

Marius Nickel

Depressive Erkrankungen

Unter Zusammenarbeit von
Ulrich Förstner, Moritz Mühlbacher, Marjeta Simek



 SpringerWienNewYork

■ EDITIONÄRZTEWOCHE

 SpringerWienNewYork



Marius Nickel

Depressive Erkrankungen

**Unter Zusammenarbeit von
Ulrich Förstner,
Moritz Mühlbacher,
Marjeta Simek**

SpringerWienNewYork

Univ.-Prof. Dr. med. Oec. med. Marius Nickel

Klinik Bad Aussee, Bad Aussee, Österreich

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Sämtliche Angaben in diesem Fachbuch erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung und Kontrolle ohne Gewähr. Insbesondere Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eine Haftung des Autors oder des Verlages aus dem Inhalt dieses Werkes ist ausgeschlossen.

© 2009 Springer-Verlag/Wien • Printed in Austria

SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von

Springer Science+Business Media

springer.at

Layout: Springer-Verlag, Wien

Textkonvertierung und Umbruch: Grafik Rödl, Pottendorf

Druck: Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien, Österreich

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

SPIN: 12026883

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-211-79276-6 SpringerWienNewYork



Vorwort

Die Jahresprävalenz der Depression wird mit bis zu 15% angegeben, wobei der Anteil der Frauen deutlich höher ist als der Anteil der Männer und dabei jedoch in ihrer klinischen Bedeutung und in ihrer Schwere oft immer noch unterschätzt. Depressive Erkrankungen sind keine Bagatellerkrankungen. Zum einen beeinträchtigen sie, anders als beispielsweise Hypertonie ihrem Wesen nach unmittelbar die Lebensqualität der Betroffenen. Zum anderen führen sie, bei hoher Prävalenz und steigender Tendenz zu erheblichen sozialmedizinischen Konsequenzen.

Hinsichtlich ihrer psychopathologischen Gestalt wie auch hinsichtlich der Verläufe stellen depressive Erkrankungen eine heterogene Krankheitsgruppe dar, für die jedoch ein ausgereiftes und differenziertes Behandlungsangebot zur Verfügung steht. Die wirkenden Ärzte und Therapeuten aller Versorgungsebenen haben als gemeinsame Aufgabe sicherzustellen, dass die Patienten der nach den jeweiligen aktuellen Erfordernissen richtigen Behandlung zugewiesen werden und dass, nicht zuletzt wegen häufiger Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung, eine enge und lebendige Kooperation innerhalb des

multimodalen Behandlungssystems gewährleistet ist.

Ich danke herzlich Herrn Dr. Ulrich Förstner, Herrn Dr. Moritz Mühlbacher und Frau Dr. Marjeta Simek für ihre kompetente Arbeit, die sie bei Entstehung dieses Buches geleistet haben, sowie meinen Assistentinnen Frau Rosemarie Bruckthaler und Frau Birgit Gottschmann für ihre unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes.

Marius Nickel

Bad Aussee, August 2008

Die Autoren und der Verlag haben für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Fachbearbeitern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.



Die Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Oec. med. Marius Nickel

Ärztlicher Direktor, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Psychoanalytiker (DGPT)

Klinik Bad Aussee für Psychosomatik und Psychotherapie an der Medizinischen Universität Graz,

Sommersbergseestraße 395, 8990 Bad Aussee

Dr. med. Ulrich Förstner

Oberarzt, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinik Bad Aussee für Psychosomatik und Psychotherapie an der Medizinischen Universität Graz,

Sommersbergseestraße 395, 8990 Bad Aussee

Dr. med. Moritz Mühlbacher

Christian-Doppler-Klinik, Universitätsklinik für Psychiatrie I der Paracelsus Medizinischen Universität

Ignaz-Harrer-Straße 79, 5020 Salzburg

Dr. med. Marjeta Simek

Oberärztin, Fachärztin für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Klinik Bad Aussee für Psychosomatik und Psychotherapie an der Medizinischen Universität Graz,

Sommersbergseestraße 395, 8990 Bad Aussee



Inhalt

1. Diverse Aspekte des Auftretens von depressiven Erkrankungen	1	3. Depressive Episode / Episode einer Major Depression	30
1.1 Genetik	1	3.1 Einleitung	30
1.2 Familiäre Belastung	1	3.2 Besondere Merkmale	30
1.3 Geschlecht	2	3.3 ICD-10-Forschungskriterien für depressive Episode	31
1.4 Lebensalter	2	3.4 Diagnostische Kriterien für Episode einer Major Depression nach DSM IV	33
1.5 Postpartale Zeitperiode	2	3.5 Diagnosestellung nach differential-diagnostischen Überlegungen	34
1.6 Sozioökonomische Faktoren	2	3.5.1 Atypische Depression	34
1.7 Belastende bzw. traumatisierende Lebensereignisse	3	3.5.2 Postpartale Depression	35
1.8 Interpersonelle Abhängigkeit und Neurotizismus	3	3.5.3 Saisonale Depression	35
1.9 Immunologische Faktoren	3	3.6 Verlauf	35
1.10 Neurobiologie	4	3.7 Psychopharmakologische Behandlung: Depressive Episode	36
1.11 Schlafregulation	7	3.7.1 Antidepressiva	36
1.12 Psychobiologisches Modell	8	3.7.1.1 Auswahl des Antidepressivums	36
1.13 Psychoanalytische, psychodynamische Entstehungstheorie	8	3.7.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	42
1.14 Verhaltenstherapeutische Theorien	10	3.7.1.3 Tri- und tetrazyklische Antidepressiva	59
1.15 Interpersonelle Theorie	11	3.7.1.4 Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI)	68
1.16 Organische Erkrankungen	11	3.7.1.5 Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)	72
2. Behandlungsmethoden	12	3.7.1.6 Antidepressiva mit anderen Wirkmechanismen	77
2.1 Psychopharmakotherapie	12	3.8 Psychopharmakologische Behandlung: Atypische Depression	87
2.2 Psychotherapie	14	3.8.1 Antidepressiva	88
2.2.1 Psychoanalyse und psychodynamische Psychotherapie	14	3.8.2 Andere Medikamente	88
2.2.2 Die Interpersonelle Psychotherapie	17	3.8.3 Nichtmedikamentöse biologische Therapie	88
2.2.3 Die Verhaltenstherapie	18	3.9 Psychopharmakologische Behandlung: Saisonale Depression (SAD)	89
2.3 Lichttherapie	21	3.9.1 Neurobiologische Grundlagen der Therapie	89
2.4 Schlafentzugstherapie	22	3.9.2 Monoamine	90
2.5 Elektrokrampftherapie (EKT)	23	3.9.3 Lichttherapie	91
2.6 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	26	3.9.4 Antidepressiva	91
2.7 Vagusnervstimulation (VNS)	27	3.10 Psychopharmakologische Behandlung: Somatisierende Depression	92
2.8 Tiefe Hirnstimulation („deep brain stimulation“, DBS)	28		



3.10.1	Antidepressiva	93	5.	Depression im Verlauf von Erkrankungen des bipolaren Spektrums	153
3.10.2	Antikonvulsiva	94	5.1	Einleitung	153
3.10.3	Antipsychotika	95	5.2	Psychopharmakologische Behandlung: Depression im Verlauf einer bipolaren affektiven Störung	153
3.10.4	Benzodiazepine	96	5.2.1	Allgemeine Therapieprinzipien	153
3.10.5	Hypericum	96	5.2.1.1	Basistherapie	154
3.10.6	Nichtmedikamentöse biologische Therapie	96	5.2.1.2	Zusatztherapie in einer affektiven Phase	156
3.11	Fallbeispiel: Schwere depressive Episode	97	5.2.2	Behandlung der bipolaren Depression	156
3.12	Fallbeispiel: Depressive Episode nach körperlicher Erkrankung	110	5.2.2.1	Stellenwert von Antidepressiva	157
3.13	Fallbeispiel: Postpartale Depression	122	5.2.2.2	„Mood Stabilizer“ in der bipolaren Depression	159
3.14	Fallbeispiel: Komorbide Depression	127	5.2.2.3	Der Stellenwert von atypischen Antipsychotika (AAP)	173
4.	Rezidivierende depressive Störung	136	5.2.2.4	Therapierichtlinien bei bipolarer Depression	187
4.1	Einleitung	136	5.2.2.5	Therapie der Zykllothymia	188
4.2	Besondere Merkmale	136	5.3	Fallbeispiel: Depression im Verlauf einer bipolaren affektiven Störung	189
4.3	ICD-10-Forschungskriterien für rezidivierende depressive Störung bzw. Major Depression	136	6.	Dysthymia	197
4.4	Diagnostische Kriterien für Major Depression bzw. rezidivierende depressive Störung nach DSM IV	137	6.1	Einleitung	197
4.5	Diagnosestellung nach differential-diagnostischen Überlegungen	138	6.2	Besondere Merkmale	197
4.6	Verlauf	138	6.3	ICD-10-Forschungskriterien für Dysthymia	197
4.7	Psychopharmakologische Behandlung: Rezidivierende depressive Störung	139	6.4	Diagnostische Kriterien für dysthyme Störung nach DSM IV	198
4.7.1	Indikation für eine medikamentöse Rezidivprophylaxe	139	6.5	Diagnosestellung nach differential-diagnostischen Überlegungen	199
4.7.2	Antidepressiva	140	6.6	Verlauf	199
4.7.3	Lithium	140	6.7	Psychopharmakologische Behandlung	200
4.7.4	Carbamazepin	141	7.	Chronische Depression	202
4.7.5	Andere Substanzen	141	7.1	Einleitung	202
4.7.6	Rückfälle unter laufender Rezidivprophylaxe	141	7.2	Psychopharmakologische Behandlung: Therapieresistente Depression	202
4.7.7	Erhaltungs-EKT	142	7.2.1	Allgemeine Prinzipien	202
4.8	Fallbeispiel: Mittelgradige depressive Episode bei rezidivierender depressiver Störung	142			



Inhalt

7.2.2	Kombinationsstrategien verschiedener Antidepressiva	203	8.	Anpassungsstörung	235
7.2.3	Augmentationsstrategien	207	8.1	Einleitung	235
7.2.3.1	Kombination mit atypischen Antipsychotika (AAP)	207	8.2	ICD-10-Forschungskriterien für Anpassungsstörung	235
7.2.3.2	Kombination mit Lithium	210	8.3	Diagnostische Kriterien für Anpassungsstörung nach DSM-IV	236
7.2.3.3	Kombination mit Schilddrüsenhormonen	210	8.4	Psychopharmakologische Behandlung: Anpassungsstörung	236
7.2.3.4	Kombination mit Bupiron	211	9.	Substanzeninduzierte affektive Störung	238
7.2.3.5	Kombination mit Benzodiazepinen	212	9.1	Einleitung	238
7.2.3.6	Kombination mit Antikonvulsiva	212	9.2	Diagnostische Kriterien für substanzinduzierte affektive Störung nach DSM IV	238
7.2.3.7	Kombination mit Pindolol	213	Literatur	240	
7.2.3.8	Kombination mit Dopaminagonisten, Methylphenidat und Modafinil	214			
7.2.4	Antidepressiva mit neuen Wirkmechanismen	215			
7.2.5	Phytotherapeutika, Hormone und Nahrungsergänzungsmittel	215			
7.2.6	Nichtmedikamentöse biologische Therapieverfahren	220			
7.3	Fallbeispiel: Chronische Depression	220			



1. Diverse Aspekte des Auftretens von depressiven Erkrankungen

Zur Ätiologie der Depression gibt es einerseits zahlreiche Untersuchungen, die auf bestimmte Faktoren, die die Anfälligkeit, an einer Depression zu erkranken, erhöhen, sog. Risikofaktoren, schließen lassen, andererseits aber auch viele Theorien, die aus unterschiedlichen psychologischen Richtungen stammen. Heutzutage wird bei der Entstehung der Depression von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen.

1.1 Genetik

Die Genetik kann auf die Vulnerabilität, an einer Depression zu erkranken, einwirken. Der Einfluss genetischer Faktoren soll bei rezidivierenden depressiven Störungen und Dysthymien mit frühem Erkrankungsbeginn stärker ausgeprägt sein als bei Depressionen mit späterem Erkrankungsbeginn. Die Genetik scheint eine größere Rolle bei bipolaren als bei unipolaren affektiven Störungen zu spielen. Dabei soll es sich nicht um ein hauptverantwortliches Gen handeln, sondern um mehrere Gene, die vermutlich untereinander, aber auch mit äußeren Einflüssen in Wechselwirkung stehen. Eine Studie von Kendler et al. (1995) belegt die Interaktion zwischen Genetik und stressreichen Lebensereignissen bei der Entstehung depressiver Störungen. Das Ausmaß der genetischen Belastung erhöhte das mit belastenden Lebensereignissen verbundene Erkrankungsrisiko. Ein funktioneller Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTPR) soll den Einfluss von belasten-

den Lebensereignissen auf das Auftreten einer depressiven Episode ermöglichen. Caspi et al. (2003) konnten zeigen, dass bei Personen mit einer oder zwei Kopien des kurzen Allels des 5-HTTPR unter Stress eher eine Depression entsteht als bei Personen, die homozygot für das lange Allel sind. Patienten mit kurzem Allel leiden bei zunehmender Anzahl belastender Lebensereignisse unter häufigeren depressiven Episoden im Gegensatz zu Personen mit langem Allel (Kendler et al., 2005). Eine Variante des Serotonintransportergens (Polymorphismus 5-HTTLPR) in der Promotorregion SCL6A₄ führt zu einer Zunahme der Amygdalaaktivität, wie ein Versuch bei gesunden Probanden mit experimentell erzeugter Belastung (Bedrohung) zeigte. Das weist darauf hin, dass eine genetische Variante eine Anfälligkeit für affektive Störungen erzeugen kann, indem unter Belastung das Amygdala empfindlicher ist und (über)aktiv reagiert (Hariri et al., 2005; Hautzinger, 2006).

1.2 Familiäre Belastung

Familiäre Belastung ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Depression (Angst et al., 2003). Nach Schumacher et al. (2002) beträgt das Erkrankungsrisiko für affektive Störungen bei Angehörigen unipolar depressiver Patienten 15–20% und bei Angehörigen von Patienten mit einer bipolar-affektiven Störung 25–30%. Die Erblichkeit für bipolar affektive Erkrankungen wird auf 85% geschätzt (McGuffin et al., 2003).



1.3 Geschlecht

Frauen haben fast ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko für unipolare Depressionen wie Männer (Kühner, 2003; Kessler, 2003). Das Erkrankungsrisiko scheint sich für Mädchen und junge Frauen in der Lebensspanne früher zu befinden und im Jugendalter bzw. im frühen Erwachsenenalter steiler anzusteigen als für junge Männer (Nolen-Hoeksema, 2002; Cyranski et al., 2000; Keenan und Hipwell, 2005; Kessler et al., 2001; Hautzinger, 2006). Im Laufe des Lebens verändern sich diese Geschlechtsunterschiede, doch die Erkrankungshäufigkeit bleibt bei Frauen bis ins hohe Alter höher als bei Männern (Kessler, 2003; Jacobi et al., 2004; Ostbye et al., 2005). Außerdem weisen Frauen eine höhere Rückfallneigung für depressive Episoden auf. Bei den bipolaren affektiven Störungen scheint es keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede zu geben (Kessler et al., 2005a).

1.4 Lebensalter

In jedem Lebensalter können Depressionen auftreten (Albright, 1999; Hautzinger, 2000; Jacobi et al., 2004; Ostbye et al., 2005). Der Ersterkrankungsgipfel scheint sich in den letzten Jahrzehnten vorverlagert zu haben. Früheren Studien zufolge lag dieser Altersgipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und nun wird die höchste Rate an Ersterkrankungen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr gemessen (Hagnell et al., 1982; Kessler et al., 2005a). Die Erkrankungsrate der Dysthy-

mia steigt in der ersten Lebenshälfte zunächst stetig, beginnt dann ab dem 30. Lebensjahr allmählich zu fallen, um nach dem 65. Lebensjahr eine deutliche Abnahme zu zeigen. Der typische Ersterkrankungsgipfel für bipolare affektive Störungen befindet sich im frühen Erwachsenenalter (16–25 Jahre) (Hautzinger, 2006).

1.5 Postpartale Zeitperiode

Nach der Geburt eines Kindes besteht für Frauen ein erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken (Eberhard-Gran et al., 2002; Rubertsson et al., 2005). Daran scheinen maßgeblich belastende Lebensereignisse unmittelbar vor der Schwangerschaft, Depression in der Vorgeschichte, unbefriedigende Beziehung zum Partner, Arbeitslosigkeit und fremde Muttersprache beteiligt.

1.6 Sozioökonomische Faktoren

Sozioökonomische Faktoren können einerseits einen Risikofaktor in der Depressionsentstehung darstellen und andererseits sich protektiv auswirken. Die Anfälligkeit an einer Depression zu erkranken, wird durch einen Mangel an einer positiven und unterstützenden Sozialbeziehung, nach Trennung oder Scheidung, aufgrund von ausschließlicher Hausfrauentätigkeit, durch drei oder mehr kleine Kinder im Haushalt, durch den Verlust der Mutter bzw. Eltern in der Kindheit und durch die Zugehörigkeit zur unteren sozialen Schicht erhöht (Brown und Harris, 1978; Hautzinger, 1979; Joiner, 2002; Jacobi et al., 2004;



1. Diverse Aspekte des Auftretens von depressiven Erkrankungen

Hautzinger, 2006). Schützende Auswirkungen scheinen positive Sozialbeziehungen, eine höhere Bildung, eine sichere berufliche Anstellung, sowie ein Wohn- und Lebensraum in ländlich-kleinstädtischer Umgebung zu haben (Brown und Harris, 1989; Hahlweg, 1991; Hautzinger, 1998; Kessler et al., 2005b). Sozioökonomische Faktoren scheinen bipolar affektive Störungen weniger zu beeinflussen.

1.7 Belastende bzw. traumatisierende Lebensereignisse

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass sich in der Vorgeschichte depressiver Störungen gehäuft belastende (z.B. Partnerschaftskonflikte, Arbeitsplatzverlust, finanzielle Krise usw.) bzw. traumatisierende Lebensereignisse finden lassen (Hautzinger, 1979; Kessler, 1997; Brown und Harris, 1989; Goodman, 2002; Allen und Badcock, 2003; Batten et al., 2004; Jaffee et al., 2004). Besonders kritisch sei es, wenn belastende Ereignisse aufeinander folgten ohne Erholungsphasen dazwischen (Kessler, 2003). Frauen mit Gewalt- und Missbrauchserfahrungen in der Kindheit zeigen ein erhöhtes Risiko für depressive Störungen (Nelson et al., 2002). Anscheinend haben belastende Lebensereignisse indirekt Einfluss auf das erstmalige bzw. wiederholte Auftreten einer bipolaren affektiven Störung, indem sie den Schlaf-Wach-Rhythmus stören und damit zur neurobiologischen Destabilisierung des Organismus führen (Ehlers et al., 1988;

Judd et al., 2003; Meyer und Hautzinger, 2004; Hautzinger, 2006).

1.8 Interpersonelle Abhängigkeit und Neurotizismus

Die interpersonelle Abhängigkeit (Dependenz) stellt einen Risikofaktor in der Depressionentstehung dar (Marneros und Philipp, 1992; Clark und Watson, 1999; Klein, 1999; Klein et al., 2002; Joiner, 2002) und ist durch große Bedürftigkeit nach inniger Zweierbeziehung sowie emotionaler Präsenz und Zuwendung durch andere gekennzeichnet. Trennungen, Verluste und Zurückweisungen lösen starke Angst aus (Hautzinger, 2006). Auch Neurotizismus, also eine inadäquate emotionale Reagibilität auf Reize, spielt eine Rolle in der Entwicklung einer Depression (Angst et al., 1989; Hirschfeld et al., 1989; Marneros und Philipp, 1992; Clark und Watson, 1999; Klein, 1999; Klein et al., 2002; Joiner, 2002). Bei bipolaren affektiven Störungen konnte kein wesentlicher Einfluss von prämorbidem Persönlichkeitszügen gefunden werden (Clayton et al., 1994).

1.9 Immunologische Faktoren

Gold und Irwin (2006) konnten in ihren Studien zeigen, dass Zytokine an der Entstehung depressiver Symptome beteiligt sind. Sie postulieren, dass Immunität und Depression teilweise in Wechselwirkung stehen, dass also nicht nur immunologische Faktoren eine Depression bedingen



können, sondern auch eine Depression auf immunologische Prozesse Einfluss nehmen kann. Den zuletzt genannten Sachverhalt untersuchten Cruess et al. (2003). Sie fanden, dass eine Depression durch Einfluss auf CD8+ T Lymphozyten und Natural Killer-Zellen für eine Progression der HIV-Erkrankung mitverantwortlich scheint.

1.10 Neurobiologie

Nach Hegerl und Rupprecht (2006) betreffen die neurochemischen Dysfunktionen besonders die Neuromodulatoren im zentralen Nervensystem. Dabei handelt es sich um Funktionsstörungen im serotonergen, noradrenergen, dopaminergen und cholinergen System. Es kann nicht von einer isolierten Dysfunktion eines Systems ausgegangen werden, da jedes System in sich komplex ist und zudem die Systeme mannigfaltig untereinander interagieren. Das zentrale Serotoninsystem übt eine tonisch modulierende Funktion auf den Großteil des zentralen Nervensystems aus. Zahlreiche Studien belegen die antidepressive Wirksamkeit von Serotoninwiederaufnahmehemmern und Serotoninagonisten, die beide zu einer Zunahme der extrazellulären Serotoninkonzentration führen. Das noradrenerge System hat vermutlich eine Funktion im Rahmen von „Arousal-Reaktionen“. Spezifische Noradrenalinwiederaufnahmehemmer zeigen antidepressive Wirksamkeit. Es gibt jedoch keine direkten Beweise weder bezüglich der Dysfunktion im Serotoninsystem noch dem Noradrenalinssystem für

deren Existenz im Rahmen einer Depression. Es wird angenommen, dass die mesokortikolimbischen Bahnen des dopaminergen Systems eine Rolle bei Depressionen spielen könnten, da deren Dysfunktion zu Anhedonie und psychomotorischer Hemmung beiträgt. Lediglich indirekte Hinweise lassen eine Beteiligung des cholinergen Systems bei der Depressionsentstehung vermuten. Auch ein Neurokinin namens Substanz P könnte in der Pathogenese der Depression bedeutsam sein, da sich dessen Rezeptoren vor allem auch in Teilen des zentralen Nervensystems mit Bedeutung für affektives Verhalten und Stressreaktionen sowie hoher serotonerger bzw. noradrenerger Innervation finden lassen (Hegerl und Rupprecht, 2006).

Die neuroendokrिनologischen Dysfunktionen betreffen das hypothalamisch-hypophysär-adrenale (HHA-) System, das hypothalamisch-hypophysär-thyreoidale (HHT-) System, das hypothalamisch-hypophysär-somatotrope (HHS-) System und das hypothalamisch-hypophysär-gonadale (HHG-) System (Hegerl und Rupprecht, 2006).

Das HHA-System ist von größter Bedeutung in der Anpassung an innere und äußere Stressoren. Über die Hälfte der Patienten mit Depressionen zeigen eine veränderte Sekretion des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH) des Hypothalamus, des Adrenokortikotropins (ACTH) der Hypophyse oder des Kortisols der Nebennierenrinde. Bei Depressiven wurden erhöhte Kortisolspiegel (Holsboer und Barden, 1996), eine funktionelle Hyperplasie der Nebennierenrinde (Holsboer und Bar-



1. Diverse Aspekte des Auftretens von depressiven Erkrankungen

den, 1996), erhöhte Frequenz der ACTH-Peaks im 24-Stunden-Profil (Linkowski et al., 1987) und erhöhte CRH-Spiegel im Liquor cerebrospinalis (Nemeroff et al., 1984) festgestellt. Es wird vermutet, dass der erhöhte CRH-Spiegel mit dem Erscheinen der depressiven Symptomatik verbunden ist, da unter einer Einnahme von Antidepressiva oder unter Elektrokrampftherapie der CRH-Spiegel auf Normalwerte zurücksinkt.

Bezüglich der Veränderungen im HHT-System bei Depressiven fällt primär eine erniedrigte Trijodthyronin (T₃)-Konzentration auf (Rupprecht und Lesch, 1989). Hierauf beruht die Wirksamkeit der Augmentationstherapie mit T₃ im Rahmen einer Depressionsbehandlung, welche auch mittels Studien belegt wurde (Earle, 1970; Rupprecht und Lesch, 1989; Sullivan et al., 1997).

Es gibt Hinweise darauf, dass bei depressiven Patienten das HHS-System eine verminderte Stimulierbarkeit von Wachstumshormonen nach Gabe von Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) aufweist (Lesch und Rupprecht, 1989). GHRH fördert den Tiefschlaf. Da Depressive oft einen verkürzten Tiefschlaf haben und CRH den Tiefschlaf unterdrückt, könnte eine Unterfunktion des HHS-Systems und eine Überfunktion des HHA-Systems vorliegen. So könnte die Schlafstörung depressiver Patienten mit einem gestörten Gleichgewicht zwischen der Aktivität des HHS- und HHA-Systems erklärt werden (Hegerl und Rupprecht, 2006).

Zum HHG-System bei depressiven Patienten gibt es nur wenige Studien und

diese zeigen keine groben Auffälligkeiten (Rupprecht und Lesch, 1989). Doch das häufige Auftreten von Depressionen in der Postpartalzeit, das zeitlich mit dem raschen Abfall der Östrogen- und Progesteronspiegel übereinstimmt, gibt Hinweise, dass der schnelle Abfall gonadaler Steroide eine Rolle in der Depressionsentstehung spielen könnte. Dies würde auch eine Studie von Gregoire et al. (1996) bestätigen, in der 17 β -Östradiol als Augmentationstherapie wirksam bei postpartaler Depression angewandt wurde.

Neuroplastizität kann man sich als ein grundlegendes prozesshaftes Geschehen vorstellen, im Sinne einer flexiblen Antwort bzw. Anpassung des zentralen Nervensystems an die aktuellen Erfordernisse aus der Umwelt und veränderte biologische Grundlagen. Die Untersuchungen in Bezug auf depressive Störungen haben dabei ihr Augenmerk auf den Hippocampus gerichtet. Der Hippocampus steht in Wechselwirkung mit dem HHA-System, dem Serotonin-System und dem limbischen System, das letzte spielt eine wichtige Rolle bei der Affektregulation. Es wurde festgestellt, dass in einem bestimmten Bereich des Hippocampus sogar eine Neubildung von Neuronen durch Zellteilung den Großteil des Lebens stattfindet (Hegerl und Rupprecht, 2006).

Bei Patienten mit Depressionen konnte eine Verminderung des Gesamtvolumens oder der grauen Substanz des Hippocampus gezeigt werden (Sheline et al., 1996, 1999). Interessanterweise konnte diese Veränderung auch bei ersterkrankten depressiven Patienten festgestellt werden



(Frodl et al., 2002), sodass es noch zu erforschen gilt, ob es sich dabei um eine Ursache oder eine Folge der Depression handelt (Hegerl und Rupprecht, 2006).

Für die Neuroplastizität sind sogenannte neurotrophe Faktoren bedeutsam. Ein Vertreter ist der Faktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor), der die Differenzierung, die Funktionsfähigkeit und das Überleben von Neuronen reguliert. Duman et al. (2000) konnten mittels Stress eine Reduktion der BDNF-Expression und mittels Antidepressiva eine Verstärkung der BDNF-Expression im Hippocampus herbeiführen.

Im Rahmen von Depressionen können an bestimmten Hirnregionen, nämlich dem präfrontalen Kortex (PFC), dem anterioren zingulären Kortex (ACC), dem Hippocampus und der Amygdala Veränderungen festgestellt werden (Mayberg, 1997; Soares und Mann, 1997; Drevets, 1998, 2000, 2001; Davidson et al., 2002a; Hautzinger, 2006).

Der präfrontale Kortex hat eine Kontrollfunktion über Emotionen und eine dementsprechende handlungssteuernde Funktion inne. Die Art der Verarbeitung hängt allerdings davon ab, ob die linke oder die rechte Hemisphäre des PFC aktiviert ist. Die linke Hälfte des PFC steht für die als positiv empfundenen Ziele und Gefühle sowie aufsuchendes Verhalten; die rechte Hälfte des PFC für negative Ziele und Gefühle sowie vermeidendes Verhalten (Hautzinger, 2006). Gewöhnlich ist bei einem Menschen immer dieselbe Seite stärker bzw. schneller aktiviert und führt so dazu, dass bei diesem anlagebedingt

eher positive bzw. eher negative Gefühle ausgelöst und erlebt werden. Diese Lateralisierung besteht von Kindheit an und bildet beim Erwachsenen ein stabiles Persönlichkeitsmerkmal (Miller und Cohen, 2001). Studien weisen darauf hin, dass der linke PFC bei Depressionen eine verminderte Aktivität zeigt (Debener et al., 2000; Brody et al., 2001; Nolan et al., 2002). Dieser Befund entspricht dem Verlust an positiven Gefühlen und der reduzierten Handlungsbereitschaft depressiver Menschen. Die präfrontale Hypoaktivität ist mit einer Volumenminderung des PFC verbunden (Drevets et al., 1997; Öngyr et al., 1998). Es ist fraglich, ob die verringerte Aktivität bzw. die Volumenreduktion der PFC einen Risikofaktor in der Depressionsentstehung bedeutet, oder, ob sie eine Folge der Depression ist (Hautzinger, 2006).

Der anteriore zinguläre Kortex (ACC) enthält eine affektive, vegetative und kognitive Region. Die affektive Region scheint für die Beurteilung und Bewertung von Handlungen sowie von Belohnung und Bestrafung zuständig zu sein. Die vegetative Region reguliert autonome Funktionen. Die kognitive Region steuert unter anderem Aufgaben gerichteter Aufmerksamkeit und kann alternative bzw. inkompatible Prozesse hemmen und so einen Belohnungsaufschub ermöglichen. Der ACC ist also aktiviert bei Auseinandersetzungen mit kognitiv und motivational widersprüchlichen, gleichzeitig ablaufenden Prozessen und kann Ressourcen zu deren Verarbeitung mobilisieren (Hautzinger, 2006). Drevets et al. (1997) haben