersucht. Hierbei zeigte sich einerseits ein *späteres Ansprechen* auf die Psycho- und Pharmakotherapie (Pilkonis & Frank, 1988: nach mehr als 8 Monaten) bzw. eine *schlechte Response* [926; 939; 955; 956].

In anderen Untersuchungen hingegen fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne komorbide Persönlichkeitsstörung [938; 954]. 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 [958]. Auch Bellino et al. (2006) [959] 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-64 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.	Statement
3-65 Für die Wirksamkeit einer Psychotherapie (empirische Hinweise existieren für die KVT, die IPT und die psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie) bei Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und Persönlichkeitsstörung (Borderline, paranoid, ängstlich-vermeidend und dependent) liegen empirische Hinweise vor als alleiniges Verfahren oder als Teil einer Kombinationsbehandlung mit Pharmakotherapie. Darüber hinaus liegen Hinweise dafür vor, dass bei Komorbidität mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie wirksamer ist als eine alleinige Pharmakotherapie.	Statement

H 3.6.1.5 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 [960; 961]. Studien zur Pharmako- oder Psychotherapie bei depressiver Störung und komorbider somatoformer Störung liegen jedoch bislang nicht vor. Zum chronischen Schmerz siehe Kapitel H 3.7.2.4 „Therapieplanung nach Akutsituation“.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-66 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, z. B. die Leitlinie „Somatoforme Störungen“.	Statement

H 3.6.2 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 % [60; 72; 81; 109; 116; 117; 962; 963]. *Neurologische, endokrine und kardiovaskuläre Erkrankungen* sowie *Tumorerkrankungen* werden häufig durch depressive Störungen kompliziert. Das gleichzeitige Vorhandensein einer depressiven Störung kann eine *Verstärkung der körperlichen Symptome*, eine *schlechtere Anpassung an die Erkrankung*, eine *reduzierte Behandlungsadhärenz* sowie *vermehrte psychosoziale Funktionseinschränkungen* prädisponieren (vgl. Kapitel H 1.2 „Diskriptive Epidemiologie“).

Bezüglich somatopsychischer Komorbiditäten bzw. der Komorbidität von depressiven Störungen und somatischen Erkrankungen bestehen verschiedene **Assoziationsmöglichkeiten** [964]:

1. 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).
2. Die somatische Erkrankung geht der Entwicklung einer psychischen Störung bei genetisch vulnerablen Patienten zeitlich voraus (Beispiel: ein Morbus Cushing geht einer depressiven Episode voraus).
3. Die psychische Störung entwickelt sich als Reaktion auf eine somatische Erkrankung und ihre Behandlung (Beispiel: eine Krebserkrankung löst eine schwere depressive Anpassungsstörung bzw. depressive Episode aus).
4. 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).
5. 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).
6. 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], [965]. Dies ist jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Metaanalysen von Studien zu depressiven Störungen bei Patienten mit verschiedenen körperlichen Erkrankungen weisen darauf hin, dass **Antidepressiva** (insbesondere SSRIs und Trizyklika) **depressive Symptome** bei einer weiten Spanne von somatischen Erkrankungen **wirksam reduzieren** [587; 966].

Für **psychotherapeutische Strategien** bei körperlichen Erkrankungen und komorbider depressiver Störung liegen **weniger eindeutige Belege** vor, was teilweise darin begründet ist, dass definitorische Unschärfen zwischen Psychotherapie im engeren Sinne, psychosozialen Angeboten im weiteren Sinne und eher psychoedukativ orientierten Interventionen bei körperlich Erkrankten bestehen. Psychotherapeutische Behandlungen verbessern jedoch die psychische Situation von Patienten mit körperlichen Erkrankungen signifikant [966-969]. Differenzierte Aussagen zur Wirksamkeit spezifischer Maßnahmen sind aber aufgrund der noch nicht ausreichenden Studienlage bisher kaum möglich [966; 970]. Am besten untersucht ist bislang die **Kognitive Verhaltenstherapie**, die sich für verschiedene somatischpsychische Erkrankungskombinationen als wirksam erwiesen hat [966-968; 971]. Psychotherapien bei Patienten mit somatischen Erkrankungen und komorbiden depressiven Störungen entsprechen im Wesentlichen der Behandlung psychischer Störungen im Allgemeinen [967; 972-974].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-67 Über die Wirksamkeit von Psychotherapie bei einer Komorbidität von depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen können aufgrund der unzureichenden Studienlage nur sehr eingeschränkt spezifische Empfehlungen ausgesprochen werden.	Statement
3-68 Pharmakotherapeutische Behandlungen (empirische Belege liegen vor für SSRIs, aber auch TZAs) sind bei Komorbidität aus depressiven Störungen und körperlichen Erkrankungen wirksam in der Reduzierung depressiver Symptome.	Statement

Im Weiteren werden die Studienergebnisse bezüglich der Therapie der Komorbidität von Depression und kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfall (Kapitel H 3.6.2.1), Tumorerkrankungen (Kapitel H 3.6.2.2), Diabetes mellitus (Kapitel H 3.6.2.3), Chronische Schmerzerkrankungen (Kapitel H 3.6.2.4) sowie Demenz und Morbus Parkinson (Kapitel H 3.6.2.5) beschrieben.

H 3.6.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall

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 [963]. Eine *depressive Störung* gilt als **Risikofaktor** sowohl für die *Entwicklung einer KHK* (signifikant gehäuftes Vorkommen unter prä-morbid depressiven Patienten; [975]) als auch für die *Mortalität* (signifikant um den Faktor 2,24 erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit depressiven Symptomen und Myokardinfarkt; [118]). 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 [962; 972; 976-978].

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 [979; 980]: TZA können die kardiale Leitfähigkeit verlangsamen und damit zu kardialen Arrhythmien und Überleitungsstörungen bis hin zum Herzstillstand führen [980; 981]. Das **Infarktrisiko** ist durch diese Medikation **um den Faktor 2,2 erhöht** [982]. Medikamente aus der Gruppe der *selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer* (SSRI) haben keine derart gravierenden Auswirkungen, wenngleich die bei diesen Medikamenten üblichen Nebenwirkungen dennoch auftreten können [979]. *Fluoxetin*, *Paroxetin* und *Sertralin* wurden geprüft [570; 571; 983-985], Blutdruck sowie die kardiale Erregungsleitung waren bei allen Medikamenten unverändert. Bei *Fluoxetin* und *Paroxetin* wurde ein geringgradiger Rückgang der Herzfrequenz beobachtet.

Bei *Sertralin* zeigten sich geringe Nebenwirkungen für Patienten nach einem akuten Herzinfarkt oder mit instabiler Angina pectoris (*SADHART-Studie* (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial); [985]). Die klinische Wirksamkeit von Sertralin für schwere depressive Störungen konnte nachgewiesen werden [983]. Bei leichter oder mittelgradiger Ausprägung der depressiven Symptomatik zeigte sich hingegen keine Überlegenheit in der Wirkung gegenüber Placebo. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine generelle Empfehlung zur Verwendung von Sertralin deshalb nicht gegeben werden kann. In einer neueren Studie zur Wirksamkeit einer antidepressiven Medikation (initial *Mirtazapin*, bei Non-Response Switching auf *Citalopram*) nach Myokardinfarkt bei depressiven Patienten zeigte sich in der Katamnese zum 18-Monats-Zeitpunkt hinsichtlich Depressivität im BDI kein Unterschied zwischen den Ergebnissen der Experimentalgruppe zu einer Kontrollgruppe, die eine übliche Behandlung erhalten hatte [986]. In dieser Studie wiesen ca. ein Drittel der Patienten beider Untersuchungsgruppen nach wie vor eine nach ICD-10 diagnostizierte depressive Störung auf.

Zur **psychotherapeutischen Behandlung** von depressiven Störungen bei Patienten mit KHK liegen bisher nur sehr wenige klinische Studien vor. Häufiger wurde der Einfluss unspezifischer psychosozialer Interventionen auf das psychische Befinden und auf somatische Parameter untersucht [987]. Die wenigen Studien zu spezifischen psychotherapeutischen Interventionen haben die Reduktion der Depressivität bei KHK-Patienten mit komorbiden affektiven Störungen untersucht [323].

In **Einzelfallstudien** [988] und **kleineren Fallserien** [989] erwiesen sich *Verhaltenstherapie* und *interpersonelle Psychotherapie* als erfolgreich. Die Ergebnisse der *ENRICHED-Studie* (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) [990-992] 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 wenig bedeutsam ist.

In einem weiteren **RCT** einer kanadischen Arbeitsgruppe wurde nach einem Screening auf psychische Belastung den stärker belasteten KHK-Patienten eine verstärkte Nachsorge durch Krankenschwestern angeboten [993; 994]. In einer neueren Studie dieser Arbeitsgruppe [995] wurden Patienten mit koronarer Herzerkrankung und komorbider Depression (n = 284) randomisiert auf (1) zwölfwöchentliche *IPT-Sitzungen* mit *Clinical Management* oder *alleiniges Clinical Management* und (2) zwölfwöchige Medikation mit *Citalopram* oder *Placebo*. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von *Citalopram* gegenüber Placebo im Sinne einer kleinen bis mittleren Effektstärke bei der Reduzierung von Depressivität. IPT hatte gegenüber der Clinical Management-Bedingung keine Vorteile.

In einer weiteren **randomisiert kontrollierten Studie** an Patienten mit *KHK* und *komorbider depressiver Störung* in der stationären Rehabilitation zeigte sich, dass eine depressionsspezifische psychotherapeutische Kurzintervention im Rahmen der stationären Rehabilitation kurz-, mittel- und langfristig keinen (über die Wirkung der Rehabilitation hinaus) additiven Effekt in den überprüften klinischen Dimensionen Depressivität, Lebensqualität und Ängstlichkeit hatte [996].

Zur **protektiven Wirkung psychosozialer Behandlungsmaßnahmen** für körperliche Risikofaktoren sowie Morbidität und Mortalität bei KHK-Patienten **liegen widersprüchliche Befunde vor** [997-1000]. Carney und Kollegen [1001] fanden bei Patienten der ENRICHED-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. Bei Frauen und bei Angehörigen von ethnischen Minderheiten zeigten sich sogar ungünstige Effekte der Psychotherapie auf das Überleben [992]. Frasure-Smith und Kollegen berichten ebenfalls eine erhöhte Mortalität für Frauen und für ältere KHK-Patienten, wenn diese eine zusätzliche psychotherapeutische Behandlung erhielten [993].

Kritisch anzumerken bleibt, dass die in den Studien geprüften psychotherapeutischen Verfahren häufig recht kurz angewendet wurden, so dass Aussagen über ihre Wirksamkeit eingeschränkt sind. Zudem deuten neuere Studienergebnisse (z. B. [986]) darauf hin, dass auch der Effekt einer Pharmakotherapie der Depression möglicherweise nicht anhaltend ist. Daher sollte die Validität und Homogenität der Diagnose und der Behandlung der Depression bei akuten Koronarsyndromen überdacht werden (vgl. [986; 1002]). Dies könnte zu Behandlungsstrategien führen, die sich von der allgemeinen Behandlung der Depression unterscheiden, aber besser an die kardiologische Versorgung adaptiert sind.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-69 Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider mittelgradiger- bis schwerer depressiver Störung soll eine Pharmakotherapie vorzugsweise mit Sertralin oder Citalopram angeboten werden.	A
3-70 Bei koronarer Herzerkrankung und komorbider depressiver Störung sollen trizyklische Antidepressiva wegen ihrer kardialen Nebenwirkungen nicht verordnet werden.	A
3-71 Hinsichtlich psychotherapeutischer Interventionen bei depressiver Störung und komorbider koronarer Herzerkrankung kann bei derzeitigem Wissensstand keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.	Statement

Affektive Störungen nach Schlaganfall, insbesondere die **Post-Stroke-Depression (PSD)**, sind **häufig**, wenn auch die Prävalenzschätzungen zwischen ca. 20-60 % erheblich schwanken (vgl. [1003]). Zur Therapie bzw. einer Prophylaxe der PSD liegen bislang nur **wenige klinische Studien** vor. Ein **Cochrane-Review** [1004] kommt 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 darstellen (vgl. auch [1005]). Umgekehrt liegt auch für eine prophylaktische antidepressive Psychopharmakotherapie noch keine ausreichende Evidenz aus Studien vor [1004].

In einer **placebokontrollierten randomisierten Studie** an Patienten mit *leichter oder mittelschwerer- bis schwerer Depression* und akutem Schlaganfall erwies sich *Nortriptylin* bei der Reduzierung depressiver Symptome gegenüber *Fluoxetin* und Placebo als überlegen [1006]. Die Wirksamkeit von Nortriptylin wurde bereits in einer früheren Studie gegenüber Placebo demonstriert [1007]. In einer anderen randomisiert kontrollierten Studie zeigte *Fluoxetin* (20 mg/d über drei Monate) hinsichtlich der Depressivität im BDI keine signifikanten Effekte, reduzierte jedoch insbesondere die Neigung zu Ärgerlichkeit und Wutausbrüchen [1008].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere **doppelblinde Studie** mit *Sertralin* (50-100 mg/d über 26 Wochen), die zwar eine Verbesserung der depressiven Symptomatik in der MADRS, jedoch keinen signifikanten Behandlungseffekt auf eine leichte bzw. mittelgradige bis schwere Depression demonstrierte [1009]. In einer weiteren **doppelblinden Studie** zu *Fluoxetin* (20 mg/d über drei Monate) zeigte sich zum Behandlungsende kein Vorteil des Verums gegenüber Placebo hinsichtlich der Depressivitätsreduzierung; 18 Monate später fand sich jedoch eine deutlich geringere depressive Symptomatik in der Behandlungsgruppe [1010]. Dagegen fand eine **doppelblinde Studie** mit

Fluoxetin (20 mg/d über sechs Wochen) eine stärkere Remission der Depressivität als Placebo, gemessen mit der MADRS [1011].

Eine weitere **doppelblinde Studie** zur Behandlung von PSD zeigte eine bessere Wirksamkeit von *Citalopram* (10-40mg/d) gegenüber Placebo bei der Verringerung der Depressivität in der HDRS [1012]. In weiteren **placebokontrollierten Studien** an depressiven Schlaganfallpatienten erwies sich wiederum *Citalopram* [1012], nicht aber Nefazodon [1013] als wirksam. Masand et al. (1991) [1014] behandelten Patienten mit PSD entweder mit *Dextroamphetamin* oder *Methylphenidat*. 82 % der Patienten zeigten auf die Behandlung eine Response, die sich zwischen beiden Wirkstoffen nicht unterschied. Die Autoren fanden auch, dass die Symptombesserung bereits nach zwei Tagen eintrat.

Eine aktuelle Studie zeigte, dass der Einsatz von *Escitalopram* nach einem Schlaganfall die Inzidenz von depressiven Episoden im Vergleich zu einem Placebo signifikant reduzieren 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 [1015].

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 [1003; 1016].

Zur **EKT bei PSD** liegen bisher lediglich **Einzelfallberichte** bzw. **retrospektive Studien** vor (z. B. [1017; 1018]), die nahe legen, dass EKT auch für Patienten mit PSD eine effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit sein könnte (vgl. auch [1003]).

Auch für die **Wirksamkeit der KVT** bei Patienten mit Depression nach einem Schlaganfall gibt es **Belege aus offenen Studien** [1019]. Insgesamt mangelt es bislang noch an gut kontrollierten Studien zur Wirksamkeit psychotherapeutischer bzw. psychologischer Verfahren bei PSD (vgl. [1020]).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-72 Patienten mit einer Depression nach Schlaganfall sollte unter Beachtung der Gefahren anticholinergischer Begleitwirkungen eine Pharmakotherapie angeboten werden (empirische Hinweise liegen vor für Fluoxetin, Citalopram und Nortriptylin).	B

H 3.6.2.2 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 30-40 % der Patienten mit Tumorerkrankungen eine komorbide psychische Störung innerhalb der letzten zwölf Monate auf [81]. In einer epidemiologischen Studie an Krebspatienten in der stationären Rehabilitation wurde bei 18,9 % eine depressive Störung innerhalb der letzten zwölf Monate diagnostiziert [81].

Obwohl erst **wenige randomisierte placebokontrollierte Studien zu antidepressiver Pharmakotherapie** bei Tumorkranken durchgeführt wurden, wird insbesondere bei ausgeprägten depressiven Störungen (*mittelgradigen und schweren depressiven Episoden*) eine (Mit-) Behandlung durch Antidepressiva empfohlen [966]. Häufig werden die nebenwirkungsärmeren *Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)* vorgeschlagen, jedoch auch *trizyklische Antidepressiva (TZA)* werden zur Behandlung komorbider depressiver und Angststörungen eingesetzt [1021]. Die bisher einzige **Vergleichsstudie** von SSRIs und TZAs bei onkologischen Patienten zeigte keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen zwei Präparaten (*Paroxetin* vs. *Desipramin*) [1022]. Im Bereich der palliativen Onkologie ist die Behandlung mit Antidepressiva häufig Bestandteil einer komplexen tumorspezifischen Schmerztherapie [1023].

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 [1024; 1025]. Allerdings gibt es bislang **kaum Untersuchungen, die die Wirksamkeit einer depressionsspezifischen Psychotherapie bei Tumorpatienten erforscht haben** [966], so dass hier auf die allgemein für depressive Störungen evidenzbasierten psychotherapeutischen Strategien verwiesen wird.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-73 Bei einer Komorbidität von mittelgradiger bis schwerer depressiver Störung und Tumorerkrankung kann eine Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum, insbesondere einem SSRI angeboten werden.	0
3-74 Hinsichtlich der Psychotherapie der Depression bei Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und Krebserkrankung kann aufgrund fehlender spezifischer Studien nur allgemein auf die Empfehlungen zur Psychotherapie verwiesen werden.	Statement

H 3.6.2.3 Diabetes mellitus

Patienten mit **Diabetes mellitus** leiden unter einem doppelt so hohen Risiko für depressive Störungen wie Stoffwechselgesunde, mit einer Prävalenz von bis zu 30 % [81; 1026]. Weniger als ein Drittel aller Patienten mit komorbider Depression wird diagnostiziert [1027]. Bei bis zu 75 % der Diabetespatienten mit Depression ist dieser Verlauf chronisch im Sinne *rezidivierender depressiver Episoden* [1028]. Die Befundlage hinsichtlich der negativen Auswirkungen einer komorbiden Depression auf die Prognose des Diabetes ist eindeutig. Eine Depression geht einher mit einer *schlechteren Stoffwechseleinstellung* bzw. ist mit *Komplikationen* assoziiert [1029; 1030].

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 [1031; 1032]. Ebenso erhöht eine komorbide Depression das Risiko für funktionelle Einschränkungen im Alltag und führt zu deutlichen Zusatzkosten in der Versorgung [1033; 1034].

Neben diabetesunspezifischen Variablen, wie z. B. Geschlecht, soziale Unterstützungsmöglichkeiten und Familienstand, spielen diabetesspezifische Risikofaktoren im Hinblick auf Depressivität eine wichtige Rolle [1035; 1036]. 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 [1037].
- *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 Blutglukosestoffwechsellaage* (d. h. 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.

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 und einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei Diabetespatienten [1028; 1038]. 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. [1039]).
- *Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)* sind bei einer antidepressiven Medikation im Regelfall die Substanzgruppe der ersten Wahl [1040]. Für den Typ-2-Diabetes ist hier zusätzlich auf die *Erleichterung der Gewichtsreduktion* und damit die *Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellaage* unter SSRI hinzuweisen [1041]. 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. [1042]).

Im Hinblick auf die Behandlung der Depression bei Menschen mit Diabetes hat sich in einer der **wenigen Studien zur Psychotherapie** eine zehnwöchige *kognitiv-behaviorale Gruppentherapie* in Kombination mit einer psychoedukativen Maßnahme als effektiv erwiesen (Remissionsraten: 85,0 % in der Interventionsgruppe gegenüber 27,3 % in der Kontrollgruppe) und war tendenziell auch mit einem niedrigeren HbA1c-Wert verbunden [1043].

Katon et al. (2004) [136] untersuchten in ihrer *Pathways-Study* die Wirkung einer *antidepressiven Medikation* und/oder einer *Psychotherapie* (Problemlösetherapie [problem-solving therapy, PST], zehn- bis zwölf Sitzungen) gegenüber einer Standardbehandlung ohne psychotherapeutische Behandlung, wobei bei Non-Response ein Switching von der Medikation auf PST (und umgekehrt) bzw. von Medikation auf ein anderes Medikament möglich war. Dabei verringerte sich die Depressivität in der Interventionsgruppe signifikant; die Behandlung hatte jedoch auf die HbA1c-Werte keinen Einfluss.

In der *IMPACT-Studie* untersuchten Williams et al. (2004) [1044], inwieweit entweder eine *antidepressive Medikation* (in der Regel ein SSRI) oder eine *Problemlösetherapie* (sech- bis acht Sitzungen) gegenüber einer Standardbehandlung ohne systematische Medikation oder Psychotherapie Depressivität bei älteren Patienten mit Diabetes verringerten. Die Patienten in der Interventionsgruppe wiesen in der Zwölf-Monats-Katamnese signifikant geringere Depressivitätswerte und eine signifikant stärkere Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus auf, außerdem hielten sie sich eher an den Therapieplan. Der mittlere HbA1c-Wert blieb jedoch unverändert und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus nennen weiterhin die interpersonelle Therapie sowie tiefenpsychologische Psychotherapie als mögliche Behandlungsansätze bei komorbider depressiver Störung (z. B. [1045]).

Zentrale Themen, die im Rahmen der Therapie bearbeitet werden sollte, sind oft Sorgen und Zukunftsängste aufgrund bestehender oder drohender diabetischer Folgeerkrankungen sowie dysfunktionale Kognitionen, wie persistierende Selbstvorwürfe und Schuldgefühle. Ebenso sind eine Überforderung durch das Diabetesselbstmanagement und subjektiv wahrgenommene Einschränkungen der Lebensführung durch den Diabetes zu beachten, denen z. B. durch die Vermittlung und Stärkung der Selbstbehandlungskompetenzen oder das Aufzeigen von Ressourcen, insbesondere der sozialen Unterstützung im Alltag, begegnet werden kann.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-75 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.	B
3-76 Wenn bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung eine Pharmakotherapie vorgesehen ist, sollten SSRI angeboten werden.	B

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-77 Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus mit diabetischer sensomotorischer schmerzhafter Neuropathie und depressiver Störung kann eine Pharmakotherapie mit einem trizyklischen Antidepressivum angeboten werden, da diese auch analgetische Wirkung haben. Allerdings können mit TZA eine Gewichtszunahme und eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle verbunden sein.	0
3-78 Bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung sollte eine Psychotherapie zur Verringerung der Depressivität und zur Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus angeboten werden.	B

H 3.6.2.4 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 [966; 1046; 1047]. Umgekehrt weisen Studien auch nach, dass Patienten mit einer depressiven Episode häufig chronische somatische Schmerzen berichten, in der Untersuchung von Ohayon und Schatzberg (2003) [1048] in 47 % der Fälle. Eine sekundäre, auf der Grundlage chronischer Schmerzen entstandene Depression ist hierbei deutlich häufiger als die sekundäre Entwicklung chronischen Schmerzes aus einer primären Depression heraus. Zudem ist die Suizidrate unter Patienten mit chronischem Schmerz hoch [1049].

Die **Wirksamkeit serotonerg und noradrenerg wirkender Antidepressiva** bezüglich der Depressivität bei Patienten mit depressiver Störung und chronischen Schmerzen ist **gut belegt** (Fishbain, 2000; Lynch, 2001). *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 [1050-1052]. Auch **für die Wirksamkeit Kognitiver Verhaltenstherapie** [1053] und **der IPT** (in Kombination mit *Paroxetin*; [1054]) bezüglich der Reduzierung von Depressivität gibt es Evidenz, wobei sich in der Studie von Karp et al. (2005) [1054] zeigte, dass Non-Response auf Psychotherapie mit stärkeren Schmerzen in der Baselinemessung verbunden war.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-79 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.	B
3-80 Eine Psychotherapie (empirische Belege liegen vor für KVT und IPT) kann Patienten mit einer Komorbidität von depressiver Störung und chronischem Schmerz zur Reduzierung der depressiven Symptome angeboten werden.	0

H 3.6.2.5 Demenz bzw. Morbus Parkinson

Die Häufigkeitsangaben zu **depressiven Symptomen und Syndromen** bei **Demenz** schwanken stark, was auch von der Untersuchungsmethode abhängt [85; 129]. Die verschiedenen Schweregrade scheinen etwa gleich häufig zu sein (*sehr wenige depressive Symptome*: 51 %; *leicht*: 27 %; *mittelgradig- bis schwer*: 22 %, [1055]). Eine depressive Episode entwickeln am ehesten die Demenzkranken, die in der Vorgeschichte oder familiär bereits mit Depressionen belastet sind [1056]. Eher häufiger, nämlich mit Prävalenzangaben von bis zu 50 %, finden sich Depressionen bei *vaskulären* und *neurodegenerativen Hirnerkrankungen*, die *subkortikale Funktionskreise*

beeinträchtigen. Dies gilt vor allem für den *Morbus Parkinson* und die *vaskuläre Demenz* bzw. die *Depression nach Schlaganfall* [124; 1057]. Hierfür wird mitunter auch der Begriff der „subkortikalen Demenz“ verwendet [1058; 1059]. Gerade in den letzten Jahren wurde auch versucht, eine „vaskuläre Depression“ zu konzeptualisieren [127].

Das Wechselspiel von Demenz und Depression ist komplex und in der Vergangenheit auch durch die *Pseudodemenzdiskussion*, in der Faktoren wie z. B. Reversibilität und rein funktional versus rein somatisch eine wesentliche Rolle spielen, gekennzeichnet [1060]. Nach einer neuen Metaanalyse erhöht eine Depression in der Vorgeschichte das Risiko, später an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken [130]. Gleichzeitig erhöht eine hirnorganische Erkrankung das Risiko für eine Depression [125]. Eine depressive Störung kann ein Prodrom einer demenziellen Erkrankung sein. Depressionen mit Erstmanifestation im höheren Lebensalter sowie kognitiven Störungen in der Depression zeigen in den folgenden Jahren eine hohe Konversionsrate in eine Demenz (z. B. [1061]). Einige Symptome der beginnenden Demenz zeigen eine erhebliche Überlappung mit einem depressiven Syndrom, vor allem Apathie, sozialer Rückzug, affektive Labilität und Gewichtsabnahme [1062]. Studien zeigen im Vorlauf der Alzheimer-Demenz auch eine erhöhte Suizidalität [1061; 1063].

Die **Differentialdiagnose** zwischen einer beginnenden Demenz und einer Depression kann schwierig sein. Gerade in diesem Feld findet sich dann oft ein „Nihilismus“, bei dem weder angemessen diagnostiziert noch therapiert wird. Dabei sollte in jedem Fall eine Differenzialdiagnostik sowohl der Demenz als auch der Depression erfolgen (vgl. Kapitel H 2.3 „Differenzialdiagnostik“). Die Diagnose einer depressiven Episode sollte auf die Symptome niedergedrückte, depressive Stimmung, reduziertes Selbstwertgefühl, Hoffnungslosigkeit, Beschäftigung mit dem Tod und dem Sterben und Suizidgedanken fokussieren und gleichzeitig auch eine ausreichende zeitliche Stabilität der Symptome einbeziehen [1064; 1065]. Auch bei Zweifeln sollte ein antidepressiver Behandlungsversuch unternommen werden, dessen Wirksamkeit auch zur diagnostischen Klärung beiträgt. Auch ein Antidementivaeinsatz (Cholinesterasehemmer) kann – zusätzlich – zur Besserung beitragen [1066-1069].

Die **Behandlung der Depression bei Patienten mit einer Demenz** trägt zur Verbesserung der kognitiven Funktionen bei und kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und den Funktionsstatus haben [1070; 1071]. Allerdings gibt es bis heute **nur wenige methodisch gute Studien zur Pharmakotherapie** der Depression bei Demenz [589].

In einer **Cochrane-Analyse** wurden Studien, die *Clomipramin*, *Imipramin*, *Citalopram* und *Sertralin* sowie *Moclobemid* im Zeitraum von 1989-2000 untersucht hatten, ausgewertet. Das Vorliegen einer Demenz wurde in verschiedenen Studien mit einer geringeren Responserate auf SSRI in Verbindung gebracht, wenn Patienten mit Demenz mit depressiven Patienten ohne Demenz verglichen wurden [1072; 1073]. Die Auswahl eines Antidepressivums bei Dementen muss in jedem Fall das *anticholinerge Nebenwirkungspotential* und damit die potenzielle *Induktion eines Delires* oder der weiteren *Verschlechterung der kognitiven Funktionen* mit berücksichtigen [1074; 1075]. Zusammengefasst ist es schon aufgrund pathophysiologischer Überlegungen plausibel, bei Vorliegen einer Demenz generell vom Einsatz von (anticholinergen) Trizyklika abzusehen [1076].

Die anticholinerge Potenz von *Amitriptylin* wiederum wird gewünscht, wenn derzeit diese Substanz als *Mittel der Wahl bei Depression bei Parkinson-Krankheit (ohne Demenz)* empfohlen wird [1077]. Untersucht wurden hierfür auch *Nortriptylin* und SSRI wie *Sertralin* und *Paroxetin*. Dennoch bemängelt auch hier die Cochrane-Analyse die schlechte Datenlage [1078].

Die **antidepressive Wirksamkeit von EKT** bei Patienten mit Demenz und komorbider depressiver Störungen ist **bislang kaum untersucht**. In einer Studie an 31 Patienten mit überwiegend vaskulärer Demenz komplizierten bei 49 % delirante Zustände die Behandlung [1079]. Auch hier ist die Datenbasis noch unzureichend [799].

Verhaltenstherapeutische Strategien erwiesen sich bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und *leichter bzw. mittelschwerer oder schwerer depressiver Episode* als wirksam bei der Verringerung depressiver Symptome, und zwar bei den Patienten selbst wie bei ihren pflegenden Angehörigen [1070]. Die Effekte in der Interventionsgruppe unterschieden sich signifikant von einer Standardbehandlung und einer Warteliste als Kontrollbedingung. Im Rahmen dieser Intervention wurden Verhaltensstrategien und Aktivitäten vermittelt, die eine Verringerung typisch depressiven Verhaltensweisen wie sozialem Rückzug oder Grübelneigung entgegenwirken, andererseits wurde die

Interaktion zwischen Patienten und ihren pflegenden Angehörigen, die den negativen Affekt mit aufrechterhält oder mit verursacht, modifiziert.

Zur Therapie der Depression bei dementen Patienten wurden weitere psychotherapeutische Verfahren untersucht. In einer Studie erwies sich die *Problemlösetherapie* über zwölf Wochen bei älteren Patienten mit Depression und exekutiver Dysfunktion als wirksamer sowohl bei der Verringerung depressiver Symptome als auch bei der Verbesserung des psychosozialen und kognitiven Funktionsstatus im Vergleich zu einer supportiven Therapie [1080]. Auch für die *Erinnerungstherapie*, bei der relevante biographische Erinnerungen geweckt bzw. erhalten werden sollen sowie für weitere nichtpharmakologische Maßnahmen finden sich Hinweise auf stimmungsaufhellende Wirkung [1081; 1082]. Dennoch gibt es bislang zu wenig gute Studien. Insgesamt legen die Befunde gerade zu diesem Thema nahe, dass in Anbetracht der Alterung der Bevölkerung die Anstrengungen für besser belegte Therapien erhöht werden müssen.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-81 Die Studienlage zur Unterstützung von spezifischen Empfehlungen zur Behandlung der Komorbidität mit einer Demenz ist nicht hinreichend.	Statement
3-82 Wenn eine Pharmakotherapie eingeleitet wird, sollte die Auswahl des Antidepressivums bei einer Komorbidität von Demenz und depressiver Störung das anticholinerge Nebenwirkungspotential und damit die Potenz der Induktion eines Delires und der weiteren Verschlechterung der kognitiven Funktionen berücksichtigen.	B

H 3.7 Management bei Suizidgefahr

H 3.7.1 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]. Pöldinger (1980) [1083] unterscheidet als verschiedene Stadien der Entwicklung suizidalen Verhaltens eine *Erwägungs-*, eine *Ambivalenz-* und eine *Entschlussphase*. Suizidalität hat entsprechend graduelle Ausprägungen (vgl. [14; 1083-1085]):

1. Wunsch nach Ruhe oder Pause („passiver Todeswunsch“);
2. Suizidgedanken/Suizidideen (konkrete Ideen, fluktuierend auftretende Ideen, sich zwanghaft aufdrängende Ideen, impulshaft einschießende Suizidideen, Suizidideen im Sinne akustischer Halluzinationen);
3. Suizidpläne/Suizidvorbereitungen (konkretisierte, geäußerte oder nicht geäußerte Suizidabsicht; abgebrochene suizidale Handlungen);
4. 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 [1086]. 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 [1087].

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 [1088-1091]. Das höchste Suizidrisiko überhaupt haben *ältere Männer*, wobei die Suizidrate bei Männern über ca. 70 Jahren exponentiell ansteigt (vgl. Kapitel H 1.2 „Depressionsleitlinien in Deutschland“). **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 [1088; 1090]. Deshalb besitzt die Beachtung von Suizidalität im Rahmen der Depressionstherapie höchsten Stellenwert.

Nur eine **direkte Thematisierung ermöglicht eine valide Abschätzung gegenwärtiger Suizidalität**. Dabei darf sich der Behandler nicht scheuen, 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 [1085]. 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 [14; 21; 1085]):

Tabelle 26: Risikofaktoren für Suizidalität

Suizidintention:
<ul style="list-style-type: none"> • 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:
<ul style="list-style-type: none"> • Gefühle von großer Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit und Schuld • Keine Zukunftsvorstellungen • Starke Eingekerkeltheit 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:
<ul style="list-style-type: none"> • 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. [1092] [1090; 1093]), 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-83 Suizidalität sollte bei depressiven Patienten immer direkt thematisiert, präzise und detailliert erfragt und vor dem Hintergrund vorhandener Ressourcen beurteilt werden.	KKP

H 3.7.2 Suizidprävention und Notfallinterventionen bei Suizidalität

Suizidprävention bei depressiven Patienten (aber auch bei anderen psychisch kranken Menschen oder Menschen in suizidalen Krisen) umfasst vier Hauptaspekte [14]:

Tabelle 27: Hauptaspekte der Suizidprävention

1. Gesprächs- und Beziehungsangebot;
2. Diagnostik von Suizidalität einschließlich Risikofaktoren (vgl. Kapitel H 2.3.2 „Suizidalität“);
3. Klärung und Regelung der aktuellen Situation;
4. Therapieplanung unter Berücksichtigung der Suizidgefahr.

H 3.7.2.1 Gesprächs- und Beziehungsangebot

Wesentliche Merkmale des Gesprächs- und Beziehungsangebots an suizidale Patienten sind [14; 1094]:

- 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 [1095];
- 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).

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-84 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.	KKP

H 3.7.2.2 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. [14] und Tabelle 11). 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 [14].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-85 Die Diagnostik bei suizidalen Patienten schließt die Erfassung der graduellen Ausprägung der Suizidalität und die Abschätzung des aktuellen Handlungsdrucks bzw. die aktuelle Distanziertheit von Suizidalität ein.	Statement

H 3.7.2.3 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 H 3.7.5 „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) (siehe Kapitel H 3.1.4.);
- nach internistischer/chirurgischer Erstversorgung bei Suizidversuch konsiliarische Abklärung durch einen entsprechend qualifizierten Facharzt;
- 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.

H 3.7.2.4 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 [14]:

- 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 H 3.3 und Kapitel H 3.7.4), Psychotherapie (siehe Kapitel H 3.4 und Kapitel H 3.7.5) und psychotherapeutischer Basisbehandlung (siehe Kapitel H 3.4 „Psychotherapie“);
- Planung und Beginn von Psychopharmakotherapie und/oder Psychotherapie unter Berücksichtigung von Suizidalität.

H 3.7.3 Indikationen für eine stationäre Therapie

Zur Entscheidung, einen suizidalen Patienten ambulant behandeln zu können oder eine Klinikeinweisung (*freiwillig* oder *nach dem Unterbringungsgesetz*) 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 individuelle Sicherheit des Patienten das Hauptaugenmerk besitzt [1096-1103]. 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. (1997) [1104] hat gezeigt, dass kurze stationäre Aufenthalte (ein- bis vier Tage) das Suizidrisiko eines Patienten nicht reduzieren. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3- 86 Eine stationäre Einweisung sollte für suizidale Patienten erwogen werden, <ul style="list-style-type: none"> • die akut suizidgefährdet sind; • die nach einem Suizidversuch medizinischer Versorgung bedürfen; • die wegen der zugrunde liegenden 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. 	B

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 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 [263].

Am wenigsten eingreifend ist es für alle Beteiligten, wenn Angehörige oder Freunde den Patienten selbst in das zuständige psychiatrische Krankenhaus bringen. Wenn der Patient sich jedoch weigert, hat es keinen Sinn, einen Krankenwagen zu rufen. Rettungssanitäter dürfen keinerlei körperliche Gewalt anwenden. Sie werden sich deshalb in der Regel weigern, Patienten gegen ihren Willen zu transportieren. Hierfür ist die Polizei zuständig.

Das Unterbringungsverfahren ist in den einzelnen Bundesländern sehr 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. Der Leiter der psychiatrischen Einrichtung oder sein Vertreter, der Facharzt für Psychiatrie sein muss, fertigt ein ärztliches Gutachten an. Nach einer Frist von 24-36 Stunden – dies ist in den einzelnen Bundesländern verschieden – muss der Amtsrichter den Patienten persönlich anhören, falls er sich nicht inzwischen zu einer Behandlung auf freiwilliger Basis entschlossen hat. Der Richter trifft aufgrund einer persönlichen Anhörung, aufgrund des ärztlichen Gutachtens eine Entscheidung über die Unterbringung. Falls der Richter die Auffassung vertritt, dass eine Unterbringung nicht erforderlich ist, muss der Patient entlassen werden [263].

H 3.7.4 Pharmakotherapie

H 3.7.4.1 Antidepressiva

Obwohl es nahe liegt, von antidepressiv wirksamen Medikamenten auch eine suizidalitätsverringende Wirkung anzunehmen, konnte ein solcher Effekt bislang für Antidepressiva nicht gesichert werden. Es liegen mindestens sechs große **systematische Übersichtsarbeiten** und **Metaanalysen** vor [39; 359; 360; 367; 368; 517], die jeweils die Daten von sehr vielen Patienten (zwischen knapp 20 000 bis fast 90 000 Patienten) auswerteten. Hierunter befinden sich drei Arbeiten [39; 359; 360], die die Daten aus den bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereichten Zulassungsstudien

analysierten. In keiner der Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigte sich bei den mit Antidepressiva behandelten Patienten eine geringere Rate an suizidalen Handlungen (Suizidversuche und Suizide) als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bezüglich der *SSRI* wird kontrovers diskutiert, ob es aufgrund von exzitatorischen Nebenwirkungen wie Agitiertheit oder Akathisie zum Auftreten von akuter Suizidalität kommen kann [15; 19; 354]. Mehrere Übersichten kontrollierter Studien [39; 359; 360], aber auch epidemiologische Untersuchungen [361] kommen zu dem Schluss, dass **keine erhöhte Suizidalität unter SSRI** vorliegt; andererseits schließt dies das Vorhandensein seltener Nebenwirkungen bei entsprechend prädisponierten Patienten nicht aus [19; 362; 363]. Auch fanden einige epidemiologische Studien ein erhöhtes Risiko von SSRI im Vergleich zu TZA [364; 365]. Für einen Einsatz von SSRI bei suizidgefährdeten Patienten kann allerdings ihre größere Sicherheit auch bei Überdosierung im Vergleich zu TZA und MAO-Hemmern sprechen ([1105-1108].

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-87 Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden.	B
3-88 Antidepressiva können jedoch bei suizidalen depressiven Patienten zur Depressionsbehandlung im Rahmen der allgemeinen Empfehlungen eingesetzt werden.	0
3-89 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

H 3.7.4.2 Stimmungsstabilisierer

Konsistent zeigen **Metaanalysen** [412-415] und große Vergleichsuntersuchungen [411], dass **Lithium zu einer signifikanten Senkung der Rate von Suiziden und Suizidversuchen** führt. Die größte **Metaanalyse** [412] 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. (2007) [414] errechneten in ihrer **aktuellen 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 [518] 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-90 In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A

H 3.7.4.3 Andere Substanzen

Da eine eventuell suizidalitätsfördernde Wirkung von Antidepressiva (insbesondere SSRIs) in erster Linie auf vermehrte Unruhe, Akathisie und exzitatorische Wirkungen zurückgeht [1109], wird häufig eine Kombination mit einem **Anxiolytikum** und **Hypnotikum** zumindest in der akuten Phase bis zum Eintritt des antidepressiven Effekts empfohlen [1085; 1108; 1109]. **Benzodiazepine** wirken dabei kurzfristig entspannend, beruhigend, angstlösend, schlafinduzierend und emotional distanzierend und führen zu einer Dämpfung depressiven oder psychotischen Erlebens. Eine **Metaanalyse** von Furukawa (2002) [1110] zeigte, dass eine **Kombinationsbehandlung aus Antidepressivum und Benzodiazepin** im Hinblick auf ihren antidepressiven Effekt einer antidepressiven Monotherapie tatsächlich 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 [1109]. Antipsychotika bewirken kurz- und längerfristig eine Besserung von Wahn und Halluzinationen sowie eine Angstlösung, Dämpfung von Unruhe, und Verbesserung von Schlafstörungen.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungsgrad
3-91 Eine Akutbehandlung (möglichst < 14 Tage) mit einem Benzodiazepin kann bei suizidgefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden.	0
3-92 Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen sollte die antidepressive Medikation mit einem Antipsychotikum ergänzt werden.	B

H 3.7.5 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 [1111]. Suizidale Menschen haben oftmals 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** [1085; 1111]. Suizidalität erfordert eine *zugewandte, empathische und direkte Haltung* des Behandlers 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 [1085; 1112]. 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 [1085; 1112]. 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 Konfliktthematik im Sinne einer ausgeprägten Selbstwertproblematik basiert [1085; 1113].

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/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. [1111]).

Studien, die explizit versucht haben, die **suizidpräventive Wirksamkeit spezifischer psychotherapeutischer Ansätze** zu evaluieren, sind selten [1114]. Mann et al. (2005) [1115] kommen in ihrem **systematischen Review** zu suizidpräventiven Strategien zum Schluss, dass positive Ergebnisse bezüglich der Reduzierung sich wiederholenden suizidalen Verhaltens für die *Kognitive Verhaltenstherapie* [1116], *Problemlösetherapie* [1097; 1117; 1118] [1119; 1120], *psychodynamische Kurzzeittherapie* [701] sowie intensive Nachbetreuung mit regelmäßigem Kontakt [1121] 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. [1115; 1121]).

Sowohl im ambulanten wie im stationären Bereich wird bei Vorliegen von Suizidalität häufig ein **Nonsuizidvertrag** zwischen dem Therapeuten und dem Patienten geschlossen. Auch wenn keine empirischen Daten vorliegen, die den präventiven Nutzen dieses Vorgehens belegen könnten, sind viele Praktiker der Ansicht, dass ein Nonsuizidvertrag sinnvoll ist und dazu beitragen kann, die Risikoabschätzung transparenter zu gestalten [1085]. 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 Abkommen sollte als Maßnahme zur Stärkung des therapeutischen Bündnisses gesehen werden und dazu beitragen, Selbstkontrolle und Erleben von Selbstwirksamkeit beim Patienten zu stärken [1085]. Der Nutzen von Nonsuizidverträgen wird indes auch kritisch diskutiert: Sie sollten den Therapeuten nicht in Sicherheit wiegen, d. h. Suizide kommen trotz Nonsuizidvertrag vor. Althaus & Hegerl (2004) [1085] schlagen vor, stets im Einzelfall zu prüfen, inwieweit ein Nonsuizidvertrag 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-93 Das kurzfristige Ziel von Kriseninterventionen oder Psychotherapie bei akuter Suizidalität besteht in intensiver Kontaktgestaltung und der aktiven unmittelbaren Unterstützung und Entlastung bis zum Abklingen der Krise. Eine tragfähige therapeutische Beziehung kann bei suizidgefährdeten Patienten per se suizidpräventiv wirken.	Statement
3-94 Bei suizidgefährdeten Patienten mit einer depressiven Episode sollte eine Psychotherapie in Betracht gezogen werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert.	B

H 3.7.6 Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote

Zur **Suizidprävention durch Nachsorge und Kontaktangebote** liegen bislang nur wenige Studien vor: Motto (1976) [1122] und Motto et al. (1981) [1123] 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 [1124] 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 (einer statt sieben Suizide).

Morgan et al. (1993) [1125] randomisierten 212 Patienten nach 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 [1120].

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 [1102; 1126]. 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 [1127; 1128]. 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 [1129]):

1. Vereinbarung fester persönlicher oder zumindest telefonischer Termine für die ersten Tage nach Entlassung;
2. Einbezug der Familie oder anderer unterstützender Personen in die Entlassplanung;
3. Einbezug derjenigen Personen in die Entlassplanung, die professionell die weitere Behandlung übernehmen, vor der Entlassung zumindest mündlicher Bericht an sie;
4. vollständiger Bericht an den weiterbehandelnden Haus- oder Facharzt unmittelbar nach Entlassung (Diagnostik, bisherige Therapie und die Entlassplanung);
5. 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.

Empfehlungen/Statement	Empfehlungs-grad
3-95 Eine Nachuntersuchung von Patienten, die wegen Suizidalität stationär aufgenommen wurden, soll kurzfristig, maximal 1 Woche nach Entlassung, geplant werden, da in der Zeit nach der Entlassung das Risiko für weitere suizidale Handlungen am höchsten ist.	A
3-96 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 abzuschätzen.	A

Algorithmusverzeichnis

Algorithmus 1:	Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien	64
Algorithmus 2:	Diagnostischer Prozess depressiver Störungen	89
Algorithmus 3:	Therapie depressiver Störungen	90
Algorithmus 4:	Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression	187

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Organigramm der Erstellung der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression	16
Abbildung 2:	Entwicklungsprozess der Leitlinie	22
Abbildung 3:	Rangliste der zehn am meisten beeinträchtigenden Krankheiten weltweit	52
Abbildung 4:	Suizide und Suizidrate nach Alter und Geschlecht pro 100 000 und Jahr in der Altersgruppe	53
Abbildung 5:	Verläufe unipolarer depressiver Störungen	56
Abbildung 6:	Prozedurales Vorgehen bei der Diagnostik der unipolaren depressiven Störung ...	73
Abbildung 7:	Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beteiligte Mitglieder der Konsensrunde	17
Tabelle 2:	Peer-Review-Gruppe	19
Tabelle 3:	Koordinationsteam	19
Tabelle 4:	Quell- und Referenzleitlinien und inhaltlicher Bezug	21
Tabelle 5:	Evidenzebenen	23
Tabelle 6:	Grade der Empfehlung	24
Tabelle 7:	Überleitung der Evidenz- und Empfehlungsgrade der S3-Leitlinie in Empfehlungsgrade NVL Depression	24
Tabelle 8:	Prävalenz affektiver Störungen, Bundesgesundheitssurvey 1998, in %	48
Tabelle 9:	Hauptkategorien affektiver Störungen nach ICD-10	58
Tabelle 10:	Beschwerden, die auf eine depressive Störung hinweisen	65
Tabelle 11:	Risikofaktoren für eine depressive Störung	66
Tabelle 12:	Beispielfragen zur Symptomerfassung	66
Tabelle 13:	Beispiele zu Screeningfragen zur Differenzialdiagnose (aus Composite International Diagnostic Interview nach ICD-10 und DSM-IV	69
Tabelle 14:	Definition von Symptomveränderungen	76
Tabelle 15:	Einstufung des Therapieerfolgs	77
Tabelle 16:	Schritte der Partizipativen Entscheidungsfindung	81
Tabelle 17:	Auswahlkriterien für Antidepressiva	100
Tabelle 18:	Psychotherapie als Akuttherapie bei leichter- bis mittelschwerer Depression	126
Tabelle 19:	Psychotherapie als Akuttherapie bei schwerer Depression	127
Tabelle 20:	Psychotherapie bei Dysthymie	130
Tabelle 21:	Psychotherapie bei Double Depression	130
Tabelle 22:	Psychotherapie bei chronischer Depression	130
Tabelle 23:	Carry-over-Effekte von Psychotherapie	133
Tabelle 24:	Psychotherapie als Erhaltungstherapie bzw. zur Rezidivprophylaxe	137
Tabelle 25:	Psychotherapie bei behandlungsresistenter Depression	138
Tabelle 26:	Risikofaktoren für Suizidalität	163
Tabelle 27:	Hauptaspekte der Suizidprävention	164

Anhang

Ersetzt durch Version Konsultation 1.2

Anhang 1: Konsentierte Schlüsselfragen

Siehe Kapitel I: Methodik

I.	Anwendungsbereich, Ziele und Methoden der Leitlinie	
I.I	Begründung: Warum ist eine Leitlinie Depression für Deutschland notwendig?	
I.II	Ziele: Welches ist das primäre Ziel dieser Leitlinie?	
I.III	Anwendungsbereich: An welche Fachgruppen/Berufsgruppen richtet sich die Leitlinie primär und wo liegen ihre Grenzen?	
I.IV	Methodik	
I.IV.I	Welche methodischen Vorgehensweisen liegen dieser Leitlinie zugrunde?	
I.IV.II	Wie war der Ablauf der Leitlinien-Entwicklung zu depressiven Störungen?	
I.IV.III	Welche Fach- und Berufsgruppen waren beteiligt und nach welchen Kriterien wurden die Leitlinien-, Konsens- und Expertengruppe ausgewählt?	
I.IV.IV	Welche Gültigkeitsdauer hat die Leitlinie?	
I.IV.V	Welches System der Evidenzeinstufung und welche Kriterien für die Gewichtung der einzelnen Empfehlungen wurden gewählt?	
1.	Grundlagen	
1.1	Begriffsbestimmung: Was wird unter dem Begriff der Depression verstanden?	2
1.2	Deskriptive Epidemiologie	
1.2.1	Welche Prävalenz- und Inzidenz-Raten sind bekannt?	1
1.2.2	Welche epidemiologischen Zusammenhänge existieren zwischen Depression, Alter, Geschlecht bzw. anderen demographischen Faktoren?	1
1.2.3	Welches sind relevante komorbide psychische und somatische Erkrankungen?	3
1.2.4	Welche krankheitsbedingten Begleit- und Folgeerkrankungen treten wie häufig auf und welche Auswirkungen hat die Depression auf die Betroffenen?	
1.3	Ätiopathogenese und Risikofaktoren	
1.3.1	Welche Erklärungsmodelle gibt es für die Entstehung einer Depression?	2
1.3.2	Welche Risikofaktoren sind bekannt?	1
1.4	Verlauf und Prognose	
1.4.1	Wie ist der allgemeine Verlauf einer Depression?	1
1.4.2	Welche erkrankungs-, patientenbezogenen und sozialen Faktoren haben einen Einfluss auf Verlauf und Prognose?	8
1.5	Versorgungsstufen und gesundheitsökonomische Aspekte	
1.5.1	Welche Arten der Versorgung sind wirksam bei depressiven Erkrankungen und welche erbringen die besten Behandlungsergebnisse?	10
1.5.2	Welche direkten und indirekten Kosten sind mit den unterschiedlichen Versorgungsangeboten verbunden?	1
1.5.3	Wie sieht die Versorgungssituation in Bezug auf Über-, Unter- und	4

Fehlversorgung aus? (unter besonderer Berücksichtigung geschlechtsspezifischer, ethnischer, schichtspezifischer, altersspezifischer Aspekte)

2. Diagnostik

2.1 Klassifikation *Wie lassen sich depressive Störungen klassifizieren (nach Syndrom, Schweregrad, Dauer, Verlauf)*

2.2 Symptomatik und Diagnosestellung gemäß ICD-10

2.2.1 *Welche Störungsbilder werden einbezogen?*

5

2.3.2 *Wie stellt man eine Diagnose nach ICD-10? Welches sind die notwendigen diagnostischen Maßnahmen?*

2.3.2 *Wie sieht eine adäquate Patientenaufklärung aus und durch wen sollte sie erfolgen?*

2

2.3 Differenzialdiagnostik und Komorbidität, Zusatzdiagnostik

2.3.1 *Welche differentialdiagnostischen Maßnahmen sind notwendig?*

4

2.3.2 *Welche psychische bzw. somatische Zusatzdiagnostik ist indiziert?*

1

2.3.3 *Wie ist das diagnostische Vorgehen bei komorbiden Erkrankungen?*

1

2.4 Stufenplan der Diagnostik/Red Flags: *Wie verläuft ein optimaler Diagnoseprozess – inklusive der zentralen diagnostischen Meilensteine?*

8

2.5 Verlaufsdiagnostik: *Welche diagnostischen Maßnahmen sind zur Verlaufskontrolle notwendig?*

1

2.6 Screeningdiagnostik: *Ist ein Depressionsscreening sinnvoll? Wenn ja, welche Screeninginstrumente sind empfehlenswert? Welche Ziele sollten verfolgt werden?*

6

3. Therapie

3.1 Behandlungsziele und Einbezug von Patienten und Angehörigen

3.1.1 *Welche krankheitsspezifischen Therapieziele gibt es und wie ist ihr Bezug zu den verschiedenen Behandlungsphasen?*

8

3.1.2 *Welche patientenrelevanten Ziele sollten berücksichtigt werden?*

4

3.1.3 *Wie können Patienten stärker in den Behandlungsprozess einbezogen werden (Shared Decision Making)?*

9

3.2.4 *Wie können Beratung und Einbezug von Angehörigen gestaltet sein (ggf. auch die Versorgung z.B. von Kindern psychisch kranker Eltern)?*

9

3.2 Interaktion der Behandler und Versorgungsebenen (Stufenpläne)

3.2.1 *Welche Akteure sind in der Versorgung relevant (z.B. Hausarzt, Facharzt, Psychotherapeut, Krankenhäuser, Kostenträger, Selbsthilfegruppen)?*

5

3.2.2 *Welche Schnittstellen in der Behandlung sind relevant? Welche Kriterien existieren bzgl. einer Überweisung, wann ist ein Wechsel der Versorgungsebene notwendig?*

7

3.2.3 *Wie können komplexere Behandlungsmöglichkeiten konkret gestaltet und koordiniert werden?*

3

3.2.4 *Wie sollte eine integrierte Versorgung organisiert werden?*

4

3.3 Behandlungsmöglichkeiten (Akut-, Langzeit-, und Rezidivbehandlung)

3.3.1	<i>Welche Indikationen und Kriterien sprechen für eine Psychotherapie als erste Behandlungsalternative? Welche Kontraindikationen sind zu beachten?</i>	5
3.3.2	<i>Welche Indikationen und Kriterien sprechen für eine Pharmakotherapie als erste Behandlungsalternative? Welche Kontraindikationen sind zu beachten?</i>	5
3.3.3	<i>Gibt es einen Vorteil in der Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie? Welche Indikationen und Kriterien sprechen für eine Kombinationsbehandlung?</i>	8
3.3.4	<i>Welche Indikationen und Kriterien sprechen für die Strategie des "watchful waiting / abwartendes Beobachten"? Welche Kontraindikationen sind zu beachten?</i>	2
3.3.5	<i>Welche Besonderheiten bei der Wahl der Behandlung sind bei Schwangeren, bei Jugendlichen, bei älteren Menschen und bei Migranten zu beachten?</i>	
3.3.6	<i>Wie sollte ein effektives Case-Management gestaltet werden?</i>	1
3.3.7	<i>Wie kann der Behandlungsverlauf effektiv geprüft werden (Monitoring) und welches sind die zentralen Wirkungsprüfungszeitpunkte?</i>	11
3.4	Pharmakotherapie (Akut-, Langzeit-, und Rezidivbehandlung)	
3.4.1	<i>Welche Antidepressiva sind effektiv in der Behandlung einer Depression?</i>	5
3.4.2	<i>Wovon hängt die Wahl des Antidepressivums ab? (Schweregrad, Subtyp, Geschlecht, Alter, Nebenwirkungen, Symptome bei Reduktion oder Beendigung der Medikation, Behandlungsphase, Setting)</i>	
3.4.3	<i>Ist ein bestimmtes (oder eine Klasse von) Antidepressivum effektiver im Vergleich zu anderen Wirkstoffen (bezogen auf zu definierende patientenrelevante Endpunkte)?</i>	2
3.4.4	<i>Wie kann die Compliance der Patienten gesichert und gemessen werden?</i>	
3.4.5	<i>Welche Switching /Augmentations-Strategien sind effektiv?</i>	1
3.4.6	<i>Welches sind zentrale Nebenwirkungen der verschiedenen Antidepressiva und wie sieht ein effektives Nebenwirkungsmanagement aus?</i>	1
3.4.7	<i>Welche neuen pharmakogenetischen und -kinetischen Erkenntnisse gibt es bezüglich der differentiellen Wirksamkeit von Antidepressiva?</i>	2
3.4.8	<i>Welches sind die entscheidenden Arzneimittelinteraktionen der verschiedenen Antidepressivaklassen und wie sieht ein effektives Arzneimittelinteraktionsmanagement aus?</i>	3
3.4.9	<i>Welche psychopharmakologischen Strategien sind effektiv bei behandlungs-resistenter Depression?</i>	1
3.4.10	<i>Welche pharmakologischen Managementstrategien verhindern einen Rückfall?</i>	
3.4.11	<i>Welche anderen Substanzen (Johanniskraut, Benzodiazepine, Neuroleptika etc.) haben antidepressive Eigenschaften und welche Vor- und Nachteile sind dabei zu beachten?</i>	
3.5	Psychotherapieverfahren (Akut-, Langzeit-, und Rezidivbehandlung)	
3.5.1	<i>Welche Psychotherapieverfahren sind effektiv bei der Behandlung?</i>	3
3.5.2	<i>Was sind die zentralen Ziele und das Vorgehen der verschiedenen psychotherapeutischen Ansätze? Gibt es differentielle Kriterien für die Indikation zu einer spezifischen Psychotherapie?</i>	7
3.5.3	<i>Gibt es psychotherapeutische Verfahren, die im Vergleich zu anderen Psychotherapien effektiver sind (bezogen auf patientenrelevante Endpunkte)?</i>	1

3.5.4	<i>Welche psychotherapeutischen Strategien bzw. Verfahren sind effektiv bei behandlungsresistenter Depression?</i>	3
3.5.5	<i>Welche psychotherapeutischen Managementstrategien verhindern einen Rückfall?</i>	2
3.6	Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren	
3.6.1	<i>Gibt es Wirksamkeitsnachweise für die Behandlung mit anderen somatischen Therapieverfahren (Lichttherapie, Schlafentzug, Elektrokrampftherapie, Sport, TMS, Stimulationsverfahren etc.)? Welche Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind zu beachten?</i>	3
3.6.2	<i>Welche Kombinationsmöglichkeiten gibt es mit Psychopharmakologie und Psychotherapie?</i>	
3.7	Therapie von Komorbidität	
3.7.1	<i>Welches sind effektive Behandlungsmaßnahmen bei somatischer Komorbidität (z.B. Diabetes, KHK, neurologische Erkrankungen etc.)?</i>	5
3.7.2	<i>Welches sind effektive Behandlungsmaßnahmen bei psychischer Komorbidität (z.B. Angst, Sucht, etc.)?</i>	8
3.7	Management bei Suizidgefahr	
3.7.1	<i>Wie sollte ein Management bei Suizidalität gestaltet sein?</i>	1
3.7.2	<i>Welche Maßnahmen sind auf welcher Versorgungsebene zur Suizidprävention notwendig?</i>	2
3.7.3	<i>Wann ist eine Überweisung zur stationären Behandlung notwendig?</i>	1
3.8	Schulung von Patienten und Angehörigen	
3.8.1	<i>Gibt es zielgruppenorientierte, strukturierte und insbesondere evaluierte Patienten-/ Angehörigen -Schulungsprogramme?</i>	6
3.8.2	<i>Wie ist deren Indikation und Wirksamkeit bezüglich der Therapieziele?</i>	
3.8	Schulung von Patienten und Angehörigen	
3.8.1	<i>Unter welchen Voraussetzungen sind welche Rehabilitationsmaßnahmen indiziert (Differentielle Indikation)? Welche Kontraindikationen sind zu beachten?</i>	2
3.8.2	<i>Welches sind relevante erkrankungs- und patientenbezogene Rehabilitationsziele?</i>	1
3.8.3	<i>Welches sind relevante rehabilitative Behandlungselemente?</i>	1
3.8.4	<i>Wie effektiv sind Rehabilitationsmaßnahmen bei der Behandlung der Depression?</i>	

Anhang 2: Cut-off-Werte bei Fragebogenverfahren

Siehe Kapitel 2: Diagnostik

Testverfahren	Cut-off-Werte
Beck-Depressions-Inventar (BDI) [1130-1132]	<p>< 10: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert</p> <p>10-19: leichtes depressives Syndrom</p> <p>20-29: mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 30: schweres depressives Syndrom</p>
Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) [1133]	<p>< 13: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert</p> <p>13-19: leichtes depressives Syndrom</p> <p>20-28: mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 29: schweres depressives Syndrom</p>
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [962; 1134]	<p>≤ 7: keine Depression bzw. klinisch unauffällig</p> <p>8-10: „suspekt“, d.h. zumindest leichte depressive Störung</p> <p>> 10: klinisch relevantes depressives Syndrom</p>
Symptom Checklist (SCL 90-R)	Es liegen bislang keine zuverlässigen cut-off-Werte für die SCL 90-R vor.
Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) [209; 1132]	≥ 5 der 9 Items werden bejaht (wenigstens „mehr als die Hälfte der Tage“): Major Depression (mindestens mittelgradige depressive Störung)
Geriatrische Depressionsskala [233]	<p>0-5 Punkte: klinisch unauffällig</p> <p>≥ 6 Punkte: depressive Störung wahrscheinlich</p>
Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HDRS; 17-Item-Version) [1134]	<p>≤ 8: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert</p> <p>9-16: leichtes depressives Syndrom</p> <p>17-24: mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 25: schweres depressives Syndrom</p>
Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) [238; 1135]	<p>0-5: kein depressives Syndrom</p> <p>6-14: leichtes depressives Syndrom</p> <p>15-24: mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 25: schweres depressives Syndrom</p>
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	<p>0-6: kein depressives Syndrom bzw. Remittiert</p> <p>7-19: leichtes depressives Syndrom</p> <p>20-34: mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 35: schweres depressives Syndrom</p>

Anhang 3: Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring (mod. n. [15], und dort zitierten Quellen)

Siehe Kapitel 4.3: Psychopharmakotherapie

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard-Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration [ng/ml]	Zusammenhang zwischen Serumspiegel und klinischer Wirkung
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)				
Amitriptylin	25-50	100-300	80-200	sehr hoch
Amitriptylinoxid	30-60	100-300	--	--
Clomipramin	25-50	100-250	175-450	sehr hoch
Desipramin	25-50	100-250	100-300	hoch
Doxepin	25-50	100-300	50-150	nachgewiesen
Imipramin	25-50	100-300	175-300	sehr hoch
Maprotilin	25-50	100-225	125-200	nachgewiesen
Nortriptylin	25-50	50-200	70-170	sehr hoch
Trimipramin	25-50	100-300	150-350	nachgewiesen
Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)				
Citalopram	20	20-40	30-130	nachgewiesen
Escitalopram	10	10-20	15-89	geringfügig
Fluoxetin	20	20-40	120-300	nachgewiesen
Fluvoxamin	50	100-250	150-300	geringfügig
Paroxetin	20	20-40	70-120	nachgewiesen
Sertralin	50	50-100	10-50	nachgewiesen
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren				
Moclobemid	150	300-600	300-1 000	geringfügig
Tranylcypromin	10	20-40	-	nicht nachgewiesen
Selektive Serotonin-/ Noradrenalin- Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)				
Venlafaxin	37,5-75	75-225	195-400	hoch
Duloxetin	30-60	60	20-100	
Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)				
Reboxetin	4-8	8-12	10-100	geringfügig
Alpha2-Rezeptor-Antagonisten				
Mianserin	30	60-120	15-70	nachgewiesen
Mirtazapin	15	15-45	40-80	nachgewiesen
Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer				
Bupropion	150	150-300	bis 100	geringfügig

Anhang 4: Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring (soweit anwendbar) (mod. n. [15] und dort zitierten Quellen)

Siehe Kapitel 4.3: Psychopharmakotherapie

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	sehr hoch	
Phytopharmaka				
Hypericum perforatum (Johanniskraut)	Unsicherheit bezüglich des Wirkmechanismus und des verantwortlichen Wirkstoffes. Dosierung unsicher wegen schwankender Wirkstoff-konzentrationen der pflanzlichen Zubereitung. Angeboten werden 500-1 000 mg Trockenextrakt.			

Anhang 5: Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen (mod. nach [15] und dort zitierten Quellen)

Siehe Kapitel 4.3: Psychopharmakotherapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikationen
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, TZA (Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, NSMRI)		
--	Verstärkung der anticholinergen und/oder sedierenden Effekte bei Kombination mit anderen Anticholinergika oder zentral-dämpfenden Stoffen: Antihistaminika, Parkinsonmittel, Hypnotika/Sedativa/Tranquilizer, Neuroleptika, Anästhetika, Alkohol (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 (Tranlycypromin) vermeiden (hypertone Krisen, Hyperpyrexie, Krampfanfälle) (pd); Wirkungsverstärkung von oralen Antikoagulantien (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. Clomipramin: Eine Kombination auch mit reversiblen MAO-Hemmern vermeiden (lebensgefährliches serotonerges Syndrom).	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 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.
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. Blutungsneigung kann erhöht sein. Gelegentlich Hautausschläge (absetzen, wenn Fieber und immunallergische Symptome hinzutreten!). Hyponatriämie, SIADH. Selten	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. Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert: serotonerges Syndrom (Bauchkrämpfe, Kleinhirnzeichen, Myoklonus, Verwirrtheit, Schwitzen,	Kombination mit MAO-Hemmstoffen (s. o.). 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.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikationen
<p>extrapyramidalmotorische Störungen. Gelegentlich Sinusbradykardie. Im Vergleich zu TZA sehr viel geringere anticholinerge, adrenolytische, antihistaminerge und kardiotope UAW. Citalopram: Kumulationsgefahr bei alten Patienten und Leberinsuffizienz. Paroxetin: Entzugssymptome bei abruptem Absetzen; bei Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 2,7 mg/dl) oder schwerer Leberinsuffizienz Dosis reduzieren. Sertralin: Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz.</p>	<p>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 Azetylsalizylsäure, NSAR und orale Antikoaganzien (Gerinnungsparameter) (pk). 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, Zotepin) bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk). Enzyminduktoren (Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital) können den Abbau von SSRI beschleunigen (pk).</p>	

Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

<p>Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, gel. gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Unruhe.</p>	<p>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. Tyramin-haltige 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>Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftung. Phäochromozytom oder Thyreotoxikose. Möglichst nicht einsetzen bei Suizidalität oder erhöhter Krampfbereitschaft. Keine Kombination mit Opioiden oder serotonergen Antidepressiva . Nicht-Einhaltung der tyraminarmen Diät bei Tranylcypromin-Behandlung.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten

<p>Mirtazapin: Sedierung, Benommenheit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Orthostase, Ödeme; cave potenziell Induktion von Agranulozytose; Leberfunktionsstörungen. Venlafaxin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Unruhe, Schlaflosigkeit; dosisabhängige Blutdrucksteigerung – regelmäßige Kontrolle; Hyponatriämie. Duloxetin:</p>	<p>Mirtazapin: Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung anderer Arzneimittel (z. B. Benzodiazepinen) bzw. von Alkohol (pd). Keine gleichzeitige Therapie von Mirtazapin oder Venlafaxin mit MAO-Inhibitoren, Sibutramin, SSRI, Triptanen (pd). Wirkungsverminderung von Mirtazapin durch Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin);</p>	<p>Mirtazapin: Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, kardiale Erkrankungen. Reboxetin: Schwangerschaft, Stillzeit.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikationen
ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Harnverhalt, Schlaflosigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Blutdruckkontrolle angeraten. Reboxetin: Schlaflosigkeit, Hypotonie, Benommenheit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen, Männer: Miktionsbeschwerden und Harnverhaltung.	Wirkungsverstärkung durch Enzyminhibitoren (z. B. HIV-Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin) (pk). Venlafaxin: Konzentrationserhöhung und vermehrte Nebenwirkungen mit Fluoxetin oder Paroxetin (pk u. pd). Reboxetin: evtl. Wirkungsverstärkung durch Enzyminhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Erythromycin, Fluvoxamin) (pk). Duloxetin: s. Fachinformation	

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, Anhang 10: 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.
-------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor (Bupropion)

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Angst, Zittern, Schwindel, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, erhöhter arterieller Blutdruck, Kopfschmerzen, Fieber und Brustschmerzen.	Keine Kombination mit MAO-Hemmern. Erhöhte Plasmaspiegel von Desipramin, Imipramin, Risperidon, Thioridazin, Metoprolol, Propafenon und Flecainid, wenn diese Substanzen gleichzeitig mit Bupropion verabreicht werden.	Krampfleiden, ZNS-Tumore, Behandlung mit weiteren Bupropionhaltigen Medikamenten (z. B. zur Raucherentwöhnung), Alkohol- oder Benzodiazepinentzug, schwere Leberzirrhose, Bulimie, Anorexia nervosa.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)

Schlaflosigkeit, Hypotonie, Benommenheit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen; Männer: Miktionsbeschwerden und Harnverhaltung.	Evtl. Wirkungsverstärkung durch Enzyminhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Erythromycin, Fluvoxamin) (pk).	Schwangerschaft, Stillzeit.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Anhang 6: Mögliche Entscheidungskriterien für die Verordnung verschiedener Antidepressiva-Gruppen (mod. n. [566])

	TZA	SSRI	SSNRI (Venlafaxin, Duloxetin)	Alpha2- Antagonist (Mirtazapin)	MAO-A- Inhibitor (Moclobemid)
Überdosierungssicherheit	-	+	+	+	+
Sedierung	+	-	-	+	-
Lange Anwendungserfahrung	+	+/-	-	-	+/-
Leichte Handbarkeit	-	+	+	+	+

- + trifft zu
- trifft nicht zu

Anhang 7: Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme (nach [535] und <http://www.drug-interactions.com>)

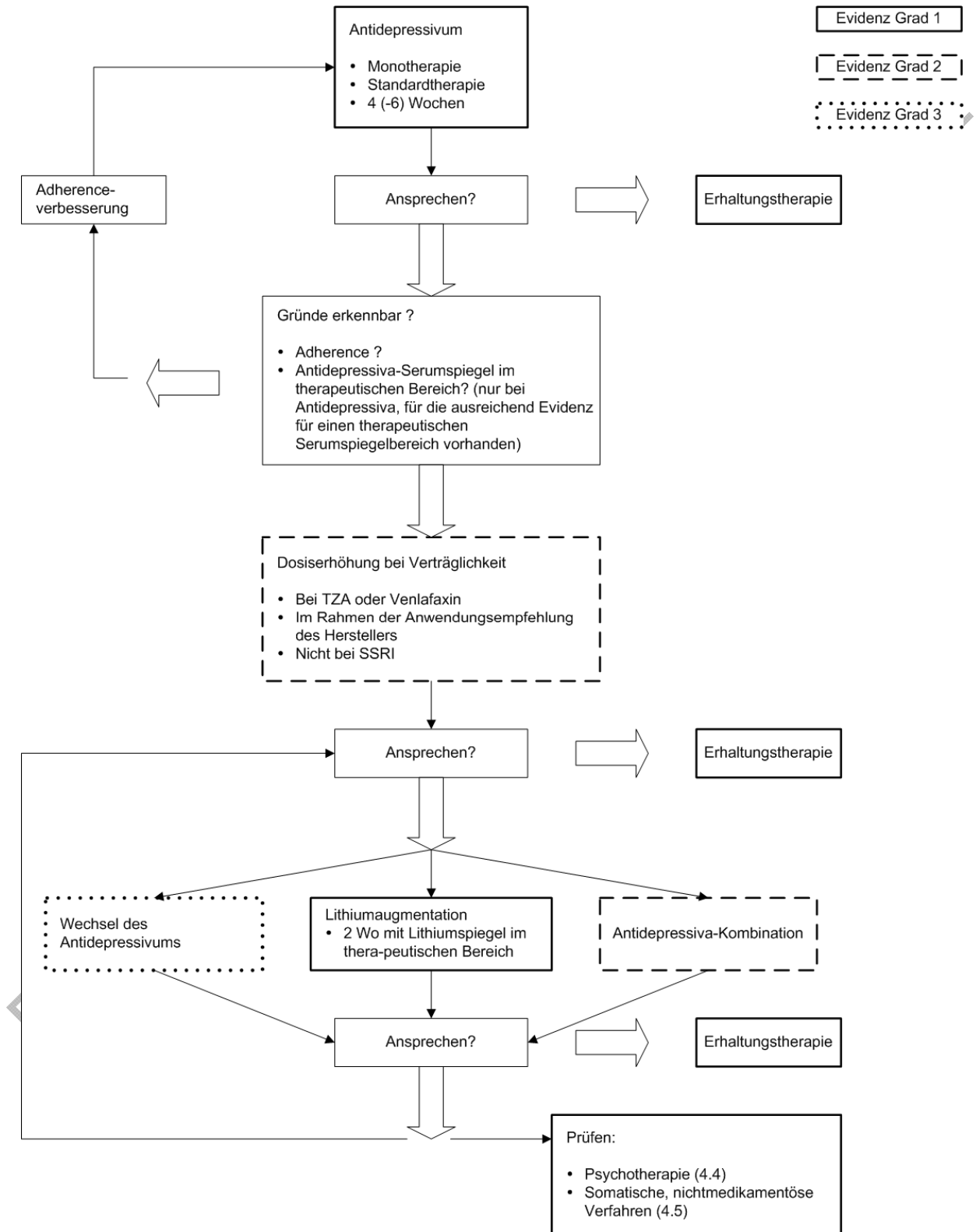
CYP1A2	CYP2C9/10	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A3/4
<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin • Clomipramin • Fluvoxamin 	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin • Fluoxetin 	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin • Clomipramin • Imipramin • Trimipramin • Moclobemid • Citalopram 	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptylin • Clomipramin • Desipramin • Imipramin • Nortriptylin • Trimipramin • Maprotilin • Fluvoxamin • Fluoxetin • Paroxetin • Duloxetin • Venlafaxin 	<ul style="list-style-type: none"> • Trazodon

Ersetzt durch Version 1

Anhang 8: Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der Antidepressiva bei alten Menschen [566]

- 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 9: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression (Evidenzbewertung aus CPA-CANMAT-Leitlinie [21] in Level 1-3 übernommen)



Algorithmus 4: Medikamentöse Behandlung der therapieresistenten Depression

Anhang 10: 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:

$$\text{Krea-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Krea}_S [\mu\text{mol/l}] \times 0,82} \quad \text{bzw.: } ([\text{mg/dl}] \times 72)$$

Frauen: $\times 0,85$!

Normwerte (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 Lithium-verschreibendem Arzt; jeden Arzt über die Lithiumbehandlung informieren; vor Narkosen Rücksprache mit Lithium-verschreibendem Arzt halten;
- die NW (siehe unten);
- Intoxikationszeichen (siehe unten) (beim Auftreten Lithiumeinnahme unterbrechen und sofortige Serumspiegelkontrolle);
- Erfordernis einer sicheren Kontrazeption;
- Lithiumpass und Stimmungskalender aushändigen.

12- bis 18 mmol Lithium pro Tag, verteilt auf 2 x 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, Polydypsie;
- feinschlägiger Tremor;
- Gewichtszunahme;
- (latente) Hypothyreose, Strumaentwicklung;
- Diarrhoe;
- → erste Maßnahme: Absenken des Serumspiegels innerhalb des therapeutischen Bereichs.

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

Intoxikation:

- Ataxie, Schwindel;
- grobschlägiger Tremor;
- Dysarthrie;

- Übelkeit, Erbrechen;
- Diarrhoe;
- (dauerhafte) Nierenschädigung;
- Rigor, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Bewusstseinstörung, Koma, Tod.

Wechselwirkungen:




- Diuretika, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika (außer ASS) heben (gefährlich) den Lithium-Serumspiegel.

Literatur

- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Greil W (Hrsg.) Die Lithiumtherapie. 2. Aufl., Springer, Berlin u. a. 1997;
- Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg.) Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide, Informa Healthcare, London 2006.

Ersetzt durch Version Konsultation 1.2

Anhang 11: Formular Interessenkonflikte



Erklärung von möglichen Interessenkonflikten für Mitglieder der Expertengremien im gemeinsamen Programm für Versorgungs-Leitlinien von BÄK, KBV und AWMF

Präambel
Mitglieder von Expertengremien im gemeinsamen Programm für Versorgungs-Leitlinien von BÄK, KBV und AWMF sollen im Rahmen dieser Tätigkeit mögliche Interessenkonflikte darlegen.

Die Experten handeln mit der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Die Darlegung wird beim Leiter des ÄZQ hinterlegt.

Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten / persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen.

Erklärung
Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst. Die Erklärungen werden gegenüber dem Leiter des ÄZQ abgegeben. Der Leiter des ÄZQ sichert die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Bitte machen Sie konkrete Angaben zu folgenden Punkten:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
☐ nein
☐ ja, welche?
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziellorientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen
☐ nein
☐ ja, welche?
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
☐ nein
☐ ja, welche?

1 von 2

Abbildung: Interessenkonflikte, Seite 1

4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie (Angaben sind nur bei Beträgen > 50.000 € pro Einzeltitel erforderlich)

- ☐ nein
☐ ja, welche?

5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

- ☐ nein
☐ ja, welche?

6. Relevante Änderungen sind dem Leiter des ÄZQ zeitnah und schriftlich mitzuteilen. Bei Mitgliedschaft in einem weiteren Expertenkreis im Programm für Versorgungs-Leitlinien ist die Erklärung erneut abzugeben.

7. Für weitere Verbindungen zwischen Mitglieder von Expertenkreisen im gemeinsamen Programm für Versorgungs-Leitlinien und der Industrie (z. B. Einnahmen anlässlich Industrie gesponserter Veranstaltungen, Annahme von Geld- und/oder Sachspenden, finanzielle Unterstützung von Kongressteilnahmen bzw. der Ausrichtung von medizinischen Fachkongressen) gilt der von verschiedenen Verbänden im Oktober 2000 veröffentlichte "Gemeinsame Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern" (Anlage).

8. Bei einem möglichen Interessenkonflikt entscheidet der Leiter des ÄZQ nach Beratung über notwendige Maßnahmen wie Ausschluss von Diskussion und Abstimmung bei bestimmten produktbezogenen Fragestellungen oder Themenbereichen und ggf. über eine Beendigung der Mitgliedschaft.

9. Ist ein Mitglied mit der unter Punkt 8 genannten Maßnahme durch den Leiter des ÄZQ nicht einverstanden, so kann es über den Präsidenten der Bundesärztekammer, den Präsidenten der AWMF oder den 1. Vorsitzenden der KBV um eine endgültige Entscheidung bitten, die von den vorgenannten Personen und dem Leiter des ÄZQ einvernehmlich getroffen werden muss.

Ich habe diese Regelung zur Kenntnis genort
entsprechen.

Name/Anschrift (Stempel)

Datum, Unterschrift

Abbildung: Interessenkonflikte, Seite 2

L.Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 3. Auflage. 2008 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_3.aufl.pdf
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report Patientenbeteiligung. 2nd ed. Neukirchen: Make a Book; 2007. (äzq Schriftenreihe; 29).
3. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60.
4. 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):A-2154-5.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dezember 2004). 2000 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_metho.htm
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 2000-2004. 2004 [cited: 2008 Nov 10]. Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/index/view>
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Depression". Niebüll: videel; 2003. (äzq Schriftenreihe; 12). Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/depression/00depression/view>
10. Härter M, Bermejo I, Ollenschläger G, Schneider F, Gaebel W, Hegerl U, Niebling W, Berger M. 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):113-9.
11. Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2002;45:223-33.
12. Härter M, Bermejo I, Aschenbrenner A, Berger M. Analyse und Bewertung aktueller Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung depressiver Störungen. Fortschr Neurol Psychiatr 2001;69(9):390-401.

13. Härter M, Klesse C, Bermejo I, Lelgemann M, Weinbrenner S, Ollenschläger G, Kopp I, Berger M. Entwicklung der S3- und Nationalen Versorgungs-Leitlinie Depression. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51(4):451-7.
14. Gaebel W, Falkai P. Praxisleitlinien in der Psychiatrie: Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen. Darmstadt: Steinkopff; 2000.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2nd ed. Berlin: AkdÄ; 2006. (Arzneiverordnung in der Praxis; 33). Available from: <http://www.akdae.de/en/35/67-Depression-2006-2Auflage.pdf>
16. Härter M, Bermejo I, Schneider F, Kratz S, Gaebel W, Hegerl U, Berger M, (eds.). Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2003;97(Suppl. 4):16-35.
17. de Jong-Meyer R, Hautzinger M, Kühner C, Schramm E. Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie Affektiver Störungen. Göttingen: Hogrefe; 2007.
18. Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sängler S, Lelgemann M. Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(1):7-13.
19. National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. 2004 [cited: 2006 May 22]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213>
20. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. In: American Psychiatric Association (APA), editor. Practice guidelines for the treatment of people with psychiatric disorders. Washington: APA; 2000. p. 413-96
21. Canadian Psychiatric Association (CPA). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Can J Psychiatry 2001;46 Suppl 1:5S-90S.
22. Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT), Deutsches Kollegium Psychosomatische Medizin (DKPM), Allgemeine Ärztliche Gesellschaft für Psychotherapie (AÄGP). Psychotherapie der Depression. 2002 [cited: 2007 Okt 17]. Available from: <http://www.uniduesseldorf.de/www/awmf/II-na/051-023.htm>
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual. 2007 [cited: 2007 Sep 25]. Available from: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=422956>
24. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. 1998 [cited: 2008 Jan 21]. Available from: <http://courses.bus.wisc.edu/obdemo/readings/ngt.html>
25. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. Health Technol Assess 1998;2(3):i-88.
26. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, Celik I, Lorenz W. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.
27. Delbecq AL, van de Ven AH, Gustafson DH. Group techniques for program planning: A guide to nominal group and Delphi processes. Glenview: Scott-Foresman; 1975.
28. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? J Nerv Ment Dis 2005;193(3):170-5.

29. Stassen HH, Kuny S, Hell D. The speech analysis approach to determining onset of improvement under antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(4):303-10.
30. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.
31. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.
32. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treatm* 1998;1(1).
33. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treatm* 2002;5.
34. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45.
35. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331(7509):155-7.
36. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
37. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003012.
38. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287(14):1840-7.
39. Khan A, Warner HA, Brown WA. 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):311-7.
40. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9358):653-61.
41. Elliott R, Greenberg LS, Lietaer G. Research on experiential psychotherapies. In: Lambert MJ, editor. *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. 5th ed. New York: Wiley; 2004. p. 493-540
42. Roth A, Fonagy P. *What Works for Whom: A Critical Review of Psychotherapy Research*. New York: Guilford; 1996.
43. Wampold BE. *The great psychotherapy debate: Model, methods, and findings*. Mahwah: Erlbaum; 2001.
44. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1957-60.
45. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 1998;49(1):59-72.
46. Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40(1):9-19.

47. Heekerens HP. Vom Labor ins Feld. Die Psychotherapieforschung geht neue Wege. *Psychotherapeut* 2005;50:357-66.
48. Schmacke N. Evidenzbasierte Medizin und Psychotherapie: die Frage nach den angemessenen Erkenntnismethoden. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006;56(5):202-9.
49. Shadish WR, Matt GE, Navarro AM, Siegle G, Crits-Christoph P, Hazelrigg MD, Jorm AF, Lyons LC, Nietzel MT, Prout HT, Robinson L, Smith ML, Svartberg M, Weiss B. Evidence that therapy works in clinically representative conditions. *J Consult Clin Psychol* 1997;65(3):355-65.
50. Caspar F, Grawe K. Was spricht für, was gegen individuelle Fallkonzeptionen? - Überlegungen zu einem alten Problem aus einer neuen Perspektive. In: Caspar F, editor. *Psychotherapeutische Problemanalyse*. Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie; 1996. p. 65-85
51. Leichsenring F. Randomized controlled versus naturalistic studies: a new research agenda. *Bull Menninger Clin* 2004;68(2):137-51.
52. Lambert M, Ogles B. The efficacy and effectiveness of psychotherapy. In: Lambert MJ, editor. *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: Wiley; 2004. p. 139-93
53. Shadish WR, Matt GE, Navarro AM, Phillips G. The effects of psychological therapies under clinically representative conditions: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2000;126(4):512-29.
54. Grawe K. Wie kann Psychotherapie durch Validierung wirksamer werden? *Psychotherapeutenj* 2005;1:4-11.
55. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res* 2002;53(4):849-57.
56. Wittchen HU, Müller N, Schmidtunz B, Winter S, Pfister H. Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen". *Fortschr Med* 2000;(Sonderheft I):4-9.
57. Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard Univ. Pr.; 1996.
58. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. 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):587-95.
59. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006;367(9505):153-67.
60. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004;34(4):597-611.
61. Kahn LS, Halbreich U. The Effect of Estrogens on Depression. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A, editors. *Estrogen effects in psychiatric disorders*. Wien: Springer; 2005. p. 145-73
62. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74(1):5-13.
63. Kühner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(3):163-74.
64. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the

United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.

65. Bennett DS, Ambrosini PJ, Kudes D, Metz C, Rabinovich H. Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls? *J Affect Disord* 2005;89(1-3):35-44.
66. Nolen-Hoeksema S, Girgus JS. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychol Bull* 1994;115(3):424-43.
67. Apter A. Adolescent suicide and attempted suicide. In: Wasserman D, editor. *Suicide. An unnecessary death*. Cambridge: Dunitz; 2001. p. 181-94
68. Winkler D, Pjrek E, Kasper S. Anger attacks in depression--evidence for a male depressive syndrome. *Psychother Psychosom* 2005;74(5):303-7.
69. Beekman AT, Kriegsman DM, Deeg DJ, van Tilburg W. The association of physical health and depressive symptoms in the older population: age and sex differences. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(1):32-8.
70. Wittchen HU, Lieb R, Wunderlich U, Schuster P. Comorbidity in primary care: presentation and consequences. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 7:29-36.
71. Knäuper B, Wittchen HU. Diagnosing major depression in the elderly: evidence for response bias in standardized diagnostic interviews? *J Psychiatr Res* 1994;28(2):147-64.
72. Jacobi F, Klose M, Wittchen HU. Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(8):736-44.
73. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276(4):293-9.
74. Essau CA. Epidemiologie. In: Essau CA, editor. *Depression bei Kindern und Jugendlichen: psychologisches Grundlagenwissen*. München: Reinhardt; 2002. p. 45-62
75. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000;28(2):335-41.
76. Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 1998;107(1):128-40.
77. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(11):1427-39.
78. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998;28(1):109-26.
79. Ernst C. Epidemiologie depressiver Störungen im Alter. In: Radebold H, Hirsch RD, editors. *Depressionen im Alter*. Darmstadt: Steinkopff; 1997. p. 2-11
80. Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(9):897-903.
81. Härter M, Baumeister H, Bengel J. Psychische Störungen bei Patienten mit einer somatischen Erkrankung aus der medizinischen Rehabilitation. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, editors. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer; 2007. p. 55-70

82. Beekman AT, Geerlings SW, Deeg DJ, Smit JH, Schoevers RS, de Beurs E, Braam AW, Penninx BW, van Tilburg W. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(7):605-11.
83. Jansson M, Gatz M, Berg S, Johansson B, Malmberg B, McClearn GE, Schalling M, Pedersen NL. Gender differences in heritability of depressive symptoms in the elderly. *Psychol Med* 2004;34(3):471-9.
84. Oslin DW, Datto CJ, Kallan MJ, Katz IR, Edell WS, TenHave T. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):823-8.
85. Stoppe G. Demenz. München: UTB Ernst Reinhardt; 2006.
86. Meltzer H, Gill B, Petticrew M, Hinds K. The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in private households (OPCS surveys of psychiatric morbidity in Great Britain). London: Palgrave Macmillan; 1995.
87. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. 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):17-30.
88. Pincus HA, Zarin DA, Tanielian TL, Johnson JL, West JC, Pettit AR, Marcus SC, Kessler RC, McIntyre JS. Psychiatric patients and treatments in 1997: findings from the American Psychiatric Practice Research Network. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):441-9.
89. Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 7):4-9.
90. Berger M, van Calker D. Affektive Störungen. In: Berger M, editor. *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. München: Urban und Fischer; 2004.
91. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1097-106.
92. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12 Suppl 1:69-76.
93. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(34):24-8.
94. Bakish D. The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 6:20-4.
95. Goldney RD, Fisher LJ, Wilson DH, Cheek F. 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):1022-9.
96. Grunhaus L, Pande AC, Brown MB, Greden JF. Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151(4):541-6.
97. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
98. Raimo EB, Schuckit MA. Alcohol dependence and mood disorders. *Addict Behav* 1998;23(6):933-46.

99. Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(8):712-8.
100. Hirschfeld RM. Personality disorders and depression: comorbidity. *Depress Anxiety* 1999;10(4):142-6.
101. Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Dyck IR, Oldham JM. Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety* 1999;10(4):175-82.
102. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, Markowitz JC, Fawcett JA, Koran LM, Klein DN, Russell JM, Kornstein SG, McCullough JP, Davis SM, Harrison WM. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):598-607.
103. Pfohl B, Black DW, Noyes R, Coryell WH, Barrash J. Axis I and Axis II comorbidity findings: Implications for validity. In: Oldham JM, editor. *Personality disorders: New perspectives on diagnostic validity*. Washington: APA; 1991. p. 147-61
104. Tyrer P, Gunderson J, Lyons M, Tohen M. Extent of comorbidity between mental state and personality disorders. *J Personal Disord* 1997;11(3):242-59.
105. Kapfhammer HP. Depressiv-ängstliche Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, editors. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer; 2000. p. 1487-520
106. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262(7):914-9.
107. Honda K, Goodwin RD. Cancer and mental disorders in a national community sample: findings from the national comorbidity survey. *Psychother Psychosom* 2004;73(4):235-42.
108. Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, Breteler MM. Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(4):369-76.
109. Baumeister H, Höfler M, Jacobi F, Wittchen HU, Bengel J, Härter M. Psychische Störungen bei Patienten mit muskuloskelettalen und kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. *Z Klin Psych Psychother* 2004;33(1):33-41.
110. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in the Canadian population. *Can J Psychiatry* 1999;44(2):151-7.
111. Ormel J, von Korff M, Oldehinkel AJ, Simon G, Tiemens BG, Ustun TB. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med* 1999;29(4):847-53.
112. Baumeister H, Korinthenberg K, Bengel J, Harter M. Psychische Störungen bei Asthma bronchiale-ein systematisches Review empirischer Studien. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2005;55(5):247-55.
113. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(2):89-99.
114. Popkin MK, Callies AL, Lentz RD, Colon EA, Sutherland DE. 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):64-8.

115. Miller AH, Pearce BD, Pariante CM. Immune System and Central Nervous System Interactions. In: Sadock J, Sadock V, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. London: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 113-33
116. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord* 2001;63:35-41.
117. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder and limitations in physical functioning in a sample of the Los Angeles general population. *Am J Psychiatry* 1988;145(6):712-7.
118. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66(6):802-13.
119. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med* 2000;160(9):1261-8.
120. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94(12):3123-9.
121. Kubzansky LD, Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):323-37.
122. Lesperance F, Frasure-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):379-91.
123. Callahan CM, Kroenke K, Counsell SR, Hendrie HC, Perkins AJ, Katon W, Noel PH, Harpole L, Hunkeler EM, Unutzer J. Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(3):367-73.
124. Kales HC, Maixner DF, Mellow AM. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(2):88-98.
125. Tiemeier H. Biological risk factors for late life depression. *Eur J Epidemiol* 2003;18(8):745-50.
126. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease -- a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):1-8.
127. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(10):915-22.
128. Stoppe G. Depressionen bei Alzheimer Demenz. In: Calabrese P, Förstl H, editors. *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenz*. Lengerich: Pabst; 2000. p. 68-86
129. Stoppe G. Alte. In: Stoppe G, Bramesfeld A, Schwartz FW, editors. *Volkskrankheit Depression*. Berlin: Springer; 2006.
130. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):530-8.
131. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367(9524):1747-57.
132. Murray CJ, Lopez AD. Global and regional descriptive epidemiology of disability: Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. In: Murray CJ, Lopez AD, editors. *The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard: Harvard Univ. Pr.; 1997. p. 201-46

133. Üstün TB, Sartorius N. Mental Illness in General Health Care: An International Study. Chichester: Wiley; 1995.
134. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry 2004;184:386-92.
135. Arolt V, Rothermundt M. Depressive Störungen bei körperlich Kranken. Nervenarzt 2003;74(11):1033-52.
136. Katon WJ, von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J, Ciechanowski P, Walker E, Bush T. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. Arch Gen Psychiatry 2004;61(10):1042-9.
137. Koike AK, Unützer J, Wells KB. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. Am J Psychiatry 2002;159(10):1738-45.
138. Mauerer C, Wolfersdorf M. Suizide in der Bundesrepublik Deutschland. Psycho 2000;26:315-8.
139. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997;170:205-28.
140. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. Am J Psychiatry 2000;157(12):1925-32.
141. Härter M, Sitta P, Keller F, Metzger R, Wiegand W, Schell G, Stieglitz RD, Wolfersdorf M, Felsenstein M, Berger M. Stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Depressionsbehandlung. Prozess- und Ergebnisqualität anhand eines Modellprojekts in Baden-Württemberg. Nervenarzt 2004;75(11):1083-91.
142. Althaus D. Das „Nürnberger Bündnis gegen Depression“. Zwischenauswertung eines depressions- und suizidpräventiven Programms nach 12 Monaten Laufzeit. München: Ludwig-Maximilians-Univ.; 2004.
143. Hegerl U. Depression und Suizidalität. Verhaltensther 2005;15:6-11.
144. 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
145. Ramchandani P, Stein A. The impact of parental psychiatric disorder on children. BMJ 2003;327(7409):242-3.
146. Goodman SH, Gotlib IH. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. Psychol Rev 1999;106(3):458-90.
147. Ormel J, von Korff M, Üstün TB, Pini S, Korten A, Oldehinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. JAMA 1994;272(22):1741-8.
148. Zielke M, Limbacher K. Fehlversorgung bei psychischen Erkrankungen. 2004 [cited: 2009 Mai 05]. Available from: <http://www.presse.dak.de/ps.nsf/sbl/7E906171980A06F7C1256EAE00444FC4>
149. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland. Ergebnis eines Forschungsvorhabens gefördert durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie sowie das Bundesministerium für Gesundheit. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 1998.

150. Verband deutscher Rentenversicherungsträger (VDR). VDR-Statistik - Rehabilitation des Jahres 2004. Frankfurt/Main: VDR; 2005.
151. Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 15:8-11.
152. Priest RG, Vize C, Roberts A, Roberts M, Tylee A. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ* 1996;313(7061):858-9.
153. Glozier N. Workplace effects of the stigmatization of depression. *J Occup Environ Med* 1998;40(9):793-800.
154. Aldenhoff J. Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Nervenarzt* 1997;68(5):379-89.
155. Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. 6th ed. Weinheim: Beltz; 2003.
156. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977;130:330-51.
157. Matussek N, Holsboer F. Biologischer Hintergrund. In: Kisker H, Lauter H, Meyer JE, Müller C, Strömberg E, editors. *Psychiatrie der Gegenwart*. Bd. 5: Affektive Psychosen. Berlin: Springer; 1987. p. 165-80
158. Nurnberger JI, Gershon ES. Genetics. In: Paykel ES, editor. *Handbook of affective disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992. p. 131-48
159. Propping P. Psychiatrische Genetik. Befunde und Konzepte. Berlin: Springer; 1989.
160. Tsuang MT, Faraone SV. The genetics of mood disorders. Baltimore: John Hopkins Univ. Pr.; 1990.
161. Zerbin-Rüding E. Psychiatrische Genetik. In: Kisker KP, Meyer JE, Müller C, Strömberg E, editors. *Grundlagen und Methoden der Psychiatrie*. Teil 2. Berlin: Springer; 1980. p. 545-618
162. Hammen C. Depression Runs in Families: The Social Context of Risk and Resilience in Children of Depressed Mothers. New York: Springer; 1991.
163. Hautzinger M. Affektive Störungen. In: Ehlers A, Hahlweg K, editors. *Psychische Störungen und ihre Behandlung*. Göttingen: Hogrefe; 1997. p. 156-239
164. Seligman MEP. Helplessness. San Francisco: Freeman; 1975.
165. Bowlby J. Separation: Anxiety and anger. New York: Basic Books; 1973.
166. Harlow HF, Harlow MK. The affectional systems. In: Schrier A, Harlow H, Stollnitz F, editors. *Behavior of nonhuman primates*. Vol. 2. New York: Academ Pr.; 1965.
167. Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 1: Attachment. New York: Basic Books; 1969.
168. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Heresco-Levy U, Lerer B. 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):163-72.
169. Barnes GE, Prosen H. Parental death and depression. *J Abnorm Psychol* 1985;94(1):64-9.
170. Crook T, Eliot J. Parental death during childhood and adult depression: a critical review of the literature. *Psychol Bull* 1980;87(2):252-9.

171. Lara ME, Klein DN. Psychosocial processes underlying the maintenance and persistence of depression: implications for understanding chronic depression. *Clin Psychol Rev* 1999;19(5):553-70.
172. Kristeva J. Schwarze Sonne. Depression und Melancholie. Frankfurt: Brandes und Apsel; 2007.
173. Green A. Die tote Mutter. *Psyche* (Stuttg) 1993;47(3):205-40.
174. Reck C, Backenstrass M, Mundt C. Depression und interaktive Affektregulation. In: Böker H, Hell D, editors. *Therapie der affektiven Störungen*. Stuttgart: Schattauer; 2002. p. 45-54
175. Tronick EZ, Weinberg MK. Depressed mothers and infants: Failure to form dyadid states of consciousness. In: New York: Guilford Pr.; 1997.
176. Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. In: Friedman RJ, Katz MM, editors. *Innovative treatment methodes of psychopathology*. New York: Wiley; 1974. p. 88-102
177. Lewinsohn PM, Youngren MA, Grosscup SJ. Reinforcement and depression. In: Depue RA, editor. *The psychobiology of the depressive disorders*. New York: Academ Pr; 1979.
178. Paykel ES, Cooper Z. Life events and social stress. In: Paykel ES, editor. *Handbook of affectives disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992.
179. Brakemeier EL, Normann C, Berger M. Äthiopathologische Modelle der Depression: Neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008;51(4):379-91.
180. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23):3095-105.
181. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J. Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance. *JAMA* 1984;252(6):788-92.
182. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(10):809-16.
183. Keller MB. The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17:41-5.
184. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002;181:208-13.
185. Angst J. Course of mood disorders: a challenge to psychopharmacology. *Clin Neuropharmacol* 1992;15 Suppl 1 Pt A:444A-5A.
186. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):513-20.
187. Boland RJ, Keller MB. Course and outcome of depression. In: Gotlib IH, Hammen CL, editors. *Handbook of depression*. New York: Guilford Press; 2002. p. 43-60
188. Thornicroft G, Sartorius N. 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):1023-32.
189. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:28-34.

190. Olfson M, Shea S, Feder A, Fuentes M, Nomura Y, Gameroff M, Weissman MM. Prevalence of anxiety, depression, and substance use disorders in an urban general medicine practice. *Arch Fam Med* 2000;9(9):876-83.
191. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986;19 Suppl 2:47-52.
192. Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review. *Psychol Bull* 1988;104(1):84-96.
193. Hautzinger M, Jong-Meyer R. Zwei Multizenter-Studien zur Wirksamkeit von Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und deren Kombination bei depressiven Patienten: Einführung, Rahmenbedingungen und Aufgabenstellung. *Z Klin Psych* 1996;25(2):83-92.
194. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiemer MJ, Garvey MJ, Grove WM, Tuason VB. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(10):774-81.
195. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 22:29-34.
196. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50(2-3):97-108.
197. Keller MB. Dysthymia in clinical practice: course, outcome and impact on the community. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;383:24-34.
198. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Norman WH. Recovery and major depression: factors associated with twelve-month outcome. *Am J Psychiatry* 1992;149(1):93-9.
199. Giles DE, Jarrett RB, Biggs MM, Guzik DS, Rush AJ. Clinical predictors of recurrence in depression. *Am J Psychiatry* 1989;146(6):764-7.
200. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1000-6.
201. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005;162(9):1588-601.
202. Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008;40(2):149-59.
203. Nakao M, Yano E. Prediction of major depression in Japanese adults: somatic manifestation of depression in annual health examinations. *J Affect Disord* 2006;90(1):29-35.
204. Posternak MA, Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Endicott J, Keller MB. The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *J Nerv Ment Dis* 2006;194(5):324-9.
205. Härter M, Bermejo I, Niebling W. Praxismanual Depression. Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007.
206. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12(7):439-45.
207. Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Härter M. Diagnostik depressiver Störungen in Praxis und klinischem Alltag. *Dtsch Arztebl* 2006;103(25):A-1754-62.

208. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. PHQ-D - Gesundheitsfragebogen für Patienten. Karlsruhe: Pfizer; 2001.
209. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. 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):1737-44.
210. Hautzinger M, Bailer M. Die Allgemeine Depressionsskala. Weinheim: Beltz; 2005.
211. Gensichen J, Huchzermeier C, Aldenhoff JB, Gerlach FM, Hinze-Selch D. Signalsituationen für den Beginn einer strukturierten Depressionsdiagnostik in der Allgemeinarztpraxis - Eine praxis-kritische Einschätzung internationaler Leitlinien. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(1):57-63.
212. Gilbody S, House AO, Sheldon TA. Screening and case finding instruments for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD002792.
213. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006. (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 1).
214. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Kester A, Jolles J. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. J Am Geriatr Soc 2000;48(5):479-84.
215. Müller-Spahn F. Depressionen im höheren Lebensalter. In: Gaebel W, Müller-Spahn F, editors. Diagnostik und Therapie psychischer Störungen. Stuttgart: Kohlhammer; 2002. p. 448-63
216. Pies R. Clinical Manual of Psychiatric Diagnosis and Treatment. Washington: American Psychiatric Pr; 1994.
217. Wittchen HU, Semler G. Composite International Diagnostic Interview (CIDI, Version 1.0). Weinheim: Beltz; 1990.
218. Wittchen HU, Pfister H. 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 Querschnittsuntersuchung); Auswertungsprogramm. Frankfurt: Swets und Zeitlinger; 1997.
219. Kasper S, Möller HJ. Depression: Diagnose und Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme; 1997.
220. Möller HJ. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003;(418):73-80.
221. Wolfersdorf M, Mäulen B. Suizidprävention bei psychisch Kranken. In: Wedler H, Wolfersdorf M, Welz R, editors. Therapie bei Suizidgefährdung. Regensburg: Röderer; 1992. p. 175-97
222. Hiller W, Zaudig M, Mombour W. IDCL - internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10 und DSM-IV : manual. Bern: Huber; 1995.
223. Bartling G, Echelmeyer L, Engberding M. Problemanalyse im therapeutischen Prozess: Leitfaden für die Praxis. Stuttgart: Kohlmeier; 1998.
224. Schulte D. Therapieplanung. Göttingen: Hogrefe; 1996.
225. Kennedy SH. Treating Depression Effectively - Applying Clinical Guidelines. Cambridge: Dunitz; 2004.
226. Ahrens B, Grunze H, Hiemke C, Laux G, Schmauß M, Fritze J, Wolfersdorf M, König F, Erfurth A, Möller HJ, Kasper S, Greil W, Kleindienst N, Schlösser S, Sulz SKD, Schaub A,

- Lehle B, Reimer C, Beutel M. Behandlung affektiver Erkrankungen. In: Möller HJ, editor. Therapie psychiatrischer Erkrankungen. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2000. p. 300-482
227. Hautzinger M, Meyer TD. Diagnostik affektiver Störungen. Göttingen: Hogrefe; 2002.
 228. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-71.
 229. Hautzinger M, Bailer F, Keller F, Worrall H. Das Beck Depressions-Inventar. Bern: Huber; 1995.
 230. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory. Manual. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corp; 1996.
 231. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. BDI-II-Depressionsinventar. 2nd ed. Frankfurt: Harcourt Test Serv; 2006.
 232. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). Manual. Berlin: Huber; 1993.
 233. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontologist 1986;5(1-2):165-73.
 234. Fischer GC. Ambulantes geriatrischgerontologisches Screening in der Primärversorgung. Hannover: Norddeutscher Forschungsverbund Public Health; 1988.
 235. Kühner C. Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV (FDD-DSM-IV). Göttingen: Hogrefe; 1997.
 236. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
 237. Bech P, Rafaelsen OJ. The melancholia scale development, consistency, validity and utility. In: Satorius N, Ban TA, editors. Assessment of depression. Berlin: Springer; 1986.
 238. Stieglitz RD, Wolfersdorf M, Metzger R, Ruppe A, Stabenow S, Hornstein C, Keller F, Schell G, Berger M. Stationäre Behandlung depressiver Patienten. Konzeptuelle Überlegungen und Ergebnisse eines Pilotprojekts zur Qualitätssicherung in Baden-Württemberg. Nervenarzt 1998;69(1):59-65.
 239. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979;134:382-9.
 240. Neumann N, Schulte R. Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala zur psychometrischen Beurteilung depressiver Syndrome. Deutsche Fassung. Erlangen: Perimed-Fachbuch; 1989.
 241. Ferrier IN. Treatment of major depression: is improvement enough? J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 6:10-4.
 242. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. JAMA 2003;289(23):3152-60.
 243. Lecrubier Y. How do you define remission? Acta Psychiatr Scand Suppl 2002;(415):7-11.
 244. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 22:7-11.
 245. Paykel ES. Achieving gains beyond response. Acta Psychiatr Scand Suppl 2002;(415):12-7.
 246. Rudolph RL. Goal of antidepressant therapy: response or remission and recovery? J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 6:3-4.

247. Thase ME. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 6:15-9.
248. Thase ME. Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 2:3-7.
249. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 13:18-25.
250. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006;163(1):148-50.
251. Department of Veterans Affairs (VA). VHA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. Version 2.0. 2000 [cited: 2005 Jul 07]. Available from: http://www.oqp.med.va.gov/cpg/MDD/MDD_GOL.htm
252. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, de Battista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(3):142-56.
253. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998;5(6):293-306.
254. Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 15:13-7.
255. Petersen TJ. Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2006;20(3 Suppl):19-28.
256. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(12):1093-9.
257. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004;161(10):1872-6.
258. Jacob G, Bengel J. Das Konstrukt Patientenzufriedenheit: Eine kritische Bestandsaufnahme. *Z Klin Psych Psychother* 2000;48:280-301.
259. O'Connor LE, Berry JW, Weiss J, Gilbert P. Guilt, fear, submission, and empathy in depression. *J Affect Disord* 2002;71(1-3):19-27.
260. Wolfersdorf M. Krankheit Depression. Erkennen, verstehen und behandeln. Bonn: Psychiatrie-Verl.; 2002.
261. Trenckmann U, Bandelow B. Empfehlungen zur Patienteninformation Psychiatrie und Psychotherapie. CD. Darmstadt: Steinkopff; 2002.
262. Loh A, Kremer N, Giersdorf N, Jahn H, Hänselmann S, Bermejo I, Härter M. Informations- und Partizipationsinteressen depressiver Patienten bei der medizinischen Entscheidungsfindung in der hausärztlichen Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2004;98(2):101-7.
263. Luderer HJ. Rechtsfragen. In: Bäuml J, Pitschel-Walz G, editors. Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. München: Schattauer; 2003. p. 269-86
264. Elwyn G, Edwards A, Britten N. What information do patients need about medicines? "Doing prescribing": how doctors can be more effective. *BMJ* 2003;327(7419):864-7.

265. Loh A, Meier K, Simon D, Hanselmann S, Jahn H, Niebling M, Härter W. Entwicklung und Evaluation eines Fortbildungsprogramms zur Partizipativen Entscheidungsfindung für die hausärztliche Versorgung depressiver Patienten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2004;47(10):977-84.
266. Elwyn G, Edwards A, Mowle S, Wensing M, Wilkinson C, Kinnersley P, Grol R. Measuring the involvement of patients in shared decision-making: a systematic review of instruments. Patient Educ Couns 2001;43(1):5-22.
267. Härter M, Loh A, Spies C. Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005.
268. Loh A, Simon D, Kriston L, Härter M. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen - Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. Dtsch Arztebl 2007;104:A-1483-88.
269. Loh A, Leonhart R, Wills CE, Simon D, Harter M. The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression. Patient Educ Couns 2007;65(1):69-78.
270. Goldman CR, Quinn FL. Effects of a patient education program in the treatment of schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 1988;39(3):282-6.
271. Bäuml J, Pitschel-Walz G. Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. München: Schattauer; 2003.
272. Kronmüller KT, Kratz B, Karr M, Schenkenbach C, Mundt C, Backenstrass M. Inanspruchnahme eines psychoedukativen Gruppenangebotes für Angehörige von Patienten mit affektiven Störungen. Nervenarzt 2006;77(3):318-26.
273. Kronmüller KT, Karr M, Backenstrass M. Familienorientierte Behandlung der Depression - das Heidelberger Stufenkonzept. In: Deutsche Psychologen Akademie (DPA), editor. Psychologie am Puls der Zeit. Bonn: Dt. Psychologen-Verl.; 2001. p. 284-7
274. Mahnkopf A, Rahn E. Angehörigenarbeit in der Depressionsbehandlung. In: Wolfersdorf M, editor. Depressionsstationen - stationäre Depressionsbehandlung. Berlin: Springer; 1997. p. 35-46
275. Schaub A. Angehörigenarbeit und psychoedukative Patientengruppen in der Therapie affektiver Störungen. In: Möller HJ, editor. Therapie psychischer Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 2000. p. 462-73
276. Schramm E. Interpersonelle Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer; 2003.
277. Dietrich G, Wagner P, Bräunig P. Psychoedukation in der Behandlung bipolarer affektiver Erkrankungen. Psychoneuro 2003;29:403-8.
278. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P. 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):145-52.
279. Rouget BW, Aubry JM. Efficacy of psychoeducational approaches on bipolar disorders: a review of the literature. J Affect Disord 2007;98(1-2):11-27.
280. Bernhard B, Schaub A, Kummier P, Dittmann S, Severus E, Seemüller F, Born C, Forsthoef A, Licht RW, Grunze H. Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives. Eur Psychiatry 2006;21(2):81-6.
281. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. 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):402-7.

282. Colom F, Lam D. Psychoeducation: improving outcomes in bipolar disorder. Eur Psychiatry 2005;20(5-6):359-64.
283. Anderson CM, Griffin S, Rossi A, Pagonis I, Holder DP, Treiber R. A comparative study of the impact of education vs. process groups for families of patients with affective disorders. Fam Process 1986;25(2):185-205.
284. Glick ID, Burti L, Okonogi K, Sacks M. Effectiveness in psychiatric care. III: Psychoeducation and outcome for patients with major affective disorder and their families. Br J Psychiatry 1994;164(1):104-6.
285. Jacob M, Frank E, Kupfer DJ, Cornes C, Carpenter LL. A psychoeducational workshop for depressed patients, family, and friends: description and evaluation. Hosp Community Psychiatry 1987;38(9):968-72.
286. Dowrick C, Dunn G, Ayuso-Mateos JL, Dalgard OS, Page H, Lehtinen V, Casey P, Wilkinson C, Vazquez-Barquero JL, Wilkinson G. 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):1450-4.
287. Swan J, Sorrell E, MacVicar B, Durham R, Matthews K. "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):125-9.
288. Vieweg T, Trabert W. Psychoedukation in der Depressionsbehandlung. Ein psychoedukatives Gruppenprogramm im Rahmen stationärer Psychotherapie. Verhaltensther Verhaltensmed 2002;23:479-97.
289. Harter C, Kick J, Rave-Schwank M. Psychoedukative Gruppen für depressive Patienten und ihre Angehörigen. Psychiatr Prax 2002;29(3):160-3.
290. Heru AM, Ryan CE, Madrid H. Psychoeducation for caregivers of patients with chronic mood disorders. Bull Menninger Clin 2005;69(4):331-40.
291. Sanford M, Boyle M, McCleary L, Miller J, Steele M, Duku E, Offord D. A pilot study of adjunctive family psychoeducation in adolescent major depression: feasibility and treatment effect. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45(4):386-495.
292. Keller F, Schuler B. Angehörigengruppen in der stationären Depressionsbehandlung - Ergebnisse und Erfahrungen mit einem personenzentrierten Ansatz. Psychiatr Prax 2002;29(3):130-5.
293. Srinivasan J, Cohen NL, Parikh SV. Patient attitudes regarding causes of depression: implications for psychoeducation. Can J Psychiatry 2003;48(7):493-5.
294. Bermejo I, Lohmann A, Berger M, Härter M. Barrieren und Unterstützungsbedarf in der hausärztlichen Versorgung depressiver Patienten. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(9):605-13.
295. Höfler M, Wittchen HU. Why do primary care doctors diagnose depression when diagnostic criteria are not met? Int J Psychiatric Res 2000;9(3):110-20.
296. Schneider F. Ambulante Depressionsbehandlung in Deutschland mangelhaft. Dtsch Arztebl 2004;101(25):A-1897.
297. Härter M, Berger M. Integrierte Versorgung Depression - Eine gut abgestimmte Behandlung stabilisiert den Erfolg. INFO Neurol Psychiat 2006;8(Sonderheft 1):42-5.

298. Matzat J. Selbsthilfegruppen für psychisch Kranke - Ergebnisse einer Umfrage bei Selbsthilfe-Kontaktstellen. In: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG), editor. Selbsthilfegruppenjahrbuch 2004. Gießen: Focus Verl.; 2004. p. 153-60
299. Wittchen HU, Winter S, Höfler M, Spiegel B, Ormel H, Müller N, Pfister H. Häufigkeit und Erkennensrate von Depressionen in der hausärztlichen Praxis. Fortschr Med 2000;(Sonderheft I):22-30.
300. Sekera E, Archinard H, Stalder H. Depression. Strategien für die ambulante Medizin. Prim Care 2004;4:314-8.
301. Braun V. Merkmale hausärztlicher Betreuung. In: Jobst D, editor. Facharztprüfung Allgemeinmedizin. München: Urban und Fischer; 2004. p. 5-7
302. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. 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):449-56.
303. Schneider F, Härter M, Brand S, Sitta P, Menke R, Hammer-Filipiak U, Kudling R, Heindl A, Herold K, Frommberger U, Elmer O, Hetzel G, Witt G, Wolfersdorf M, Berger M, Gaebel W. Adherence to guidelines for treatment of depression in in-patients. Br J Psychiatry 2005;187:462-9.
304. Bower P, Gask L. The changing nature of consultation-liaison in primary care: bridging the gap between research and practice. Gen Hosp Psychiatry 2002;24(2):63-70.
305. Richards DA, Lovell K, Gilbody S, Gask L, Torgerson D, Barkham M, Bland M, Bower P, Lankshear AJ, Simpson A, Fletcher J, Escott D, Hennessy S, Richardson R. Collaborative care for depression in UK primary care: a randomized controlled trial. Psychol Med 2008;38(2):279-87.
306. Katon WJ, Seelig M. Population-based care of depression: team care approaches to improving outcomes. J Occup Environ Med 2008;50(4):459-67.
307. Fritze J, Schmauß M. Psychiatrische Versorgung in Deutschland. Personalprobleme? Nervenarzt 2001;72:824-7.
308. Angermeyer MC, Matschinger H. 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):68-73.
309. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Behandlungsleitlinie Psychosoziale Therapien. Darmstadt: Steinkopff; 2005. (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie; 7).
310. Watzke B, Büscher C, Koch U, Schulz H. Leitlinienentwicklung bei der Behandlung von Patienten mit psychischen Störungen. In: Pawils S, Koch U, editors. Psychosoziale Versorgung in der Medizin. Stuttgart: Schattauer; 2006. p. 85-99
311. Wolfersdorf M. Depressionsstationen Stand 2002 - eine Standortbestimmung. Krankenhauspsych 2003;14:44-8.
312. Wolfersdorf M, Lehle B. Depressionsstationen - Struktur- und Prozessqualität Stand 1998. Psychiatr Prax 2003;30(Suppl 2):140-2.
313. Wolfersdorf M, Muller B. Zur Situation der stationären Depressionsbehandlung in Deutschland. Psychiatr Prax 2007;34 Suppl 3:S277-S280.
314. Schramm E, van Calker D, Dykieriek P, Lieb K, Kech S, Zobel I, Leonhart R, Berger M. An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. Am J Psychiatry 2007;164(5):768-77.

315. Härter M, Sitta P, Keller F, Metzger R, Wiegand W, Schell G, Stieglitz RD, Wolfersdorf M, Felsenstein M, Berger M. Stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Depressionsbehandlung. Prozess- und Ergebnisqualität anhand eines Modellprojekts in Baden-Württemberg. *Nervenarzt* 2004;75(11):1083-91.
316. Tritt K, von Heymann F, Loew TH, Benker B, Bleichner F, Buchmüller R, Findeisen P, Galuska J, Kalleder W, Lettner F, Michelitsch B, Pfitzer F, Stadtmüller G, Zaudig M. Patienten in stationärer psychosomatischer Krankenhausbehandlung: Patientencharakterisierung und Behandlungsergebnisse anhand der Psy-BaDo-PTM. *Psychother Psychiatr Psychother Med Klin Psych* 2003;8:244-51.
317. Franz M, Janssen P, Lensche H, Schmidtke V, Tetzlaff M, Martin K, Woller W, Hartkamp N, Schneider G, Heuft G. Effekte stationärer psychoanalytisch orientierter Psychotherapie. *Z Psychosom Med Psychother* 2000;46(3):242-58.
318. Steffanowski A, Löschmann C, Schmidt J, Wittmann WW, Nübling R. Meta-Analyse der Effekte stationärer psychosomatischer Rehabilitation - MESTA-Studie. Bern: Huber; 2007.
319. Härter M, Bermejo I, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Rahmenkonzept: Integrierte Versorgung Depression. 2004 [cited: 2006 Nov 08]. Available from: http://www.klinische-psychologie-psychotherapie.de/dateien/IV_Rahmenkonzept-Dezember2004-PPT.pdf
320. Büscher C, Rustenbach SJ, Watzke B, Koch U, Schulz H. KLAR - die Kriterienliste AKUT-REHA. Indikationskriterien für die differenzielle Zuweisung zur Rehabilitation und zur Krankenhausbehandlung für die Psychosomatik. In: DRV Bund, editor. *Gesund älter werden - mit Prävention und Rehabilitation*. 16. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium vom 26. bis 28. März 2007 in Berlin. DRV-Schrift Band 72. Berlin: 2006. p. 535-6
321. Heerklotz B. Standard, Richtlinie, Leitlinie, Empfehlung. In: Scheibe O, editor. *Qualitätsmanagement in der Medizin*. Landsberg: ecomed; 1997. p. 1-3
322. Helou A, Lorenz W, Ollenschläger G, Reinauer H, Schwartz FW. Methodische Standards der Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien in Deutschland. Konsens zwischen Wissenschaft, Selbstverwaltung und Praxis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2000;94(5):330-9.
323. Klesse C, Barth J, Härter M, Bengel J. Behandlung psychischer Störungen bei koronarer Herzkrankheit. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, editors. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer; 2007. p. 97-110
324. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;289(23):3145-51.
325. Katon W, Robinson P, von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, Simon G, Walker E. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(10):924-32.
326. Pincus HA, Hough L, Houtsinger JK, Rollman BL, Frank RG. Emerging models of depression care: multi-level ('6 P') strategies. *Int J Meth Psychiatr Res* 2003;12(1):54-63.
327. Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J, Grothaus L, VonKorff M, Katon WJ, Hylan TR. Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22(3):153-62.
328. von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes in depression. *BMJ* 2001;323(7319):948-9.
329. Rost KM. Improving depression treatment by integrated care. *J Manag Care Pharm* 2005;11(3 Suppl):S5-S8.

330. Kirchner T, Bergmann F, Engels J, Kanis T, Hansen FJ, Piwernetz K, Schneider F. Integrierte Versorgung Depression Aachen. *Nervenarzt* 2006;77(11):1399-403.
331. Müller WE. Pharmakologische Grundlagen erwünschter und unerwünschter Wirkungen am Beispiel Antidepressiva. *Psychopharmakother* 2002;9(1):2-18.
332. Geddes JR, Freemantle N, Mason J. SSRIs versus alternative antidepressants in depressive disorder (Cochrane Review). *Cochrane Lib* 2002;(3).
333. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001;178:129-44.
334. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, Broekmans AW. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(2):173-80.
335. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango CA, Shear NH. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997;46(3):191-217.
336. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999;7(1):1-28.
337. Macgillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. 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):1014.
338. Roose SP. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):262-8.
339. Alvarez W, Jr., Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23(6):754-71.
340. Roose SP, Glassman AH, Siris SG, Walsh BT, Bruno RL, Wright LB. Comparison of imipramine- and nortriptyline-induced orthostatic hypotension: a meaningful difference. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1(5):316-9.
341. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310(6992):1433-8.
342. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999;57(4):507-33.
343. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. 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;176:421-8.
344. Mace S, Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(5):917-33.
345. Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 2000;48(9):894-901.
346. Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilseman A, Eckert GJ, Dolor R, Stang P, Zhou XH, Hays R, Weinberger M. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *JAMA* 2001;286(23):2947-55.

347. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163(1):59-64.
348. 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):1106-9.
349. Gelenberg AJ. Bleeding with SSRIs. *Biol Ther Psychiatry* 2005;28.
350. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2367-70.
351. Movig KL, Janssen MW, de Waal MJ, Kabel PJ, Leufkens HG, Egberts AC. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2354-8.
352. Stingl J, Schmidt LG. Blutungsneigung unter neueren Antidepressiva (SSRI). *AVP* 1999;(2):10.
353. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). SSRI und Suizidalität? (Kurzfassung). *Dtsch Arztebl* 2004;101(39):A-2642.
354. Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 2003;72(2):71-9.
355. Beasley CM, Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH, Jr., Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991;303(6804):685-92.
356. Jenner PN. Paroxetine: an overview of dosage, tolerability, and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:69-80.
357. Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5(1):5-13.
358. Tollefson GD, Fawcett J, Winokur G, Beasley CM, Jr., Potvin JH, Faries DE, Rampey AH, Jr., Sayler ME. Evaluation of suicidality during pharmacologic treatment of mood and nonmood disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5(4):209-24.
359. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. 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):113-8.
360. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):790-2.
361. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995;310(6974):215-8.
362. Goder R, Friege L, Treskov V, Grohmann R, Aldenhoff JB. Association of paroxetine with suicide attempt in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(3):116-7.
363. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A. Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 2:94-9.
364. Donovan S, Kelleher MJ, Lambourn J, Foster R. The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs. *Arch Suicide Res* 1999;5:181-92.

365. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004;329(7456):34-8.
366. Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Suicide, depression, and antidepressants. *BMJ* 2005;330(7488):373-4.
367. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330(7488):396.
368. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. 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):385.
369. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330(7488):389.
370. Amrein R, Stabl M, Henauer S, Affolter E, Jonkanski I. 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):1043-50.
371. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(3):226-47.
372. Nair NP, Amin M, Holm P, Katona C, Klitgaard N, Ng Ying Kin NM, Kragh-Sorensen P, Kuhn H, Leek CA, Stage KB. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord* 1995;33(1):1-9.
373. Versiani M, Oggero U, Alterwain P, Capponi R, Dajas F, Heinze-Martin G, Marquez CA, Poleo MA, Rivero-Almanzor LE, Rossel L. A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;(6):72-7.
374. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves A, Schmid-Burgk W. Moclobemide, imipramine and placebo in the treatment of major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;360:57-8.
375. Versiani M, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. International Collaborative Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(4):183-93.
376. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001;57:161-78.
377. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, Haffmans J. 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* 1988;78(6):676-83.
378. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991;148(7):910-6.
379. Thase ME, Frank E, Mallinger AG, Hamer T, Kupfer DJ. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: Efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1992;53(1):5-11.
380. Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH. *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. München: Urban und Fischer; 1999.

381. Cunningham LA. 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):157-64.
382. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CA, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, Hackett D. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(6):485-93.
383. Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3):116-22.
384. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(4):233-6.
385. Silverstone PH, Ravindran A. 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):22-8.
386. Thase ME. 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):393-8.
387. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002;36(6):383-90.
388. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):308-15.
389. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(6):457-70.
390. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):389-99.
391. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21(4):643-58.
392. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, Ascher JA. 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):205-15.
393. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee M, Krishen A, Millen L, Leary MO, Modell J. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2008.
394. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56(11):519-25.
395. Claghorn JL, Lessem MD. A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1995;34(3):165-71.
396. Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4(2):145-50.

397. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):191-6.
398. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):393-9.
399. Ferguson JM, Mendels J, Schwart GE. Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo-controlled trials in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(2):45-51.
400. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1):45-50.
401. Versiani M, Amin M, Chouinard G. Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):28-34.
402. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44(5 Pt 2):88-94.
403. Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, Samara B, Feighner JP, Harto NE, Granacher RP, Jr., Weisler RH, Carman JS, Boyer WF. A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1990;51(5):194-9.
404. Gelenberg AJ. Update on Duloxetine. *Biol Ther Psychiatry* 2005;28:15.
405. Besancon G, Cousin R, Guitton B, Lavergne F. Etude en double aveugle de la mianserine et de la fluoxetine chez des patients deprimés traités en ambulatoire. *Encephale* 1993;19(4):341-5.
406. Brion S, Audrain S, de BC. 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):461-8.
407. Dalery J, Aubin V. Etude comparative de la paroxétine et de la mianserine dans la dépression du sujet âgé: efficacité, tolérance, sérotoninodépendance. *Encephale* 2001;27(1):71-81.
408. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG. 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):736-46.
409. Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation therapy in major depression. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, editors. *Lithium in neuropsychiatry*. London: Informa healthcare; 2006. p. 109-27.
410. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):935-40.
411. Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):860-6.
412. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 5:44-52.
413. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. 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):1805-19.

414. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):380-3.
415. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):163-72.
416. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996;313(7052):253-8.
417. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000448.
418. Williams JW, Jr., Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132(9):743-56.
419. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(1):5-43.
420. Deltito J, Beyer D. The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression. *J Affect Disord* 1998;51(3):345-51.
421. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(14):1807-14.
422. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Christoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(15):1978-86.
423. Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2005;186:99-107.
424. Kolkman R. Phytopharmaka: Qualität und Vergleich. *PZ* 1996;141:4424-7.
425. Müller WE. Welches Johanniskrautpräparat soll ich verordnen? *Psychopharmakother* 2000;7:40.
426. Knuppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1470-9.
427. Beer AM, Ostermann T. Johanniskraut: Interaktion mit Cyclosporin gefährdet Nierentransplantat und erhöht die täglichen Medikationskosten. *Med Klin (Munich)* 2001;96(8):480-3.
428. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999;354(9195):2014-6.
429. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, Chavin KD. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290(11):1500-4.
430. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000;355(9203):547-8.
431. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000;355(9203):548-9.

432. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153(4):402-14.
433. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36.
434. Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998;7 Suppl 1:11-7.
435. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004186.
436. Möller HJ, Glaser K, Leverkus F, Gobel C. Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(6):206-12.
437. Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 1997;6(1):10-8.
438. Menting JE, Honig A, Verhey FR, Hartmans M, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM. 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):165-75.
439. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. WITHDRAWN: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001851.
440. Angst J, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(4 Suppl 2):16S-23S.
441. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61(2):95-100.
442. Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(7):352-7.
443. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63(6):508-12.
444. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3):104-8.
445. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997;51(4):209-13.
446. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12-6.
447. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(3):139-43.
448. Ballus C, Quiros G, de Flores T, de la Torre J, Palao D, Rojo L, Gutierrez M, Casais L, Riesgo Y. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):43-8.

449. Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998;12(3):273-8.
450. Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20(1):57-71.
451. Gentil V, Kerr-Correa F, Moreno R, D'Arrigo BE, De Campos JA, Juruena MF, Lafer B, Moreno DH, De Cassia Rodrigues RL, Tiosso A, Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol* 2000;14(1):61-6.
452. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999;56(2-3):171-81.
453. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9):656-63.
454. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordall E, Ekdahl P, Ose E, Moksnes KM, Sennef C. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93(3):184-90.
455. Kasper S, Zivkov M, Roes KC, Pols AG. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(2):115-24.
456. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6):329-37.
457. Marttila M, Jaaskelainen J, Jarvi R, Romanov M, Miettinen E, Sorri P, Ahlfors U, Zivkov M. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5(4):441-6.
458. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(5):541-50.
459. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(3):133-41.
460. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1998;59(6):306-12.
461. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999;55(2-3):203-13.
462. 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):401-7.
463. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):40-5.

464. Mulrow CD, Williams JW, Jr., Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, Cornell J, Stamm K. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000;108(1):54-64.
465. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):714-9.
466. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, III, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1009-15.
467. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342(20):1462-70.
468. Sutej I, Wiethoff K, Neuhaus K, Bauer M. Pharmakotherapie und Psychotherapie bei unipolarer Depression. Ist die kombinierte Behandlung einer Monotherapie überlegen? *Z Psychia Psych Psychother* 2006;54(3):163-72.
469. Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E, Venturini A, Rosset N. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2002;53(5):585-90.
470. de Jong-Meyer R, Hautzinger M, Rudolf G, Strauß W, Frick U. Die Überprüfung der Wirksamkeit einer Kombination von Antidepressiva- und Verhaltenstherapie bei endogen depressiven Patienten: Varianzanalytische Ergebnisse zu den Haupt- und Nebenkriterien des Therapieerfolgs. *Z Klin Psych* 1996;25(2):93-109.
471. de Jonghe F, Hendricksen M, van Aalst G, Kool S, Peen V, Van R, van den Eijnden E, Dekker J. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004;185:37-45.
472. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320(7226):26-30.
473. Hautzinger M, de Jong-Meyer R, Treiber R, Rudolf G, Thien U. Wirksamkeit kognitiver Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie und deren Kombination bei nicht-endogenen unipolaren Depressionen. *Z Klin Psych* 1996;25:130-45.
474. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997;170:120-7.
475. 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>
476. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;159(10):1245-52.
477. Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(3):93-7.
478. Wilson K, Mottram P. 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):754-62.

479. Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C. 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):69-77.
480. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, Schmidt LG. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004;37 Suppl 1:S39-S45.
481. Hamilton JA, Grant M, Jensvold MF. Sex and treatment of depression. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, editors. *Psychopharmacology and women: sex, gender and hormones*. Washington: Am. Psychiatric Pr.; 1996. p. 241-60
482. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):309-17.
483. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1896-901.
484. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT, Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2.
485. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):444-69.
486. Amsterdam JD, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Michelson D, Hornig-Rohan M, Beasley CM. Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 1997;154(7):963-9.
487. Bauer M, Whybrow PC, Angst J. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen. Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Teil 1 und 2. Edition Psychopharmakotherapie. Stuttgart: Wiss. Verl.-ges.; 2004.
488. Fritze J, Aldenhoff J, Maier W, Möller H-J. Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? *Arznei-Telegramm: fahrlässiges Journal. Nervenarzt* 2005;76(11):1432-9.
489. Miller MC. Does the new antidepressant duloxetine (Cymbalta) have any advantages over other antidepressant drugs? *Harv Ment Health Lett* 2004;21(5):8.
490. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO, editor. *Treatment of Psychiatric Disorders*. 3rd ed. Washington: Am. Psychiatric Publ.; 2001. p. 1417-39
491. Greden JF. Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl:39-45.
492. Charney DS, Reynolds CF, III, Lewis L, Lebowitz BD, Sunderland T, Alexopoulos GS, Blazer DG, Katz IR, Meyers BS, Arian PA, Borson S, Brown C, Bruce ML, Callahan CM, Charlson ME, Conwell Y, Cuthbert BN, Devanand DP, Gibson MJ, Gottlieb GL, Krishnan KR, Laden SK, Lyketsos CG, Mulsant BH, Niederehe G, Olin JT, Oslin DW, Pearson J, Persky T, Pollock BG, Raetzman S, Reynolds M, Salzman C, Schulz R, Schwenk TL, Scolnick E, Unutzer J, Weissman MM, Young RC. 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):664-72.
493. Reynolds CF, III, Miller MD, Pasternak RE, Frank E, Perel JM, Cornes C, Houck PR, Mazumdar S, Dew MA, Kupfer DJ. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):202-8.

494. Reynolds CF, III, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999;281(1):39-45.
495. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44(2):77-87.
496. Paykel ES. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 2001;57:145-59.
497. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993;27(3):139-45.
498. Montgomery SA, Dufour H, Brion S, Gailledreau J, Laqueille X, Ferrey G, Moron P, Parant-Lucena N, Singer L, Danion JM. The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1988;(3):69-76.
499. Montgomery SA, Rasmussen JG, Tanghoj P. 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):181-8.
500. Terra JL, Montgomery SA. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(2):55-62.
501. Robert P, Montgomery SA. 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 1:29-35.
502. Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, Wade AG, Andersen M, Pedersen SF, Swart JC, Nil R. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2001;178:304-10.
503. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986;143(1):18-23.
504. Prien RF. Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:86-90.
505. Hirschfeld RM. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;42:S4-S8.
506. Rouillon F, Phillips R, Serrurier D, Ansart E, Gerard MJ. Rechutes de depression unipolaire et efficacite de la maprotiline. *Encephale* 1989;15(6):527-34.
507. Greil W, Kleindienst N. Rezidivprophylaxe affektiver Störungen mit Lithium. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghofer A, editors. *Die Lithiumtherapie*. Berlin: Springer; 1997. p. 190-218.
508. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, Beasley CM, Jr., Michelson D, Roback P, Sundell K. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998;155(9):1247-53.
509. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, Friedman ES, Gelenberg AJ, Kocsis JH, Dunner DL, Dunlop BW, Hirschfeld RM, Rothschild AJ, Ferguson JM, Schatzberg AF, Zajecka JM, Pedersen R, Yan B, Ahmed S, Schmidt M, Ninan PT. 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):1371-9.

510. Kocsis JH, Kornstein SG, Ahmed S, Ferdousi T, Musgnung J, Thase M, Friedman E, Dunlop BW, Yan B, Pedersen R, Ninan PT. Two years of maintenance treatment with venlafaxine xr 75-225 mg/d: Efficacy in patients with recurrent unipolar major depression. *Eur Psychiatry* 2007;22(suppl. 1):S239-40.
511. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50(1):57-64.
512. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998;59(5):229-32.
513. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. 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):69-86.
514. Souza FG, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991;158:666-75.
515. Baethge C, Gruschka P, Smolka MN, Berghofer A, Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. Effectiveness and outcome predictors of long-term lithium prophylaxis in unipolar major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(5):355-61.
516. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Lib* 2003;(2).
517. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):203-7.
518. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003;290(11):1467-73.
519. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):548-50.
520. Kallner G, Lindelius R, Petterson U, Stockman O, Tham A. Mortality in 497 patients with affective disorders attending a lithium clinic or after having left it. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(1):8-13.
521. Coppen A. Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 9:52-6.
522. Berghofer A, Adli M, Baethge C, Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen. Phasenprophylaxe. Hamburg: ConferencePoint Verl.; 2003.
523. Schou M. Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. *Suicide Life Threat Behav* 2000;30(3):289-93.
524. Müller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B, Schou M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R. 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* 1994;90(4):295-7.

525. Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 1996;29(3):103-7.
526. Goodwin FK. Anticonvulsant therapy and suicide risk in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 2:89-93.
527. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS. 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):490-4.
528. Simhandl C, Denk E, Thau K. 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):221-31.
529. Dang T, Engel RR. Long-term drug treatment of bipolar and depressive disorders: meta-analysis of controlled trials with lithium, carbamazepine and antidepressive agents. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:170.
530. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, Veauh-Geiss J. 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):1013-24.
531. Alda M. The phenotypic spectra of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14 Suppl 2:S94-S99.
532. Cowen PJ. Pharmacological management of treatment resistant depression. *Adv Psychiatr Treat* 1998;4:320-7.
533. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology. The forth generation of progress*. New York: Raven Pr.; 1995. p. 1081-97
534. Bauer M, Berghöfer A, Adli M. Akute und therapieresistente Depressionen. *Pharmakotherapie-Psychotherapie-Innovationen*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2005.
535. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmoller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):173-92.
536. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73.
537. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(6):243-65.
538. Hiemke C, Dragicevic A, Kuss HJ, Rao ML, Shams J, Müller MJ. TDM zur Optimierung der antidepressiven Pharmakotherapie. *Med Welt* 2005;56:338-40.
539. Licht RW, Qvitzau S. 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):143-51.
540. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. 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):387-400.

541. Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 2006;12(23):2985-92.
542. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):427-34.
543. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003;48(7):440-8.
544. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. 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):1519-30.
545. Nelson JC. Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 15:35-41.
546. Shelton C, Entsuah R, Padmanabhan SK, Vinall PE. Venlafaxine XR demonstrates higher rates of sustained remission compared to fluoxetine, paroxetine or placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(4):233-8.
547. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006;23(6):364-72.
548. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(1):66-72.
549. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51(2):183-8.
550. Dam J, Ryde L, Svejso J, Lauge N, Lauritsen B, Bech P. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(2):48-54.
551. Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, Boucher N, Herbert C, de Montigny C, Blier P. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: a double-blind study in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:252.
552. Lauritzen L, Clemmesen L, Klysner R, Loldrup D, Lunde M, Schaumburg E, Waarst S, Bech P. Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1992;25(4):182-6.
553. Maes M, Libbrecht I, van HF, Campens D, Meltzer HY. 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):177-82.
554. Medhus A, Heskestad S, Tjemsland L. 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;48:355-8.
555. de Lima MS, Hotoph M, Wessely S. The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 1999;29(6):1273-89.
556. Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001130.
557. Kocsis JH, Rush AJ, Markowitz JC, Borian FE, Dunner DL, Koran LM, Klein DN, Trivedi MH, Arnow B, Keitner G, Kornstein SG, Keller MB. Continuation treatment of chronic depression: a

comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(4):73-87.

558. Michalak EE, Lam RW. Breaking the myths: new treatment approaches for chronic depression. *Can J Psychiatry* 2002;47(7):635-43.
559. Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004044.
560. Kappler J, Menges C, Ferbert A, Ebel H. Schwere "Spät" dystonie nach "Neuroleptanxiolyse" mit Fluspirilen. *Nervenarzt* 1994;65(1):66-8.
561. Laux G, Gunreben G. Schwere Spätdystonie unter Fluspirilen. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;116(25):977-80.
562. Müller-Siecheneder F, Müller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2):111-20.
563. Viala A, Aymard N, Leyris A, Caroli F. Correlations pharmacocliniques lors de l'administration de fluoxétine chez des patients schizophrènes déprimés traités par halopéridol décanoate. *Thérapie* 1996;51(1):19-25.
564. McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1998;158(7):705-12.
565. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3).
566. Hegerl U, Hoff PH. Depressionsbehandlung unter komplizierenden Bedingungen. Komorbidität - Multimedikation - Geriatrische Patienten. Bremen: UNI-MED; 2003.
567. Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 20:4-8.
568. Preskorn SH. Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 1993;94(5A):2S-12S.
569. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF, III. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):406-14.
570. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Jr., Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279(4):287-91.
571. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):660-5.
572. Glassman AH, Bigger JT, Jr., Giardina EV, Kantor SJ, Perel JM, Davies M. Clinical characteristics of imipramine-induced orthostatic hypotension. *Lancet* 1979;1(8114):468-72.
573. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(7):815-20.
574. Glassman AH, Walsh BT, Roose SP, Rosenfeld R, Bruno RL, Bigger JT, Jr., Giardina EG. Factors related to orthostatic hypotension associated with tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1982;43(5 Pt 2):35-8.

575. Coupland N, Wilson S, Nutt D. 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):83-92.
576. Roose SP. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 8:19-22.
577. Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R, Kirshner MA, Begley AE, Mazumdar S, Reynolds CF, III. Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1998;155(8):1110-2.
578. Mavrogiorgou P, Hegerl U. Neurologische, neuromuskuläre und neurotoxische Effekte der Lithiumbehandlung. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A, editors. *Die Lithiumbehandlung*. Berlin: Springer; 1997. p. 329-41
579. Böker H, Brandenberger M, Schopper C. Neurotoxische Enzephalopathie unter Kombinationsbehandlung mit Lithium und Risperidon bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung. *Psychiatr Prax* 2007;34(1):38-41.
580. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000;16(3):165-77.
581. Lord SR, Anstey KJ, Williams P, Ward JA. Psychoactive medication use, sensori-motor function and falls in older women. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(3):227-34.
582. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ, III. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316(7):363-9.
583. Ray WA, Griffin MR, Malcolm E. Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture. *Arch Intern Med* 1991;151(4):754-6.
584. Ruthazer R, Lipsitz LA. Antidepressants and falls among elderly people in long-term care. *Am J Public Health* 1993;83(5):746-9.
585. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;339(13):875-82.
586. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998;351(9112):1303-7.
587. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in people with physical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001312.
588. Reynolds CF, III, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Butters MA, Stack JA, Schleritzauer MA, Whyte EM, Gildengers A, Karp J, Lenze E, Szanto K, Bensasi S, Kupfer DJ. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354(11):1130-8.
589. Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003944.
590. Petrovic M, de Paepe P, van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clin Belg* 2005;60(3):150-6.
591. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47(5):426-36.
592. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersch JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(3):202-6.

593. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002;16(1):9-17.
594. Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat* 2007;13:447-57.
595. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159(12):2055-61.
596. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356(26):2684-92.
597. Kallen BA, Otterblad OP. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(4):301-8.
598. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356(26):2675-83.
599. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106(6):1289-96.
600. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, Kennedy D, Einarson TR, Koren G. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008;165(6):749-52.
601. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 2005;293(19):2372-83.
602. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365(9458):482-7.
603. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):546-52.
604. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1066-78.
605. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, Baldessarini RJ, Zurick A, Cohen LS. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007;164(2):342-5.
606. Pons G, Rey E, Matheson I. Excretion of psychoactive drugs into breast milk. Pharmacokinetic principles and recommendations. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(4):270-89.
607. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 7th ed. München: Urban und Fischer; 2006.
608. Stoppe G, Doren M. Critical appraisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood. *Arch Womens Ment Health* 2002;5(2):39-47.
609. Stoppe G, von Sydow K, Krasney N. *Die Psyche in der Peri- und Postmenopause*. Reproduktionsmed 2000;16:253-60.

610. Schwarz S, Volzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U, Doren M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the study of health in pomerania (SHIP). *Menopause* 2007;14(1):123-34.
611. Strotzka H. *Psychotherapie: Grundlagen, Verfahren, Indikationen*. Berlin: Urban und Schwarzenberg; 1975.
612. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1007-13.
613. Hollon SD, Munoz RF, Barlow DH, Beardslee WR, Bell CC, Bernal G, Clarke GN, Franciosi LP, Kazdin AE, Kohn L, Linehan MM, Markowitz JC, Miklowitz DJ, Persons JB, Niederehe G, Sommers D. Psychosocial intervention development for the prevention and treatment of depression: promoting innovation and increasing access. *Biol Psychiatry* 2002;52(6):610-30.
614. Karasu TB. The specificity versus nonspecificity dilemma: toward identifying therapeutic change agents. *Am J Psychiatry* 1986;143(6):687-95.
615. Safran JD, Muran JC. *Negotiating the Therapeutic Alliance: A Relational Treatment Guide*. New York: Guilford; 2000.
616. Norcross JC. *Psychotherapy Relationships that Work: Therapist Contributions and Responsiveness to Patients*. New York: Oxford Univ. Pr.; 2002.
617. Schaap C, Bennun I, Schindler L, Hoogduin K. *The therapeutic relationship in behavioural psychotherapy*. Chichester: Wiley; 1993.
618. Churchill R, Hunot V, Corney R, Knapp M, McGuire H, Tylee A, Wessely S. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5(35):1-173.
619. Wampold BE, Minami T, Baskin TW, Callen Tierney S. A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus 'other therapies' for depression. *J Affect Disord* 2002;68(2-3):159-65.
620. Orlinsky DE, Grawe K, Parks B. Process and Outcome in Psychotherapy. In: Bergin AE, Garfield SL, editors. *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: Wiley; 1994. p. 270-376
621. Orlinsky DE, Roennestadt MH, Willutzki U. Fifty Years of Psychotherapy Process-Outcome Research: Continuity and Change. In: Lambert MJ, editor. *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. 5th ed. New York: Wiley; 2004. p. 307-90
622. Grawe K, Donati R, Bernauer F. *Psychotherapie im Wandel - Von der Konfession zur Profession*. Göttingen: Hogrefe; 1994.
623. Grawe K. Grundriss einer Allgemeinen Psychotherapie. *Psychotherapeut* 1995;40:130-45.
624. Grawe K. "Moderne" Verhaltenstherapie oder allgemeine Psychotherapie? *Verhaltensther Verhaltensmed* 1997;18:137-59.
625. Grawe K. *Psychologische Therapie*. Göttingen: Hogrefe; 1998.
626. Grawe K, Dick A, Regli D, Smith E. Wirkfaktorenanalyse - ein Spektroskop für die Psychotherapie. *Verhaltensther Psychosoz Prax* 1999;31:201-25.
627. Smith E, Grawe K. What makes psychotherapy sessions productive? A new approach to bridging the gap between process research and practice. *Clin Psychol Psychother* 2003;10:275-85.

628. Hardy GE, Cahill J, Shapiro DA, Barkham M, Rees A, Macaskill N. Client interpersonal and cognitive styles as predictors of response to time-limited cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 2001;69(5):841-5.
629. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991;148(8):997-1008.
630. Blatt SJ, Sanislow CA, III, Zuroff DC, Pilkonis PA. Characteristics of effective therapists: further analyses of data from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1996;64(6):1276-84.
631. Connolly Gibbons MB, Crits-Christoph P, Levinson J, Barber J. Flexibility in manual-based psychotherapies: Predictors of therapist interventions in interpersonal and cognitive-behavioral therapy. *Psychother Research* 2003;13:169-85.
632. Rector NA, Bagby RM, Segal ZV, Joffe RT, Levitt A. Self-criticism and dependency in depressed patients treated with cognitive therapy or pharmacotherapy. *Cogn Ther Res* 2000;24(5):571-84.
633. Beutler L, Clarkin JF. Systematic treatment selection. New York: Brunner und Mazel; 1990.
634. Faller H. Behandlungserwartungen bei Patienten einer psychotherapeutischen Ambulanz. *Psychotherapeut* 1998;43:8-17.
635. Wilke S, Grande T. Krankheitskonzepte als Verhandlungsgegenstand - ein Modell zur interaktionellen Ausarbeitung von Ursachenvorstellungen in psychoanalytischen Erstinterviews. In: Flick U, editor. *Alltagswissen über Gesundheit und Krankheit*. Heidelberg: Asanger; 1991. p. 177-97
636. Blatt SJ, Quinlan DM, Zuroff DC, Pilkonis PA. Interpersonal factors in brief treatment of depression: further analyses of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1996;64(1):162-71.
637. Brown TA, Campbell LA, Lehman CL, Grisham JR, Mancill RB. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol* 2001;110(4):585-99.
638. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Pr; 1979.
639. Clark DA, Beck AT, Alford BA. *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. New York: Wiley; 1999.
640. Lewinsohn PM, Munoz R, Youngren MA, Zeiss G. *Coping with Depression*. Eugene: Castalia Pr; 1979.
641. Margraf J, Lieb R. Verhaltenstherapie. In: Freyberger H, Stieglitz R, editors. *Kompendium der Psychiatrie und Psychotherapie*. Begründet von Th. Spoerri. 10th ed. Basel: Karger; 1996.
642. Beck AT. *Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects*. New York: Harper and Row; 1967.
643. Beck J. *Praxis der kognitiven Therapie*. Weinheim: Beltz; 1999.
644. McCullough JP, Jr. *Treatment of Chronic Depression. Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*. New York: Guilford; 2000.
645. McCullough JPr. Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J Clin Psychol* 2003;59(8):833-46.

646. McCullough JP, Jr. Chronic Depression and the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. In: Stricker G, Gold J, editors. A casebook of psychotherapy integration. Washington: 2006. p. 137-51
647. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. Interpersonal psychotherapy of depression. New York: Basic Books; 1984.
648. Schramm E. Interpersonelle Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer; 1998.
649. Dykieriek P, Schramm E. Interpersonelle Psychotherapie. In: Rössler W, editor. Psychiatrische Rehabilitation. Heidelberg: Springer; 2004. p. 275-92
650. Speierer GW. Das differentielle Inkongruenzmodell (DIM). Handbuch der Gesprächspsychotherapie als Inkongruenzbehandlung. Heidelberg: Asanger; 1994.
651. Finke J. Gesprächspsychotherapie. Grundlagen und spezifische Anwendungen. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
652. Greenberg LS, Rice LN, Elliott R. Facilitating Emotional Change The Moment-by-Moment Process. New York: Guildford Pr; 1993.
653. Watson JC, Gordon LB, Stermac L, Kalogerakos F, Steckley P. Comparing the effectiveness of process-experiential with cognitive-behavioral psychotherapy in the treatment of depression. J Consult Clin Psychol 2003;71(4):773-81.
654. Watson JC, Bedard DL. Clients' emotional processing in psychotherapy: a comparison between cognitive-behavioral and process-experiential therapies. J Consult Clin Psychol 2006;74(1):152-9.
655. Greenberg LS, Watson J. Experiential therapy of depression. Differential effects of client-centered relationship conditions and process experiential interventions. Psychotherapy Res 1998;8:210-24.
656. Hautzinger M. Depression im Alter. Weinheim: Beltz; 2000.
657. Hautzinger M, Kischkel E. Psychotherapeutisches Behandlungsprogramm für Depression (Handbuch und Materialien). Kompetenznetz Depression; 1999.
658. Herrle J, Kühner C. Depression bewältigen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm nach PM Lewinsohn. Weinheim: PVU; 1994.
659. Ihle W, Herrle J. Stimmungsprobleme bewältigen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm zur Prävention, Behandlung und Rückfallprophylaxe depressiver Störungen im Jugendalter nach Clarke und Lewinsohn. Tübingen: DGVt; 2003.
660. Kühner C, Weber I. Depressionen vorbeugen. Ein Gruppenprogramm nach R. F. Munoz. Göttingen: Hogrefe; 2001.
661. 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):521-33.
662. McDermut W, Miller IW, Brown RA. The Efficacy of Group Psychotherapy for Depression: A Meta-Analysis and Review of the Empirical Research. Clin Psychol Sci Prac 2001;8:98-116.
663. Toseland RW, Siporin M. When to recommend group treatment: a review of the clinical and the research literature. Int J Group Psychother 1986;36(2):171-201.
664. Vandervoort DJ, Fuhrman A. The efficacy of group therapy for depression: a review of the literature. Small Group Res 1991;22:320-38.

665. Vander-Voort DJ, Fuhrman A. The efficacy of group therapy for depression. *Small Group Res* 1991;22:320-38.
666. Ihle W, Jahnke D, Spieß L, Herrle J. Evaluation eines kognitiv-verhaltenstherapeutischen Gruppenprogramms für depressive Jugendliche und junge Erwachsene. *Kindh Entw* 2002;11(4):238-47.
667. Ayen I, Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen im Klimakterium: Eine kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie. *Z Klin Psych Psychother* 2004;33(4):290-9.
668. Hautzinger M, Welz S, Utzeri S. Gruppen- oder Einzelpsychotherapie bei Depressionen im Alter. Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudie. Unveröffentlichter Forschungsbericht. Tübingen: Univ. Tübingen; 2005.
669. Kühner C, Angermeyer MC, Veiel HOF. Cognitive-behavioral group intervention as a means of tertiary prevention in depressed patients: Acceptance and short-term efficacy. *Cogn Ther Res* 1996;20(4):391-409.
670. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdell H, Clougherty KF, Wickramaratne P, Speelman L, Ndogoni L, Weissman M. Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(23):3117-24.
671. Wahl R. Kurzpsychotherapie bei Depressionen. Interpersonelle Psychotherapie und kognitive Therapie im Vergleich. Opladen: Westdeutscher Verl.; 1994.
672. Beach SR. Marital and family processes in depression. Washington: American Psychological Association (APA); 2001.
673. Bodenmann G. Stress und Coping bei Paaren. Göttingen: Hogrefe; 2000.
674. Beach SR, Sandeen EE, O'Leary KD. Depression and marriage. New York: Guilford Pr; 1990.
675. Jacobson NS, Dobson K, Fruzzetti AE, Schmaling KB, Salusky S. Marital therapy as a treatment for depression. *J Consult Clin Psychol* 1991;59(4):547-57.
676. Foley S, Rounsaville B, Weissman MM, Sholomskas AJ, Chevron E. Individual versus conjoint interpersonal psychotherapy for depressed patients with marital disputes. *Int J Fam Psychiatry* 1989;10(1-2):29-42.
677. Leff J, Vearnals S, Brewin CR, Wolff G, Alexander B, Asen E, Dayson D, Jones E, Chisholm D, Everitt B. 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;177:95-100.
678. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, Gallop R, McGlinchey JB, Markley DK, Gollan JK, Atkins DC, Dunner DL, Jacobson NS. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74(4):658-70.
679. Hardy GE, Cahill J, Stiles WB, Ispan C, Macaskill N, Barkham M. Sudden gains in cognitive therapy for depression: a replication and extension. *J Consult Clin Psychol* 2005;73(1):59-67.
680. Longmore RJ, Worrell M. Do we need to challenge thoughts in cognitive behavior therapy? *Clin Psychol Rev* 2007;27(2):173-87.
681. Tang TZ, DeRubeis RJ. Reconsidering rapid early response in cognitive behavioral therapy for depression. *Clin Psychol* 1999;6:283-8.
682. DeRubeis RJ, Crits-Christoph P. Empirically supported individual and group psychological treatments for adult mental disorders. *J Consult Clin Psychol* 1998;66(1):37-52.

683. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB, Gallop R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(4):417-22.
684. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1989;57(3):414-9.
685. Gaffan EA, Tsaousis I, Kemp-Wheeler SM. Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(6):966-80.
686. Balslev-Jorgensen M, Dam H, Bolwig TG. The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: a review. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(1):1-13.
687. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(4):409-16.
688. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(11):971-82.
689. Frank E, Spanier C. Interpersonal psychotherapy for depression: overview, clinical efficacy, and future directions. *Clin Psychol Sci Prac* 1995;2:349-69.
690. Hollon SD, Shelton RC. Treatment Guidelines for Major Depressive Disorder. *Behav Ther* 2001;32:235-58.
691. Jacobson NS, Hollon SD. Cognitive-behavior therapy versus pharmacotherapy: Now that the jury's returned its verdict, it's time to present the rest of the evidence. *J Consult Clin Psychol* 1996;64(1):74-80.
692. Jacobson NS, Hollon SD. Prospects for future comparisons between drugs and psychotherapy: lessons from the CBT-versus-pharmacotherapy exchange. *J Consult Clin Psychol* 1996;64(1):104-8.
693. Luty SE, Carter JD, McKenzie JM, Rae AM, Frampton CM, Mulder RT, Joyce PR. Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry* 2007;190:496-502.
694. Crits-Christoph P. The efficacy of brief dynamic psychotherapy: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1992;149(2):151-8.
695. Leichsenring F. Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in depression: a meta-analytic approach. *Clin Psychol Rev* 2001;21(3):401-19.
696. Leichsenring F, Rabung S, Leibing E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(12):1208-16.
697. Thompson LW, Gallagher D, Breckenridge JS. Comparative effectiveness of psychotherapies for depressed elders. *J Consult Clin Psychol* 1987;55(3):385-90.
698. Cooper PJ, Murray L, Wilson A, Romaniuk H. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression. I. Impact on maternal mood. *Br J Psychiatry* 2003;182:412-9.
699. Leichsenring F. Are psychodynamic and psychoanalytic therapies effective?: A review of empirical data. *Int J Psychoanal* 2005;86(Pt 3):841-68.

700. Abbass AA, Hancock JT, Henderson J, Kisely S. Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004687.
701. Guthrie E, Kapur N, Kway-Jones K, Chew-Graham C, Moorey J, Mendel E, Marino-Francis F, Sanderson S, Turpin C, Boddy G, Tomenson B. Randomised controlled trial of brief psychological intervention after deliberate self poisoning. *BMJ* 2001;323(7305):135-8.
702. Shapiro DA, Barkham M, Rees A, Hardy GE, Reynolds S, Startup M. Effects of treatment duration and severity of depression on the effectiveness of cognitive-behavioral and psychodynamic-interpersonal psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(3):522-34.
703. de Jonghe F, Kool S, van Aalst G, Dekker J, Peen J. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001;64(2-3):217-29.
704. Brockmann J, Schlüter T, Eckert J. Langzeitwirkungen psychoanalytischer und verhaltenstherapeutischer Langzeittherapien. Eine vergleichende Studie aus der Praxis niedergelassener Psychotherapeuten. *Psychother* 2006;51:15-25.
705. Leichsenring F, Biskup J, Kreische R, Staats H. The Gottingen study of psychoanalytic therapy: first results. *Int J Psychoanal* 2005;86(Pt 2):433-55.
706. Leuzinger-Bohrleber M, Stühr U, Rüger B, Beutel M. Langzeitwirkungen von Psychoanalysen und Psychotherapien: Eine multiperspektivische, repräsentative Katamnese studie. *Psyche* 2001;55:193-276.
707. Rudolf G, Grande T, Dilg R, Jakobsen T, Keller W, Krawietz B, Langer M, Stehle S, Oberbracht C. Effektivität und Effizienz psychoanalytischer Langzeittherapie: Die Praxisstudie analytische Langzeittherapie. In: Gerlach A, Schlösser A, Springer A, editors. *Psychoanalyse des Glaubens*. Gießen: Psychosozial-Verl.; 2004. p. 515-28
708. Grande T, Dilg R, Jakobsen T, Keller W, Krawietz B, Langer M, Oberbracht C, Stehle S, Stennes M, Rudolf G. Differential effects of two forms of psychoanalytic therapy: Results of the Heidelberg-Berlin study. *Psychother Research* 2006;16:470-85.
709. Jakobsen T, Rudolf G, Brockmann J, Eckert J, Huber D, Klug G, Grande T, Keller W, Staats H, Leichsenring F. Ergebnisse analytischer Langzeitpsychotherapien bei spezifischen psychischen Störungen: Verbesserungen in der Symptomatik und in interpersonellen Beziehungen. *Z Psychosom Med Psychother* 2007;53(2):87-110.
710. Huber D, Klug G. Munich Psychotherapy Study (MPS): Preliminary results on process and outcome of psychoanalytic psychotherapy - A prospective psychotherapy study with depressed patients. *Ärztl Psychother Psychosom Med* 2005;55:101.
711. Sandell R, Blomberg J, Lazar A, Carlsson J, Broberg J, Schubert J. Unterschiedliche Langzeitergebnisse von Psychoanalysen und Langzeitpsychotherapien. Aus der Forschung des Stockholmer Psychoanalyse- und Psychotherapieprojekts. *Psyche* 2001;55:273-310.
712. Sandell R, Blomberg J, Lazar A. Wiederholte Langzeitkatamnesen von Langzeitpsychotherapien und Psychoanalysen. *Z Psychosom Med Psychother* 1999;45(1):43-56.
713. Feijo de Mello M, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;255(2):75.
714. Weissman MM, Prusoff BA, DiMascio A, Neu C, Goklaney M, Klerman GL. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 1979;136(4B):555-8.

715. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, Perel J, Lave J, Houck PR, Coulehan JL. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(10):913-9.
716. Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998;66(1):7-18.
717. King M, Sibbald B, Ward E, Bower P, Lloyd M, Gabbay M, Byford S. 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 Technol Assess* 2000;4(19):1-83.
718. Meyer A. Das Hamburger Kurzpsychotherapie-Vergleichsexperiment. *Psychother Psychosom* 1981;35:81-207.
719. Meyer AE, Stuhr U, Wirth U, Ruster P. 12-year follow-up study of the Hamburg short psychotherapy experiment: an overview. *Psychother Psychosom* 1988;50(4):192-200.
720. Teusch L, Bohme H, Finke J, Gastpar M, Skerra B. Antidepressant medication and the assimilation of problematic experiences in psychotherapy. *Psychother Research* 2003;13:307-22.
721. Teusch L, Bohme H, Finke J, Gastpar M. Effects of client-centered psychotherapy for personality disorders alone and in combination with psychopharmacological treatment. An empirical follow-up study. *Psychother Psychosom* 2001;70(6):328-36.
722. Böhme H, Finke J, Teusch L. Effekte stationärer Gesprächspsychotherapie bei verschiedenen Krankheitsbildern: 1-Jahres-Katamnese. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998;48(1):20-9.
723. Watson JC, Greenberg LS. Pathways to change in the psychotherapy of depression: Relating process to session change and outcome. *Psychother* 1996;33:262-74.
724. Pos AE, Greenberg LS, Goldman RN, Korman LM. Emotional processing during experiential treatment of depression. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(6):1007-16.
725. de Maat S, Dekker J, Schoevers R, de Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *Psychotherapy Res* 2006;16(5):566-78.
726. Blackburn IM, Bishop S, Glen AI, Whalley LJ, Christie JE. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatry* 1981;139:181-9.
727. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328-34.
728. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD, Lustman PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):33-41.
729. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D, Witt-Browder A, Kraft D, Risser RC. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):431-7.
730. Ward E, King M, Lloyd M, Bower P, Sibbald B, Farrelly S, Gabbay M, Tarrier N, Addington-Hall J. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. *BMJ* 2000;321(7273):1383-8.

731. Brockmann J, Schlüter T, Brodbeck D, Eckert J. Die Effekte psychoanalytisch orientierter und verhaltenstherapeutischer Langzeittherapien. Eine vergleichende Studie aus der Praxis niedergelassener Psychotherapeuten. *Psychother* 2002;47:347-55.
732. Huber D, Klug G, von Rad M. Münchner Psychotherapie-Studie (MPS). In: Leuzinger-Bohrleber M, Stuhr U, editors. *Psychoanalysen im Rückblick*. Gießen: Psychosozial; 1997. p. 454-69
733. Huber D, Klug G, von Rad M. Ein Vergleich zwischen Psychoanalysen und psychodynamischen Psychotherapien unter besonderer Berücksichtigung therapiespezifischer Ergebnisse. In: Stuhr U, Leuzinger-Bohrleber M, Beutel ME, editors. *Langzeitpsychotherapien - Perspektiven für Therapeuten und Wissenschaftler*. Stuttgart: Kohlhammer; 2001. p. 260-70
734. Huber D, Brandl T, Klug G. The Scales of Psychological Capacities (SPC): Measuring beyond symptoms. *Psychother Research* 2004;14:89-106.
735. Huber D, Klug G. Contribution to the measurement of mode-specific effects in longterm psychoanalytic psychotherapy. In: Richardson P, Kächele H, Rendlund C, editors. *Research on Psychoanalytic Psychotherapy with Adults*. London: Karnac EFPP Series; 2004. p. 63-80
736. Huber D, Hendrich G, Klug G. The Scales of Psychological Capacities (SPC): Measuring change in psychic structure. *Psychother Research* 2005;15:445-56.
737. Huber D, Klug G, Wallerstein RS. Skalen psychischer Kompetenzen (SPK). Ein Messinstrument für therapeutische Veränderung in der psychischen Struktur. Incl. Manual und Interviewleitfaden. Stuttgart: Kohlhammer; 2006.
738. Markowitz JC. Psychotherapy of dysthymia. *Am J Psychiatry* 1994;151(8):1114-21.
739. Williams JW, Jr., Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284(12):1519-26.
740. Barrett JE, Williams JW, Jr., Oxman TE, Frank E, Katon W, Sullivan M, Hegel MT, Cornell JE, Sengupta AS. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50(5):405-12.
741. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z, Charbonneau Y, Telner J, Bialik RJ, Wiens A, Ellis J, Griffiths J. Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am J Psychiatry* 1999;156(10):1608-17.
742. Dunner DL, Schmalting KB, Hendrickson H, Becker J, Lehman A, Bea C. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4(1):34-41.
743. Hellerstein DJ, Little SA, Samstag LW, Batchelder S, Muran JC, Fedak M, Kreditor D, Rosenthal RN, Winston A. Adding group psychotherapy to medication treatment in dysthymia: a randomized prospective pilot study. *J Psychother Pract Res* 2001;10(2):93-103.
744. Miller IW, Norman WH, Keitner GI. Combined treatment for patients with double depression. *Psychother Psychosom* 1999;68(4):180-5.
745. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP, Jr., Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(24):14293-6.
746. Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, Banks PL, Blalock JA, Borian FE, Howland R, Klein DN, Kocsis JH, Kornstein SG, Manber R, Markowitz JC, Miller I, Ninan PT, Rothbaum BO, Thase

- ME, Trivedi MH, Keller MB. Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(5):513-20.
747. Browne G, Steiner M, Roberts J, Gafni A, Byrne C, Dunn E, Bell B, Mills M, Chalklin L, Wallik D, Kraemer J. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002;68(2-3):317-30.
 748. Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy for chronic depression. *J Clin Psychol* 2003;59(8):847-58.
 749. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL, Christos PJ, Sacks M. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. *J Affect Disord* 2005;89(1-3):167-75.
 750. Segal ZV, Whitney DK, Lam RW. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III. Psychotherapy. *Can J Psychiatry* 2001;46 Suppl 1:29S-37S.
 751. Conte HR, Plutchik R, Wild KV, Karasu TB. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression. A systematic analysis of the evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(5):471-9.
 752. Friedman MA, Detweiler-Bedell JB, Leventhal HE. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clin Psychol* 2004;11:47-68.
 753. Hautzinger M. Psychotherapie und Pharmakotherapie bei Depressionen. *Psychotherapeut* 1995;40:373-80.
 754. Jindal RD, Thase ME. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54(11):1484-90.
 755. Wexler BE, Cicchetti DV. The outpatient treatment of depression. Implications of outcome research for clinical practice. *J Nerv Ment Dis* 1992;180(5):277-86.
 756. Schramm E. Interpersonelle Psychotherapie in der Behandlung von ambulanten und stationären Patienten mit Depression. *Psychother Dialog* 2001;4:440-9.
 757. Schramm E, van CD, Berger M. Wirksamkeit und Wirkfaktoren der interpersonellen Psychotherapie in der stationären Depressionsbehandlung - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2004;54(2):65-72.
 758. Blom MB, Jonker K, Dusseldorp E, Spinhoven P, Hoencamp E, Haffmans J, van DR. Combination treatment for acute depression is superior only when psychotherapy is added to medication. *Psychother Psychosom* 2007;76(5):289-97.
 759. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25(6):1171-80.
 760. Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF, McEachran AB, Cornes C. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. Contributing factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(12):1053-9.
 761. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46 Suppl 1:38S-58S.
 762. Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, Piasecki JM, Grove WM, Garvey MJ, Tuason VB. Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(10):802-8.
 763. Shea MT, Elkin I, Imber SD, Sotsky SM, Watkins JT, Collins JF, Pilkonis PA, Beckham E, Glass DR, Dolan RT. 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):782-7.

764. Simons AD, Murphy GE, Levine JL, Wetzel RD. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year. Arch Gen Psychiatry 1986;43(1):43-8.
765. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW, Jarrett RB. Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. J Consult Clin Psychol 2007;75(3):475-88.
766. Beck AT. The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. Arch Gen Psychiatry 2005;62(9):953-9.
767. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, Jenaway A, Cornwall PL, Hayhurst H, Abbott R, Pope M. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1999;56(9):829-35.
768. Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver PC. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial. Arch Gen Psychiatry 2001;58(4):381-8.
769. Bockting CL, Schene AH, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Huyser J, Kamphuis JH. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol 2005;73(4):647-57.
770. Kühner C. An Evaluation of the 'Coping with Depression Course' for Relapse Prevention with Unipolar Depressed Patients. Psychother Psychosom 2005;74(4):254-9.
771. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. Am J Psychiatry 1994;151(9):1295-9.
772. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Rafanelli C, Canestrari R. Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. Am J Psychiatry 1996;153(7):945-7.
773. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. Am J Psychiatry 1998;155(10):1443-5.
774. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 1998;55(9):816-20.
775. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. J Consult Clin Psychol 2000;68(4):615-23.
776. Segal Z, Williams JM, Teasdale JD. Mindfulness-based Cognitive Therapy for Depression. New York: Guilford Press; 2002.
777. Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. J Consult Clin Psychol 2004;72(1):31-40.
778. Klein DN, Santiago NJ, Vivian D, Blalock JA, Kocsis JH, Markowitz JC, Cullough Jr JP, Rush AJ, Trivedi MH, Arnow BA, Dunner DL, Manber R, Rothbaum B, Thase ME, Keitner GI, Miller IW, Keller MB. Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy as a maintenance treatment for chronic depression. J Consult Clin Psychol 2004;72(4):681-8.
779. Perlis RH, Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Matthews JD, Buchin J, Sickinger AH, Fava M. Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual

depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(5):474-80.

780. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, Moore R, Garland A. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:440-6.
781. Frank E, Grochocinski VJ, Spanier CA, Buysse DJ, Cherry CR, Houck PR, Stapf DM, Kupfer DJ. Interpersonal psychotherapy and antidepressant medication: evaluation of a sequential treatment strategy in women with recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(1):51-7.
782. Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S, Begley AE, Cornes C, Miller MD, Imber SD, Frank E, Kupfer DJ, Reynolds CF, III. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):466-8.
783. Klerman GL, DiMascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974;131(2):186-91.
784. Paykel ES. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(1):131-6.
785. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(10):1299-307.
786. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(1-2):83-91.
787. Moore RM, Blackburn IM. Cognitive Therapy in the treatment of non-responders to antidepressant medication: A controlled study. *Behav Cogn Psychother* 1997;25:251-9.
788. Harpin RE, Liberman RP, Marks I, Stern R, Bohannon WE. Cognitive-behavior therapy for chronically depressed patients. A controlled pilot study. *J Nerv Ment Dis* 1982;170(5):295-301.
789. Bristow M, Bright J. Group cognitive therapy in chronic depression: Results from two intervention studies. *Behav Cogn Psychother* 1995;23:373-80.
790. Barker WA, Scott J, Eccleston D. The Newcastle chronic depression study: results of a treatment regime. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2(3):261-72.
791. McPherson S, Cairns P, Carlyle J, Shapiro DA, Richardson P, Taylor D. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(5):331-40.
792. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(5):425-34.
793. Shapira B, Tubi N, Drexler H, Lidsky D, Calev A, Lerer B. Cost and benefit in the choice of ECT schedule. Twice versus three times weekly ECT. *Br J Psychiatry* 1998;172:44-8.
794. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;328(12):839-46.

795. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ* 2003;326(7403):1363.
796. Flint AJ, Gagnon N. Effective use of electroconvulsive therapy in late-life depression. *Can J Psychiatry* 2002;47(8):734-41.
797. Dombrowski AY, Mulsant BH. 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):10-35.
798. van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(10):894-904.
799. van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WL, Beekman AT. Electroconvulsive therapy for the depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003593.
800. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001;63(1-3):1-15.
801. Nobler MS, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N, editors. *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Berlin: Springer; 2000. p. 425-34
802. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004;20(1):13-20.
803. The UK ECT review group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9360):799-808.
804. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rummans TA, O'Connor KM, Rasmussen KG, Jr., Bernstein HJ, Biggs M, Bailine SH, Kellner CH. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001;17(4):244-53.
805. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'Connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry* 2005;162(5):977-82.
806. Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW. The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review. *Med J Aust* 1999;171(5):250-4.
807. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 1990;31(3):287-96.
808. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):985-92.
809. Bourgon LN, Kellner CH. Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 2000;16(1):19-31.
810. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(2):96-104.
811. Lam RW, Levitt AJ, (eds.). *Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder*. Vancouver: Clinical Academic Publ.; 1999.
812. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, Bech P. 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):241-51.

813. Mayur PM, Gangadhar BN, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N. Discontinuation of antidepressant drugs during electroconvulsive therapy: a controlled study. *J Affect Disord* 2000;58(1):37-41.
814. Fink M, Abrams R, Bailine S, Jaffe R. Ambulatory electroconvulsive therapy: report of a task force of the association for convulsive therapy. *Association for Convulsive Therapy. Convuls Ther* 1996;12(1):42-55.
815. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):581-90.
816. Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 1994;151(7):957-70.
817. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5):713-28.
818. Rabheru K, Persad E. A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1997;42(5):476-84.
819. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, Biggs M, Bailine SH, Malur C, Yim E, McClintock S, Sampson S, Fink M. 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):1337-44.
820. Kuhs H, Farber D, Tolle R. Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996;39(10):857-64.
821. Pflug B. The influence of sleep deprivation on the duration of endogenous depressive episodes. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978;225(2):173-7.
822. van den Hoofdakker RH. Chronobiological theories of nonseasonal affective disorders and their implications for treatment. *J Biol Rhythms* 1994;9(2):157-83.
823. Leibenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992;149(2):159-68.
824. Kuhs H, Tolle R. Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 1991;29(11):1129-48.
825. Wirz-Justice A, van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999;46(4):445-53.
826. Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Colombo C. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(4):380-5.
827. Wiegand MH, Lauer CJ, Schreiber W. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J Affect Disord* 2001;64(2-3):257-60.
828. Riemann D, Konig A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, Bunz J, Wesiack B, Hermle L, Berger M. 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):231-7.
829. Voderholzer U, Valerius G, Schaerer L, Riemann D, Giedke H, Schwarzler F, Berger M, Wiegand M. 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):68-72.
830. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, Watson GD, Morehouse RL, Tam W, Joffe RT. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(12):1765-70.
 831. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T, Moller HJ. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med* 1998;28(4):923-33.
 832. Lee TM, Chan CC. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(5):315-23.
 833. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. 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):656-62.
 834. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):883-9.
 835. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(10):875-82.
 836. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004050.
 837. Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Br J Sports Med* 2001;35(2):114-7.
 838. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159(19):2349-56.
 839. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, Hoffman BM, Barbour KA, Herman S, Craighead WE, Brosse AL, Waugh R, Hinderliter A, Sherwood A. Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med* 2007;69(7):587-96.
 840. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001;322(7289):763-7.
 841. Sjosten N, Kivela SL. The effects of physical exercise on depressive symptoms among the aged: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(5):410-8.
 842. George MS, Lisanby SH, Sackheim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):300-11.
 843. McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001;31(7):1141-6.
 844. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348(9022):233-7.
 845. Wassermann EM. 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):1-16.

846. Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000;12(3):124-9.
847. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:94-5.
848. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, Mico J, Lafau O, Lafuente L. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord* 2001;64(2-3):271-5.
849. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, Arnillas H, Capllonch I, Mayol A, Tormos JM. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(4):546-8.
850. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 2004;19(1):59-62.
851. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33(1):33-40.
852. Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, Gazzoli A, Gennarelli M, Pasqualetti P, Tura GB, Ventriglia M, Rossini PM. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clin Neurophysiol* 2005;116(5):1062-71.
853. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, Hess CW, Fisch HU, Schlaepfer TE. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004;126(2):123-33.
854. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003;5(1):40-7.
855. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999;88(3):163-71.
856. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(4):638-45.
857. Padberg F, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003;17(6):383-403.
858. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005;137(1-2):1-10.
859. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):332-7.
860. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(1):73-103.

861. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(2):83-90.
862. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-91.
863. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005;186:410-6.
864. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):314-24.
865. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53(4):324-31.
866. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(2):129-34.
867. Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, Boylan LS, Burt T, Sackeim HA. Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry* 2001;49:81S.
868. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57(2):162-6.
869. Schüle C, Zwanzger P, Baghai T, Mikhaiel P, Thoma H, Möller HJ, Rupprecht R, Padberg F. Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study. *J Psychiatr Res* 2003;37(2):145-53.
870. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):287-95.
871. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):347-54.
872. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):355-63.
873. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276-86.
874. Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation: what are the next steps? *Biol Psychiatry* 2000;48(10):959-61.
875. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick

- P. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):364-73.
876. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005;66(9):1097-104.
 877. Schene AH, Koeter MW, Kikkert MJ, Swinkels JA, McCrone P. Adjuvant occupational therapy for work-related major depression works: randomized trial including economic evaluation. *Psychol Med* 2007;37(3):351-62.
 878. Reuster T. Effektivität der Ergotherapie im psychiatrischen Krankenhaus. Mit einer Synopse zu Geschichte, Stand und aktueller Entwicklung der psychiatrischen Ergotherapie. Darmstadt: Steinkopff; 2006.
 879. Kramer B, Simon M, Katschnig H. Die Beurteilung psychiatrischer Berufsgruppen durch die Angehörigen. *Psychiatr Prax* 1996;23(1):29-32.
 880. Ziemann GH. Der Stellenwert der Ergotherapie im stationären psychiatrischen Therapiekonzept - Ergebnisse einer Befragung von Patienten und Angestellten. In: Reuster T, Bach O, editors. *Ergotherapie und Psychiatrie. Perspektiven aktueller Forschung*. Stuttgart: Thieme; 2002. p. 85-98
 881. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29(2-3):85-96.
 882. Jacobi F, Höfler M, Meister W, Wittchen HU. Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen. Eine bundesdeutsche Hausarztstudie. *Nervenarzt* 2002;73(7):651-8.
 883. Brieger P, Marneros A. Komorbidität bei psychiatrischen Krankheiten. *Nervenarzt* 2000;71(7):525-34.
 884. Simon GE, von Korff M, Barlow W. Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(10):850-6.
 885. Verbosky LA, Franco KN, Zrull JP. The relationship between depression and length of stay in the general hospital patient. *J Clin Psychiatry* 1993;54(5):177-81.
 886. Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:3-11.
 887. Sharma V, Mazmanian D, Persad E, Kueneman K. A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Can J Psychiatry* 1995;40(5):270-4.
 888. Wittchen HU. Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;(30):9-16.
 889. Frances A, Widiger T, Fyer MR. The influence of classification methods on comorbidity. In: Maser JD, Cloninger CR, editors. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: Am. Psychiatric Pr.; 1990. p. 41-59
 890. Breier A, Charney DS, Heninger GR. Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(11):1029-36.
 891. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord* 2000;59(2):119-26.

892. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:6-11.
893. Kendall PC, Flannery-Schroeder EC. Methodological issues in treatment research for anxiety disorders in youth. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26(1):27-38.
894. Lecrubier Y. Is depression under-recognised and undertreated? *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 Suppl 5:S3-S6.
895. Brown TA, Barlow DH. Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment and DSM-IV. *J Consult Clin Psychol* 1992;60(6):835-44.
896. Noyes R, Jr., Woodman C, Garvey MJ, Cook BL, Suelzer M, Clancy J, Anderson DJ. Generalized anxiety disorder vs. panic disorder. Distinguishing characteristics and patterns of comorbidity. *J Nerv Ment Dis* 1992;180(6):369-79.
897. Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(4):600-7.
898. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 6:22-9.
899. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: APA; 1994.
900. Belzer K, Schneier FR. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment, and treatment. *J Psychiatr Pract* 2004;10(5):296-306.
901. Parker G, Wilhelm K, Mitchell P, Gladstone G. Predictors of 1-year outcome in depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(1):56-64.
902. Borkovec TD, Whisman MA. Psychosocial treatment for generalized anxiety disorder. In: Mavissakalian MR, Prien RF, editors. Long-term treatments of anxiety disorders. Washington: APA; 1996. p. 171-99.
903. Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 11:37-42.
904. Chambless DL, Gillis MM. Cognitive therapy of anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(2):248-60.
905. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. *Behav Ther* 1997;28(2):285-305.
906. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(19):2529-36.
907. Soyka M, Lieb M. Komorbidität von Depression und Alkoholabhängigkeit: Klinische und neurobiologische Aspekte. *Nervenheilkunde* 2004;23:13-20.
908. Ross HE, Swinson R, Larkin EJ, Doumani S. Diagnosing comorbidity in substance abusers. Computer assessment and clinical validation. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(10):556-63.
909. Dongier M. What are the treatment options for comorbid alcohol abuse and depressive disorders? *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(3):224.
910. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(8):700-5.

911. Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. 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):761-7.
912. Su-Jung Y, Chi-Un P, Dai-Jin K, Kee N, Eun L, Dong-Yul O, Young-Sik L, Dong-Hwan S, Young-Cheol J. Mirtazapine für patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: A multicentre, open label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(7):1196-201.
913. Brown RA, Ramsey SE. Addressing comorbid depressive symptomatology in alcohol treatment. *Prof Psychol* 2000;31(4):418-22.
914. Gual A, Balcells M, Torres M, Madrigal M, Diez T, Serrano L. 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):619-25.
915. Piran N, Kennedy S, Garfinkel PE. Affective disturbance in eating disorders. *J Nerv Ment Dis* 1985;173:395-400.
916. Strober M, Katz J. Depression in the eating disorder: a review and analysis of descriptive, family and biological factors. In: Garner DM, Garfinkel PE, editors. *Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa*. New York: Brunner und Mazel; 1988. p. 80-111
917. Woodside BD, Staab R. Management of psychiatric comorbidity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *CNS Drugs* 2006;20(8):655-63.
918. Kennedy SH, Kaplan AS, Garfinkel PE, Rockert W, Toner B, Abbey SE. Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes. *J Psychosom Res* 1994;38(7):773-82.
919. 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):139-47.
920. Goldstein DJ, Wilson MG, Ascroft RC, Al-Banna M. Effectiveness of fluoxetine therapy in bulimia nervosa regardless of comorbid depression. *Int J Eat Disord* 1999;25(1):19-27.
921. Rothschild R, Quitkin HM, Quitkin FM, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, McGrath PJ, Tricamo E. 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):1-9.
922. Krüger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(5):497-508.
923. Wold PN. Eating disorder symptoms in affective disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1991;16(4):204-8.
924. 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>
925. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B, Corenthal C, Stangl D. ECT response in depressed patients with and without a DSM-III personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143(8):1030-2.
926. Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, Collins JF, Elkin I, Sotsky SM, Docherty JP. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1990;147(6):711-8.

927. Flick SN, Roy-Byrne PP, Cowley DS, Shores MM, Dunner DL. DSM-III-R personality disorders in a mood and anxiety disorders clinic: prevalence, comorbidity, and clinical correlates. *J Affect Disord* 1993;27(2):71-9.
928. Corruble E, Ginestet D, Guelfi JD. Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review. *J Affect Disord* 1996;37(2-3):157-70.
929. Shea MT, Hirschfeld RM. Chronic mood disorder and depressive personality. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19(1):103-20.
930. Brieger P, Ehrt U, Bloekink R, Marneros A. Consequences of comorbid personality disorders in major depression. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(5):304-9.
931. Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):359-71.
932. Casey P, Birbeck G, McDonagh C, Horgan A, Dowrick C, Dalgard O, Lethinen V, yuso-Mateos JL, Dunn G, Page H, Wilkinson C, Wilkinson G, Vazquez-Barquero JL. Personality disorder, depression and functioning: results from the ODIN study. *J Affect Disord* 2004;82(2):277-83.
933. Mulder R. Personality disorder and outcome in depression. *Br J Psychiatry* 2006;189:186-7.
934. Zimmerman M. Diagnosing personality disorders. A review of issues and research methods. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):225-45.
935. Tyrer P. Somatoform and personality disorders: personality and the soma. *J Psychosom Res* 1995;39(4):395-7.
936. Özmen M, Özmen E. Treatment Approaches in Patients with Comorbid Depression and Personality Disorder. *Yeni Symposium: psikiyatri, nöroloji ve davranış bilimleri dergisi* 2005;43(2):54-7.
937. Pilkonis PA, Frank E. Personality pathology in recurrent depression: nature, prevalence, and relationship to treatment response. *Am J Psychiatry* 1988;145(4):435-41.
938. Hardy GE, Barkham M, Shapiro DA, Stiles WB, Rees A, Reynolds S. Impact of Cluster C personality disorders on outcomes of contrasting brief psychotherapies for depression. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(6):997-1004.
939. Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry* 2006;188:13-20.
940. Ezquiaga E, Garcia A, Bravo F, Pallares T. Factors associated with outcome in major depression: a 6-month prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33(11):552-7.
941. O'Leary D, Costello F. Personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow-up study. *J Affect Disord* 2001;63(1-3):67-78.
942. Peselow ED, Fieve RR, DiFiglia C. Personality traits and response to desipramine. *J Affect Disord* 1992;24(4):209-16.
943. Sato T, Sakado K, Sato S, Morikawa T. Cluster a personality disorder: a marker of worse treatment outcome of major depression? *Psychiatry Res* 1994;53(2):153-9.
944. Casey P, Meagher D, Butler E. Personality, functioning, and recovery from major depression. *J Nerv Ment Dis* 1996;184(4):240-5.
945. Sareen J, Enns MW, Guertin JE. The impact of clinically diagnosed personality disorders on acute and one-year outcomes of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2000;16(1):43-51.

946. Duggan CF, Lee AS, Murray RM. Does personality predict long-term outcome in depression? *Br J Psychiatry* 1990;157:19-24.
947. Russell JM, Kornstein SG, Shea MT, McCullough JP, Harrison WM, Hirschfeld RM, Keller MB. Chronic depression and comorbid personality disorders: response to sertraline versus imipramine. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):554-61.
948. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13(6):885-93.
949. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(1):151-4.
950. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;46(10):1429-35.
951. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):377-85.
952. Parsons B, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Ocepek-Welikson K, Harrison W, Rabkin JG, Wager SG, Nunes E. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(4):524-34.
953. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(2):111-9.
954. Stuart S, Simons AD, Thase ME, Pilkonis P. Are personality assessments valid in acute major depression? *J Affect Disord* 1992;24(4):281-9.
955. Diguier L, Barber JP, Luborsky L. Three concomitants: personality disorders, psychiatric severity, and outcome of dynamic psychotherapy of major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150(8):1246-8.
956. Hoffart A, Martinsen EW. The effects of personality disorders and anxious-depressive comorbidity in patients with unipolar depression and with panic disorder and agoraphobia. *J Personal Disord* 1993;7:304-11.
957. Hoffart A, Martinsen EW. Coping strategies in major depressed, agoraphobic and comorbid in-patients: a longitudinal study. *Br J Med Psychol* 1993;66 (Pt 2):143-55.
958. Kool S, Dekker J, Duijsens IJ, de Jonghe F, Puite B. Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11(3):133-41.
959. Bellino S, Zizza M, Rinaldi C, Bogetto F. Combined treatment of major depression in patients with borderline personality disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2006;51(7):453-60.
960. Rief W, Schaefer S, Hiller W, Fichter MM. Lifetime diagnoses in patients with somatoform disorders: which came first? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241(4):236-40.
961. Hiller W, Rief W, Fichter MM. How disabled are patients with somatoform disorders? *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19(6):432-8.
962. Härter M, Bengel J. Epidemiologie psychischer Störungen in der medizinischen Rehabilitation. Unveröffentlichter Projektbericht. Freiburg: Univ. Freiburg, Institut für Psychologie; 2001.
963. Jacobi F. Psychische Störungen bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, editors. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer; 2007. p. 45-53

964. Härter M, Baumeister H. Ätiologie psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, editors. Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen. Berlin: Springer; 2007. p. 1-14
965. Herrmann-Lingen C, Buss U. Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit. Frankfurt: VAS; 2002.
966. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P, Jr., Valvo WJ. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. Biol Psychiatry 2005;58(3):175-89.
967. Herrmann-Lingen C. Psychotherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Psychotherapeut 2005;50:81-99.
968. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet 2004;363(9421):1589-97.
969. Lackner JM, Quigley BM, Blanchard EB. Depression and abdominal pain in IBS patients: the mediating role of catastrophizing. Psychosom Med 2004;66(3):435-41.
970. Lip GY, Lane DA, Millane TA, Tayebjee MH. Psychological interventions for depression in adolescent and adult congenital heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD004394.
971. Shaw K, O'Rourke P, Del MC, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003818.
972. Faller H. Depression: Ein prognostischer Faktor bei koronarer Herzkrankheit. Psychotherapeut 2005;50:265-73.
973. Klesse C, Baumeister H, Bengel J, Härter M. Somatische und psychische Komorbidität. Bedeutung für Diagnose und Behandlung. Psychotherapeut 2008;53:49-62.
974. Strauß B. Psychotherapie bei körperlichen Erkrankungen. Göttingen: Hogrefe; 2002.
975. Rugulies R, Siegrist J. Soziologische Aspekte der Entstehung und des Verlaufs der koronaren Herzkrankheit: Soziale Ungleichverteilung der Erkrankung und chronische Distress-Erfahrungen. Frankfurt/Main: VAS; 2002.
976. Albus C, Köhle K. Krankheitsverarbeitung und Psychotherapie nach Herzinfarkt. In: Uexküll TV, editor. Psychosomatische Medizin: Modelle ärztlichen Denkens und Handelns. München: Urban und Fischer; 2003. p. 879-89
977. Grippio AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. Neurosci Biobehav Rev 2002;26(8):941-62.
978. Hesslinger B, Härter M, Barth J, Klecha D, Bode C, Walden J, Bengel J, Berger M. Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen. Implikationen für Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie. Nervenarzt 2002;73(3):205-17.
979. Glassman AH, Rodriguez AI, Shapiro PA. The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 10:16-21.
980. 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):406-12.

981. Dwight MM, Stoudemire A. Effects of depressive disorders on coronary artery disease: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1997;5(3):115-22.
982. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108(1):2-8.
983. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6):701-9.
984. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, Robin DW, Gergel I, McCafferty J, Roose S. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1024-8.
985. Shapiro PA, Lesperance F, Frasere-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW, Dorian P, Harrison W, Glassman AH. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1999;137(6):1100-6.
986. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460-6.
987. Budde HG, Langosch W. Psychologische Interventionen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) - Empirische Befunde und Schlussfolgerungen für die praktische Versorgung. *Psychother Prax* 2004;4:177-82.
988. Stuart S, Cole V. Treatment of depression following myocardial infarction with interpersonal psychotherapy. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8(4):203-6.
989. Brown MA, Munford A. Rehabilitation of post MI depression and psychological invalidism: a pilot study. *Int J Psychiatry Med* 1983;13(4):291-8.
990. 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):1-9.
991. ENRICHD Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med* 2001;63(5):747-55.
992. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. 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):3106-16.
993. Frasere-Smith N, Lesperance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, Wolfson C, Bourassa MG. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350(9076):473-9.
994. Cossette S, Frasere-Smith N, Lesperance F. Nursing approaches to reducing psychological distress in men and women recovering from myocardial infarction. *Int J Nurs Stud* 2002;39(5):479-94.
995. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac

Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA 2007;297(4):367-79.

996. Barth J, Härter M, Bengel J. Effektivität und Effizienz einer leitlinienorientierten Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und depressiven Störungen. Projektbericht PROTeCD. Freiburg: Univ. Freiburg, Institut für Psychologie; 2006.
997. Hill DR, Kelleher K, Shumaker SA. Psychosocial interventions in adult patients with coronary heart disease and cancer. A literature review. Gen Hosp Psychiatry 1992;14(6 Suppl):28S-42S.
998. Jones DA, West RR. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised controlled trial. BMJ 1996;313(7071):1517-21.
999. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. Patient Educ Couns 1992;19(2):143-62.
1000. Thompson DR, Lewin RJ. Coronary disease. Management of the post-myocardial infarction patient: rehabilitation and cardiac neurosis. Heart 2000;84(1):101-5.
1001. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. Psychosom Med 2000;62(5):639-47.
1002. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry 2003;60(6):627-36.
1003. Kronenberg G, Katchanov J, Endres M. Poststroke Depression: Klinik, Epidemiologie, Therapie, pathophysiologische Konzepte. Nervenarzt 2006;77(10):1176, 1179-5.
1004. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. Stroke 2005;36(5):1098-103.
1005. Tharwani HM, Yerramsetty P, Mannelli P, Patkar A, Masand P. Recent advances in poststroke depression. Curr Psychiatry Rep 2007;9(3):225-31.
1006. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, Curd K, Petracca G, Starkstein SE. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. Am J Psychiatry 2000;157(3):351-9.
1007. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. Lancet 1984;1(8372):297-300.
1008. Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, Kang DW, Choi JM, Kim JS. Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a double-blind, placebo-controlled study. Stroke 2006;37(1):156-61.
1009. Murray V, von AM, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J, Nasman P, Olsson JE, Samuelsson M, Terent A, Varelius R, Asberg M, Martensson B. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. J Clin Psychiatry 2005;66(6):708-16.
1010. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression--a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. J Neurol 2003;250(3):347-51.
1011. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. Stroke 2000;31(8):1829-32.

1012. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25(6):1099-104.
1013. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43(8):763-5.
1014. Masand P, Murray GB, Pickett P. Psychostimulants in post-stroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3(1):23-7.
1015. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, Fonzetti P, Hegel M, Arndt S. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(20):2391-400.
1016. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(6):1051-7.
1017. Currier MB, Murray GB, Welch CC. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4(2):140-4.
1018. Murray GB, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. *J Clin Psychiatry* 1986;47(5):258-60.
1019. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(6):658-63.
1020. Kneebone II, Dunmore E. Psychological management of post-stroke depression. *Br J Clin Psychol* 2000;39 (Pt 1):53-65.
1021. Roth AJ, McClear KZ, Massie MJ. Oncology. In: Stoudemire A, Fogel B, Greenberg D, editors. *Psychiatric care of the medical patient*. 2nd ed. New York: Oxford Univ. Pr.; 2000. p. 733-55
1022. Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, Manatunga AK, Porter M, Penna S, Lewison B, Goodkin R, Lawson K, Lawson D, Evans DL, Nemeroff CB. 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):288-96.
1023. Shuster JL, Chochinov HM, Greenberg DB. Psychiatric aspects and psychopharmacologic strategies in palliative care. In: Stoudemire A, Fogel B, Greenberg D, editors. *Psychiatric care of the medical patient*. 2nd ed. New York: Oxford Univ. Pr.; 2000. p. 315-27
1024. Antoni MH, Lehman JM, Kilbourn KM, Boyers AE, Culver JL, Alferi SM, Yount SE, McGregor BA, Arena PL, Harris SD, Price AA, Carver CS. 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):20-32.
1025. Giese-Davis J, Koopman C, Butler LD, Classen C, Cordova M, Fobair P, Benson J, Kraemer HC, Spiegel D. Change in emotion-regulation strategy for women with metastatic breast cancer following supportive-expressive group therapy. *J Consult Clin Psychol* 2002;70(4):916-25.
1026. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-78.
1027. Rubin RR, Ciechanowski P, Egede LE, Lin EH, Lustman PJ. Recognizing and treating depression in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2004;4(2):119-25.
1028. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in Adults with Diabetes. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1997;2(1):15-23.

1029. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63(4):619-30.
1030. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23(7):934-42.
1031. Black SA. 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):56-64.
1032. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(10):2822-8.
1033. Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(3):464-70.
1034. Egede LE. Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27(2):421-8.
1035. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005;22(3):293-300.
1036. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997;20(4):585-90.
1037. Egede LE, Zheng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):104-11.
1038. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, McGill JB. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59(3):241-50.
1039. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956-62.
1040. Kubiak T, Weik A, Kulzer B. Behandlung psychischer Störungen bei diabetes mellitus. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, editors. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer; 2007. p. 111-24
1041. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1395-404.
1042. Goodnick PJ, Kumar A, Henry JH, Buki VM, Goldberg RB. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(2):261-4.
1043. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129(8):613-21.
1044. Williams JW, Jr., Katon W, Lin EH, Noel PH, Worchel J, Cornell J, Harpole L, Fultz BA, Hunkeler E, Mika VS, Unutzer J. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1015-24.
1045. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), Deutsches Kollegium Psychosomatische Medizin (DKPM). Evidenzbasierte Leitlinien - Psychosoziales und Diabetes mellitus. 2009 [cited: 2009 Apr 30].

1046. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163(20):2433-45.
1047. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, Kraemer HC, Dea R, Robinson R, Hayward C. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006;68(2):262-8.
1048. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):39-47.
1049. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997;13(2):116-37.
1050. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(1):30-6.
1051. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005454.
1052. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335(7610):87-90.
1053. Keefe FJ. Can cognitive-behavioral therapies succeed where medical treatments fail? In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain: Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP; 2000. p. 1069-84.
1054. Karp JF, Weiner D, Seligman K, Butters M, Miller M, Frank E, Stack J, Mulsant BH, Pollock B, Dew MA, Kupfer DJ, Reynolds CF, III. Body pain and treatment response in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(3):188-94.
1055. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, Warren A. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(4):556-61.
1056. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995;152(1):37-44.
1057. Mentis MJ, Delalot D. Depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:26-41.
1058. Cummings JL, Benson DF. Psychological dysfunction accompanying subcortical dementias. *Annu Rev Med* 1988;39:53-61.
1059. Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994;5(3-4):177-80.
1060. Stoppe G, Staedt J. Die frühe diagnostische Differenzierung primär dementer von primär depressiven Syndromen im Alter - ein Beitrag zur Pseudodemenzdiskussion. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993;61(5):172-82.
1061. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RG, van der Mast RC. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 2004;329(7471):881.
1062. Visser PJ, Verhey FR, Scheltens P, Cruts M, Ponds RW, Van Broeckhoven CL, Jolles J. Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects. *J Neurol* 2002;249(3):312-9.
1063. Lim WS, Rubin EH, Coats M, Morris JC. Early-stage Alzheimer disease represents increased suicidal risk in relation to later stages. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19(4):214-9.

1064. Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 20:9-15.
1065. Haupt M, Kurz A, Greifenhagen A. Depression in Alzheimer's disease: phenomenological features and association with severity and progression of cognitive and functional impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995;40:469-76.
1066. Wynn ZJ, Cummings JL. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(1-2):100-8.
1067. Bonner LT, Peskind ER. Pharmacologic treatments of dementia. *Med Clin North Am* 2002;86(3):657-74.
1068. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, Fontaine CS, Svetlik DA. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(7):487-92.
1069. Cowen PJ. Advances in psychopharmacology: mood disorders and dementia. *Br Med Bull* 1996;52(3):539-55.
1070. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52(4):159-66.
1071. Gallassi R, Di SR, Morreale A, Amore M. Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy. *J Affect Disord* 2006;91(2-3):243-50.
1072. Trappner B, Cohen CI. Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6(1):83-9.
1073. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(4):295-305.
1074. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38(3):246-52.
1075. Maeck L, Müller-Spahn F, Stoppe G. Pharmakotherapie der Demenz. *Psychiatrie* 2007;4:41-9.
1076. Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, Iliffe S. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(9):829-38.
1077. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66(7):996-1002.
1078. Shabnam GN, Th C, Kho D, H R, Ce C. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003465.
1079. Rao V, Lyketsos CG. The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(8):729-35.
1080. Alexopoulos GS, Raue P, Arean P. Problem-solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(1):46-52.

1081. Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001120.
1082. Stoppe G, Maeck L. Nichtpharmakologische Therapie bei Demenz. *Psychiatrie* 2007;4:33-6.
1083. Pöldinger W, Sonneck G. Die Abschätzung der Suizidalität. *Nervenarzt* 1980;51:147-51.
1084. Wolfersdorf M. Der suizidale Patient in Klinik und Praxis. Suizidalität und Suizidprävention. Stuttgart: Wiss. Verl.-ges.; 2000.
1085. Althaus D, Hegerl U. Ursachen, Diagnose und Therapie von Suizidalität. *Nervenarzt* 2004;75:1123-35.
1086. Skegg K. Self-harm. *Lancet* 2005;366(9495):1471-83.
1087. Fliege H. Pathologisch autodestruktives Verhalten und Verhaltenstherapie. Ein Überblick. *Psychotherapeut* 2002;47:193-203.
1088. Cheng AT. Mental illness and suicide. A case-control study in east Taiwan. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(7):594-603.
1089. Lönngqvist JK, Henriksson MM, Isometsa ET, Marttunen MJ, Heikkinen ME, Aro HM, Kuoppasalmi KI. Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49 Suppl 1:S111-S116.
1090. Lönngqvist J. Psychiatric aspects of suicidal behaviour: Depression. In: Hawton K, van Heeringen K, editors. *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Chichester: Wiley; 2000.
1091. Henriksson S, Boethius G, Isacson G. Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jamtland county, Sweden, 1985-95. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(4):301-6.
1092. Ministry of Health and Welfare. Suicide in Canada: update on national task force report on suicide. Ottawa: Health and Welfare Canada; 1994.
1093. Rudd MD. The assessment, management and treatment of suicidality: toward clinically informed and balanced standards of Care. *Clin Psychol* 1998;5:135-50.
1094. Silverman F, Berman A, Bongar B, Littman S, Maris RW. Inpatient standards of care and the suicidal patient. In: Bongar B, Berman AK, Maris RW, Silverman MM, Harris EA, Packman WL, editors. *Risk management with suicidal patients*. New York: Guilford Pr.; 1999.
1095. Malone KM, Oquendo MA, Haas GL, Ellis SP, Li S, Mann JJ. Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living. *Am J Psychiatry* 2000;157(7):1084-8.
1096. Blumenthal SJ, Kupfer D. Suicide over the life cycle: Risk factors. Assessment and treatment of suicidal patients. Washington: Am. Psychiatric Pr.; 1990.
1097. Salkovskis PM, Atha C, Storer D. Cognitive-behavioural problem solving in the treatment of patients who repeatedly attempt suicide. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1990;157:871-6.
1098. Dicker R, Morrissey RF, Abikoff H, Alvir JM, Weissman K, Grover J, Koplewicz HS. Hospitalizing the suicidal adolescent: decision-making criteria of psychiatric residents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):769-76.
1099. Hawton K, Arensman E, Townsend E, Bremner S, Feldman E, Goldney R, Gunnell D, Hazell P, van Heeringen K, House A, Owens D, Sakinofsky I, Träskman-Bendz L. Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *BMJ* 1998;317(7156):441-7.

1100. 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. Sydney: NSW Department of Health; 1998.
1101. New South Wales Health Department (NSW). Mental health for emergency departments - a reference guide. Sydney: NSW Department of Health; 2001.
1102. Jacobson G. The inpatient management of suicidality. In: Jacobs DG, editor. The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention. San Francisco: Josey-Bass; 1999.
1103. New Zealand Guidelines Group (NZGG), Ministry of Health. The assessment and management of people at risk of suicide. Best practice evidence-based guideline summary. Wellington: NZGG; 2003. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?&guidelineID=5
1104. van der Sande R, van Rooijen L, Buskens E, Allart E, Hawton K, van der Graaf Y, van Engeland H. Intensive in-patient and community intervention versus routine care after attempted suicide. A randomised controlled intervention study. Br J Psychiatry 1997;171:35-41.
1105. Frey R, Schreinzer D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. 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):133-42.
1106. Frey R, Schreinzer D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. Letale Intoxikationen mit Antidepressiva und Neuroleptika: Analyse im Zusammenhang mit den Verordnungen in Wien von 1991 bis 1997. Nervenarzt 2002;73(7):629-36.
1107. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. Q J Med 2003;96(5):369-74.
1108. Hegerl U. Antidepressiva und Suizidalität : Nutzen-Risiko-Abschätzung. Nervenarzt 2007;78(1):7-14.
1109. Pfennig A, Berghöfer A, Bauer M. Medikamentöse Behandlung der Suizidalität. Verhaltensther 2005;15:29-37.
1110. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 2002;325(7371):991.
1111. Althaus D. Suizidprävention: Vorgehensweisen und Wirksamkeit. Verhaltensther 2005;15:12-9.
1112. Brown GK, Bruce ML, Pearson JL. High-risk management guidelines for elderly suicidal patients in primary care settings. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16(6):593-601.
1113. Henseler H. Krisenintervention. In: Henseler H, Reimer C, editors. Selbstmordgefährdung - Zur Psychodynamik und Psychotherapie. Stuttgart: Frommann-Holzboog; 1981. p. 136-56
1114. Crawford MJ, Thomas O, Khan N, Kulinskaya E. Psychosocial interventions following self-harm: systematic review of their efficacy in preventing suicide. Br J Psychiatry 2007;190:11-7.
1115. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonnqvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P, Hendin H. Suicide prevention strategies: a systematic review. JAMA 2005;294(16):2064-74.

1116. Brown GK, Ten Have T, Henriques GR, Xie SX, Hollander JE, Beck AT. Cognitive therapy for the prevention of suicide attempts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(5):563-70.
1117. Gibbons JS, Butler J, Urwin P, Gibbons JL. Evaluation of a social work service for self-poisoning patients. *Br J Psychiatry* 1978;133:111-8.
1118. Hawton K, McKeown S, Day A, Martin P, O'Connor M, Yule J. Evaluation of out-patient counselling compared with general practitioner care following overdoses. *Psychol Med* 1987;17(3):751-61.
1119. McLeavey BC, Daly RJ, Ludgate JW, Murray CM. Interpersonal problem-solving skills training in the treatment of self-poisoning patients. *Suicide Life Threat Behav* 1994;24(4):382-94.
1120. Evans MO, Morgan HG, Hayward A, Gunnell DJ. Crisis telephone consultation for deliberate self-harm patients: effects on repetition. *Br J Psychiatry* 1999;175:23-7.
1121. Hawton K, Townsend E, Arensman E, Gunnell D, Hazell P, House A, van Heeringen K. Psychosocial and pharmacological treatments for deliberate self harm (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4.
1122. Motto JA. Suicide prevention for high-risk persons who refuse treatment. *Suicide Life Threat Behav* 1976;6(4):223-30.
1123. Motto JA, Heilbron DC, Juster RP, Bostrom AG. Communication as a suicide prevention program. In: Soubrier JP, Vedrinne J, editors. *Depression et suicide*. Paris: Pergamon; 1981.
1124. de Leo D, Carollo G, Dello Buono M. Lower suicide rates associated with a Tele-Help/Tele-Check service for the elderly at home. *Am J Psychiatry* 1995;152(4):632-4.
1125. Morgan HG, Jones EM, Owen JH. Secondary prevention of non-fatal deliberate self-harm. The green card study. *Br J Psychiatry* 1993;163:111-2.
1126. Appleby L, Shaw J, Amos T, McDonnell R, Harris C, McCann K, Kiernan K, Davies S, Bickley H, Parsons R. Suicide within 12 months of contact with mental health services: national clinical survey. *BMJ* 1999;318(7193):1235-9.
1127. Brown TM, Scott AIF. *Handbook of emergency psychiatry*. New York: Churchill Livingstone; 1990.
1128. Motto JA, Bostrom AG. A randomized controlled trial of postcrisis suicide prevention. *Psychiatr Serv* 2001;52(6):828-33.
1129. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). *Evidenzbericht Suizidalität unter Berücksichtigung der Depression*. Berlin: ÄZQ; 2005.
1130. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974;7(0):151-69.
1131. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, Mulrow CD, Lohr KN. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136(10):765-76.
1132. Williams JW, Jr., Noel PH, Cordes JA, Ramirez G, Pignone M. Is this patient clinically depressed? *JAMA* 2002;287(9):1160-70.
1133. Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, Watanabe N, Maeda T, Furukawa TA. 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):229-35.

1134. Brähler E, Schumacher J, Strauß B, (eds.). Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. Göttingen: Hogrefe; 2002. (Diagnostik für Klinik und Praxis; 1).
1135. Brähler E, Holling H, Leutner D, Petermann F, (eds.). Handbuch Psychologischer und Pädagogischer Tests. Göttingen: Hogrefe; 2002.

Ersetzt durch Version Konsultation 1.2