

## Stress-Depression

# Von der Entstehung bis zur Therapie

**OETWIL AM SEE** – In den vergangenen Jahren ist klar geworden, dass sowohl die Depression als auch ihre Vorstufe, das Burnout-Syndrom, ein Risikofaktor für schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Osteoporose, Diabetes und Demenz sind. Trotz ihrer enormen Bedeutung wird die Depression häufig nicht erkannt oder nur unzureichend behandelt. Wichtig ist die nachhaltige, wissenschaftlich fundierte und spezialisierte psychotherapeutische und medikamentöse Therapie, die zur Komplett-Heilung führt.

Die Depression wird bis 2030 noch vor den ischämischen Herzerkrankungen, diejenige Erkrankung sein, für die die grössten Ressourcen verbraucht werden müssen.<sup>1</sup>

Sie ist eine systemische Erkrankung: In den vergangenen Jahren hat sich in verschiedenen epidemiologischen und prospektiven Kohortenstudien gezeigt, dass sie sehr wahrscheinlich einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von Gefäss-Erkrankungen darstellt.<sup>2,3,4</sup> Gleichzeitig begünstigt eine depressive Erkrankung Osteoporose und Diabetes mellitus Typ 2. Darüber hinaus muss die Depression als Risikofaktor für das spätere Auftreten einer Demenz betrachtet werden.<sup>5,6</sup> All dies unterstreicht die grosse Bedeutung einer frühzeitigen und nachhaltigen Therapie.

## Depression – eine Stressfolge-Erkrankung

Pathophysiologisch wird die Depression heute als Zustand chronischen Stresses verstanden. Im Rahmen einer Stressreaktion wird eine Vielzahl von Mechanismen aktiviert, die Ressourcen mobilisieren. Über eine negative Rückkopplung via Kortikoid-Rezeptoren in Gehirn und Hypophyse wird die physiologische Stressreaktion normalerweise wieder zügig beendet. Bei chronischem Stress hingegen und auf dem Boden einer entsprechenden individuellen Prädisposition, die sehr wahrscheinlich zu einer Minderfunktion der Rezeptoren führt,<sup>7</sup> wird diese Regulation ausser Kraft gesetzt: Es kommt zu erhöhten CRH (Kortikotropin-Freisetzungshormon) und AVP (Vasopressin)-Konzentrationen im Gehirn, welche die Entwicklung einer Depression begünstigen.<sup>8</sup> Diese Prädisposition kann sowohl genetisch festgelegt sein<sup>7</sup> als auch beispielsweise durch frühkindlichen Stress – wie Missbrauch oder Vernachlässigung – entstehen.<sup>9</sup> Psychotherapeutisch wichtig ist, dass in aller Regel nicht der Stress per se, sondern dessen negative individuelle Bewertung und Verarbeitung krankheitsfördernd sind. Im limbischen System kommt es hierbei zu einer Überaktivität der für die Emotionsregulation wichtigen Amygdala und in der Folge auf der hormonellen Ebene zusätzlich zu einer pathologischen, dauerhaften Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-System).<sup>10</sup>

Depressive Patienten zeigen ausser erhöhten Kortisol-Werten zudem eine Erhöhung der Sympathikus-Aktivität, die zu einer verstärkten Ausschüttung von Adrenalin führt.<sup>11</sup> Die dauerhafte Überaktivierung der Stresshormon-Systeme kann schliesslich zu weiteren Veränderungen der Stoffwechsel-Regulation führen, die in den oben

erwähnten Erkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall, Osteoporose, Insulinresistenz und Diabetes münden können (Abb. 1).

## Unbefriedigende Behandlungssituation

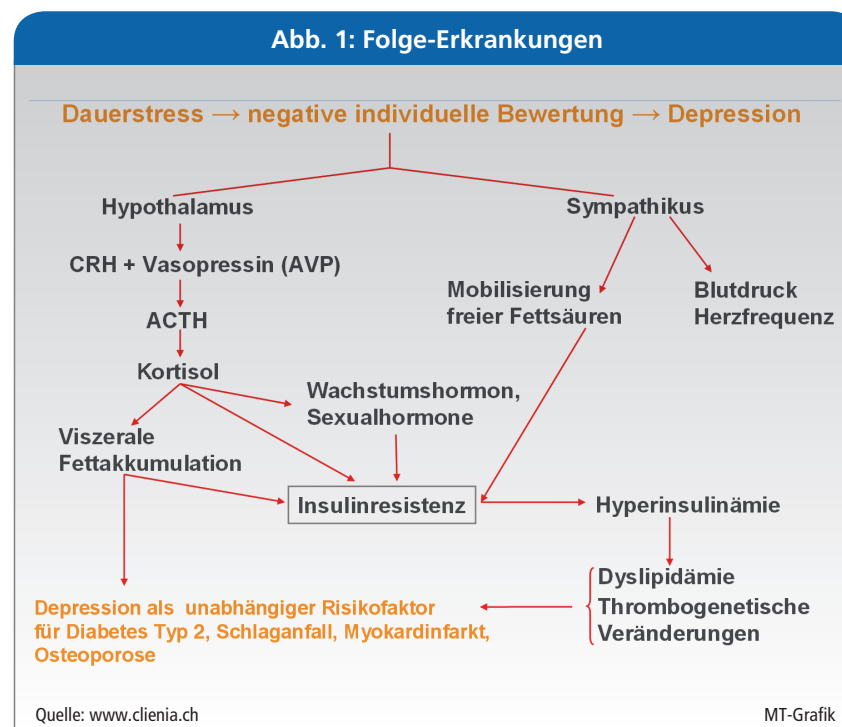
Die Behandlungssituation der Depression muss mit einem Anteil von 30 bis 40% Patienten, die nicht auf die eingeleitete Therapie ansprechen, und nur 30% Vollremissionen, d.h. Komplett-Heilungen, als unbefriedigend bezeichnet werden. Zu den Ursachen des mässigen Behandlungserfolges zählen häufig eine inadäquate Dosis der antidepressiven Medikation oder das nicht erfolgte Kombinieren evidenzbasierter psychotherapeutischer Verfahren mit der Medikation.<sup>12,13</sup>

Als weitere wichtige Ursache muss die häufig unzureichende Dauer der Therapie herausgehoben werden. Diese liegt mit durchschnittlich maximal drei bis vier Monaten deutlich unter der in allen Leitlinien empfohlenen Dauer von mindestens sechs bis neun Monaten.<sup>14</sup> Die antidepressive Therapie ist grundsätzlich zunächst bis zum völligen Abklingen der Symptome durchzuführen. Hierzu gehören auch die oft übersehenen kognitiven Einschränkungen (früher als «Pseudo-Demenz» bezeichnet). Insbesondere Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis und Exekutivfunktionen, d.h. das Planen und Ausführen von Handlungen, können im Rahmen der Depression beeinträchtigt sein. Danach sollte die Behandlung im Rahmen der Erhaltungs-Therapie über mindestens sechs weitere Monate unverändert beibehalten werden.<sup>14</sup>

Bedeutsam ist, dass eine Depression in der Anamnese das Risiko einer späteren Entwicklung einer Demenz deutlich erhöhen kann.<sup>5,6</sup>

## Therapeutische Konzepte sind sehr wichtig

Patienten aller Altersgruppen mit Rest-Symptomen erleiden zu 80% einen Rückfall – die verbleibende depressive Symptomatik wird selber zum Stressor und löst neue depressive Episoden aus. Erst wenn die Remission länger als sechs Monate durch die Dauerbehandlung anhält, wird von einer Heilung gesprochen. Je häufiger depressive Phasen in der Anamnese aufgetreten sind und je schwerer sie waren, desto zwingender ist eine Langzeit-Therapie, d.h. die therapeutische Begleitung des Patienten über die Zeit der Erhaltungs-Therapie hinaus.<sup>14</sup> Die Pharmakotherapie ist die bislang am intensivsten untersuchte Behandlungsform in der langfristigen Therapie der rezidivierenden Depression. Unter Erhaltungs- bzw. Langzeit-Therapie kann eine mindestens 50%ige Reduk-



tion des Rückfall-Risikos erzielt werden. Den höchsten Evidenz-Grad weisen Antidepressiva und Lithium auf. Wie während der Erhaltungs-Therapie wird auch zur Rezidiv-Prophylaxe die Fortführung der Medikation in gleich bleibender Dosis, die zur Remission geführt hat, empfohlen. Indiziert ist diese langfristige antidepressive Therapie vor allem beim Vorliegen von insgesamt mindestens drei Episoden oder von zwei Episoden innerhalb der letzten fünf Jahre. Bei multiplen Episoden oder mehreren Rezidiven nach Absetz-Versuchen muss sogar eine lebenslange Rückfall-Prophylaxe diskutiert werden.

## Psychotherapie mit Konzept

Die evidenzbasierte psychotherapeutische Behandlung erfordert ein integriertes Konzept. Unterschiedliche Psychotherapie-Ansätze, wie kognitive Verhaltens-Therapie, psychodynamische Therapie und Gesprächs-Therapie, werden heute den Bedürfnissen des einzelnen Patienten entsprechend kombiniert. Neben Einzel- und Gruppen-Therapien werden je nach Indikation zusätzlich körperzentrierte bzw. kreativ-therapeutische Verfahren und Entspannungsverfahren (z.B. Biofeedback, progressive Muskelrelaxation, Yoga, Qi Gong, Tai Chi) in unterschiedlicher Zusammensetzung angewendet. Während bei leichten-gradigen Erkrankungsformen mit alleiniger Psychotherapie in der Regel sehr gute Behandlungserfolge erzielt werden können, erfolgt die Behandlung der mittelgradigen bis schweren Depression zusätzlich medikamentös mit Antidepressiva.

Trotz zahlreicher Forschungs-Anstrengungen ist noch immer weitgehend unklar, welches Antidepressivum im Einzelfall den besten Erfolg bringt. Neben der Erfahrung des Behandlers sind mögliche Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen, Unruhe u.a.), die Behandlungsvorgeschichte sowie der psychopathologische Querschnitts-Befund der aktuellen Erkrankungs-episode für die Wahl des antidepressiven Medikaments bedeut-

sam. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass der Unterschied bezüglich des Erreichens einer Remission zwischen einem Antidepressivum und Placebo typischerweise bei 10 bis 20% liegt.<sup>15,16</sup> Dies bedeutet, dass fünf bis zehn Patienten antidepressiv behandelt werden müssen (number needed to treat, NNT), damit ein Patient remittiert. Im Vergleich zu anderen medizinischen Interventionen ist dies nicht schlecht, aber weit davon entfernt, befriedigend zu sein. Gleichzeitig unterstreicht diese Erkenntnis, dass die adäquate Behandlung stets Psychotherapie beinhalten sollte. Diese führt idealerweise letztlich zu einem veränderten Umgang mit Stress und zur Korrektur der negativen individuellen Bewertung und Verarbeitung der Stressoren.

## Die Rolle des Oxytocin?

In Zukunft könnte hierbei dem Neuropeptid Oxytocin eine wichtige, unterstützende Rolle zukommen: Oxytocin, das über ein Nasenspray problemlos appliziert werden kann, dämpft die stressinduzierte Aktivität der HPA-Achse, vermindert die bei der Depression erhöhte Amygdala-Aktivität und fördert die soziale Interaktion, was wiederum positive Effekte auf die besonders bei ausgeprägter Depression erschwerte psychotherapeutische Interaktion haben könnte.<sup>17</sup> Mit Wach- und Licht-Therapie liegen weitere bewährte Behandlungsmöglichkeiten vor. Erwähnt werden muss, dass die Elektrokonvulsions-Therapie das effektivste Behandlungsverfahren bei schwergradiger Depression darstellt und den Patienten oftmals lediglich aus ideologischen Gründen vorenthalten wird. Da diese Therapie heute sehr schonend unter Kurznarkose durchgeführt werden kann und bei bislang therapieresistenten Verläufen Remissions-Raten von bis zu 70% erzielt werden können, ist dies ethisch nur schwer zu rechtfertigen.<sup>18</sup>

Prof. Dr. Martin E. Keck, Clenia Privatklinik Schlössli & Zentrum für Neurowissenschaften Zürich der Universität und ETH (ZNZ)

## Quellen:

- Mathers CD et al., PLoS Med 2006 Nov;3(11):2011-2022.
- Fráguas R Jr et al., Psychosomatics 2007 Sep-Oct;48(5):418-425.
- Wulsin LR et al., Psychosom Med 2003 Mar-Apr;65(2):201-210.
- Wassertheil-Smoller S et al., Arch Intern Med 2004 Feb 9;164(3):289-298.
- Ritchie K et al., BMJ 2010 Aug 5;341:c3885. doi: 10.1136/bmj.c3885.
- Owby RL et al., Arch Gen Psychiatry 2006 May;63(5):530-538.
- van Rossum EF et al., Biol Psychiatry 2006 Apr 15;59(8):681-688.
- de Kloet ER et al., Nat Rev Neurosci 2005 Jun;6(6):463-475.
- Heim C et al., Neuropsychopharmacology 2004 Apr;29(4):641-648.
- McEwen BS, Metabolism 2005 May;54(5 Suppl 1):20-23.
- Belmaker RH et al., N Engl J Med 2008 Jan 3;358(1):55-68.
- Rush AJ et al., Control Clin Trials 2004 Feb;25(1):119-142.
- Adli M et al., Biol Psychiatry 2006 Jun 1;59(11):1029-1038.
- Holsboer-Trachsler E et al., Swiss Medical Forum 2010;10:802-809
- Khan A et al., J Psychiatr Res 2005 Mar;39(2):145-150.
- Möller HJ, Nervenarzt 2004 May;75(5):499-517.
- Heinrichs M et al., Curr Opin Psychiatry 2007 Mar;20(2):158-162.
- Folkerts HW, Nervenarzt. 2011 Jan;82(1):93-103.

## Angaben zum Autor



**Professor Dr. Martin E. Keck** ist Facharzt für Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie und Neurologie sowie Neurowissenschaftler. Nach seiner internationalen Ausbildung in Ulm, München, Basel, London, Utrecht und Zürich, war er von 1996 bis 2005 am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München tätig. Dort leitete er zuletzt den Fachbereich «Depression und Angst». Er ist Mitglied zahlreicher Fachgesellschaften sowie im Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression und der Schweizerischen Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie. Heute arbeitet er als Ärztlicher Direktor und Chefarzt Privatstationen der Privatklinik Clenia Schlössli in Oetwil am See ZH.