

**Skript**  
**u.a. zur Vorlesung 429032-43218 [VO]**  
**Depression bei körperlichen Erkrankungen**

***Univ.-Doz. Dr.med. Hans-Bernd Rothenhäusler***

Leiter des psychiatrischen Konsiliardienstes  
Facharzt für Psychiatrie  
ÖÄK-Diplom Psychotherapeutische Medizin  
Univ.-Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität Graz  
8036 Graz, Auenbruggerplatz 31A

Tel.: 0316/385-86217

Fax.: 0316/385-3950

e-mail: [Hans-Bernd.Rothenhaeusler@klinikum-graz.at](mailto:Hans-Bernd.Rothenhaeusler@klinikum-graz.at)

**Weiterführende Literatur**

- (1) **Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2003):** Depression bei körperlichen Erkrankungen – Diagnose und Therapie vor konsiliarpsychiatrischem Hintergrund. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie 71:358-365.
- (2) **Rothenhäusler HB (2003):** Depression bei körperlichen Erkrankungen. In: Katschnig H, Demal U (Hrsg.): Die Crux mit der Praxis in der Depressionsbehandlung. Facultas-Verlag, Wien, S 84 – S 101.
- (3) **Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP (2001):** Changes in patterns of psychiatric referral in a German general hospital: results of a comparison of two 1-year surveys 8 years apart. General Hospital Psychiatry 23:205-214.
- (4) **Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (1999):** Psychiatrische Notfälle – Konsiliartätigkeit am Allgemeinkrankenhaus. Psycho 25:550-565.
- (5) **Kapfhammer HP (1994):** Antidepressivtherapie bei internistischen Erkrankungen. Internist 35:832-841.
- (6) **Kapfhammer HP (2001):** Depressiv-ängstliche Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.): Psychiatrie und Psychotherapie. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio; Springer-Verlag, S 1488 – S 1519.

## Depression bei körperlichen Erkrankungen

### Einführung

Depressionen sind bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen häufig. Während eine neuere epidemiologische Studie aus den USA eine 12 – Monats – Prävalenz von 10% für Major Depression in der Allgemeinbevölkerung fand (Kessler et al., 1995), tritt Major Depression bei einer ganzen Reihe von definierten somatischen Erkrankungen in deutlich höherer Prävalenz auf. So betrug die Prävalenzrate einer Major Depression bei stationär behandelten Patienten mit koronarer Herzerkrankung 18% (Carney et al., 1987), mit Status nach akutem Herzinfarkt 18% (Schleifer et al., 1989), mit terminaler Niereninsuffizienz 30% (Hong et al., 1987), mit chronischen Schmerzen 32% (Katon et al., 1985) und mit Pancraskarzinom 33% (Joffe et al., 1986). Handelte es sich um Untersuchungen an Allgemeinkrankenhauspatienten mit Erkrankungen, die endokrine Regulationssysteme oder Zentralnervensystem *direkt* betrafen, lagen die Prävalenzzahlen für eine Major Depression noch höher. Major Depression ist die häufigste psychiatrische Störung bei der Parkinson-Erkrankung. Sano et al. (1989) berichteten beispielsweise eine Prävalenz von 51%. Auch bei Epilepsiepatienten gehören depressive Störungen neben den Angststörungen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Mendez et al. (1986) fanden in dieser Patientengruppe eine Häufigkeit für Major Depression von 55%. Nach einer Untersuchung von Haskett (1985) litten 83% der Patienten mit Cushing-Syndrom an einer Major Depression, unabhängig von Risikofaktoren wie früheren psychischen Erkrankungen und psychosozialen Stressoren.

Depressionen bei körperlichen Erkrankungen sind demnach nicht nur als Reaktion auf die Situation der Erkrankung und vor dem Hintergrund von Chronizität, Schwere und Prognose der somatischen Erkrankung zu verstehen, sondern in ein komplexes Bedingungsgefüge aus neurobiologischen, pharmakologischen und psychosozialen Faktoren eingebettet. In diesem Kontext sind pathophysiologische Grundbedingungen der einzelnen somatischen Erkrankungen zu berücksichtigen, die von Relevanz für die Entwicklung klinisch bedeutsamer depressiver Symptome bei den unterschiedlichen Patientengruppen sein können.

Bei der Parkinson – Krankheit werden morphologische Alterationen des serotonergen Raphe-Kerns im Hirnstamm als Ursache für das erhöhte Auftreten von psychischen Störungen mit vorrangig depressiven Merkmalen diskutiert (Becker et al., 1997). Depressive Störungen bei Epilepsiepatienten sind aus neurobiologischer Sicht aller Wahrscheinlichkeit nach entweder als Konsequenz des Einbeziehens limbischer Strukturen in das Anfallsgeschehen oder als Folge eines linkshemisphärischen Anfallfokus zu sehen (Victoroff et al., 1994; Septien et al., 1993). Depressive Störungsbilder bei Patienten mit Pancreaskarzinom, die oftmals dem klinisch fassbaren Tumor vorausgehen, könnten als primäre Folge paraneoplastischer Syndrome aufgefasst werden. Hierbei sollen autoimmunologisch vermittelte Kreuzreaktionen mit zentralen Serotoninrezeptoren eine entscheidende Rolle spielen (Passik und Breitbart, 1996). Ähnlich verhält es sich mit Depressionen bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom. Sie imponieren häufig als Erstsymptome der eigentlichen Tumorerkrankung und sollen Ausdruck einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis sein, bei der es im zeitlichen Vorfeld der malignen Erkrankung zu einem Nervenzellverlust im mesialen Temporallappen, Hippocampus und in den Mandelkernen kommt (Bakheit et al., 1990).

Depressive Zustandsbilder bei Patienten mit Vitamin – B12 – Mangelzuständen remittieren in der Regel durch eine frühzeitige kausale Therapie mit Vitamin – B12 – Substitution. Depressionen, die Folge eines systemischem Lupus erythematoses sein können, werden erfolgreich mit Immunsuppressiva behandelt (Newport and Nemeroff, 1998). Ferner sind eigenständige Effekte von unterschiedlichen pharmakologischen Substanzgruppen wahrscheinlich, wie z.B. Kortikosteroide, die direkt zu anomalen Regelkreisen in der für die Entstehung depressiver Syndrome als grundlegend angesehenen Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden – Achse (HHN) führen können.

Obschon die Punktprävalenz psychischer Störungen bei stationär behandelten körperlich Kranken im Allgemeinkrankenhaus 46,5% beträgt und depressive Störungen neben organischen Psychosyndromen und Alkoholerkrankungen bei Allgemeinkrankenhauspatienten zu den häufigsten Krankheitsgruppen gehören (Arolt et al., 1995), werden in der medizinischen Versorgungssituation Symptome des vielgestaltigen depressiven Syndroms oftmals nicht erkannt oder suffizient behandelt (Katon, 1987). Diese unzureichende Beachtung behandlungsbedürftiger psychiatrischer Störungen bei Patienten auf inneren und chirurgischen Abteilungen spiegelt sich nicht zuletzt in den durchschnittlichen Überweisungsquoten von maximal nur 2 bis 3% in den konsiliarpsychiatrischen Diensten im deutschsprachigen Raum wider (Rothenhäusler et al., 2001). Arztbezogene (z.B. Übersehen einer affektiven Symptomatik, Minimierung klinischer Symptome in der Einschätzung als „erwartbare und verständliche“ Reaktionen), patientenbezogene (z.B. verringertes affektives Bewusstsein, Furcht vor Stigma über eine emotionale Störung zu berichten) und strukturelle Faktoren (z.B. Zeitdruck, Überlastung durch den Arbeitsanfall bei Krankenhausärzten) dürften diese klinische Realität

der Unterdiagnostiziertheit und Untertherapiertheit bestimmen (Kapfhammer, 2000).

In der Verlaufsperspektive müssen nicht nur negative Auswirkungen koexistenter Depressionen auf die psychosoziale Adaptation und das medizinische Inanspruchnahmeverhalten, sondern auch auf eine insgesamt erhöhte Morbidität und Mortalität bei Allgemeinkrankenhauspatienten in Erwägung gezogen werden (von Korff et al., 1992; Furlanetto et al., 2000; Gold und Charney, 2002). Untersuchungen an 222 Patienten mit Status nach Herzinfarkt ergaben, dass sechs Monate nach Myokardinfarkt 3% der als nicht-depressiv, indes 17% der als depressiv diagnostizierten Infarktpatienten verstarben (Frasure-Smith et al., 1993). Möglicherweise führen Depressionen zu einer veränderten Elektrophysiologie des Herzens, so dass das Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen deutlich ansteigt (Lesperance et al., 2002). Auch bei Schlaganfallpatienten konnte gezeigt werden, dass die komorbide Depression als Risikofaktor gewertet werden muss, der die Mortalität sowohl im Kurz- als auch im Langzeitverlauf steigert (Morris et al., 1993; Frühwald et al., 1999; Huff et al., 2001).

### **Konzeptualisierung und Diagnosestellung**

Die diagnostische Konzeptualisierung von Depressionen bei körperlichen Erkrankungen gestaltete sich als schwierig, da Depressionen aufgrund bzw. im Kontext medizinischer Krankheitsfaktoren sowohl phänomenologisch als auch ätiologisch eine heterogene Krankheitsgruppe darstellen.

Die traditionelle Einteilung sogenannter primärer depressiver Störungen in endogene Depression oder Melancholie, neurotische Depression, reaktive Depression, depressive Persönlichkeitsstörung und organische oder symptomatische Depression war nur scheinbar frei von Inkonsistenzen sowohl innerhalb der einzelnen nosologischen Entitäten als auch im Hinblick auf diagnostische Entscheidungsprozesse. So wurde die Entität „organische Depression“ im Sinne der historischen Depressionstypologie *symptomatologisch* nie eindeutig beschrieben (Tölle, 1990). Der Begriff „sekundäre Depression“ wurde in der traditionellen Nosologie nicht mit Hirnkrankheiten oder allgemein-körperlichen Krankheiten assoziiert, sondern zielte allein auf die Abgrenzung von primären Depressionen. Vor diesem Hintergrund wird „sekundär“ gleichgesetzt mit „zeitlich nach anderen psychischen Krankheiten“ (wie z.B. Alkoholkrankheit, Angststörungen, Zwangserkrankungen). Dieses Konzept der sekundären Depression („secondary depression“) wurde erstmals von A. Munro 1966 vorgestellt und 1972 in der Klassifikation der Saint – Louis – Gruppe mittels der sogenannten Feighner – Kriterien klar definiert. Davon zu unterscheiden ist die sekundäre Depression, die im Gefolge somatischer Erkrankungen auftritt. Sie wurde unter der Subkategorie „depression secondary to medical illness“ in die Feighner – Klassifikation aufgenommen, wobei Klerman (1981) sich frühzeitig für eine Beibehaltung der „sekundären Depression“ als eigenständige Kategorie in den modernen operationalen Diagnosesystemen aussprach. Diesem Terminus entspricht im deutschsprachigen Raum *am ehesten* die exogene (organische, symptomatische, somatogene) Depression. Das Konzept der Depression bei somatischen Erkrankungen wurde in den 80er und 90er Jahren u.a. durch Winokur et al. (1988) und Cassem (1990) weiterentwickelt. Die Gruppe um Winokur betonte, dass neben den sekundären Depressionen mit klarer Assoziation zu somatischen Erkrankungen („secondary-

induced depressions“) auch *reaktive* Begleitdepressionen im Kontext zugrundeliegender körperlicher Erkrankungen („reactive secondary depressions“) berücksichtigt werden sollten. Cassem plädierte bereits 1990 für die Einführung von mindestens *fünf* Kategorien, um *Depressionen bei körperlichen Erkrankungen* angemessen erfassen zu können. So sollte es beispielsweise bei Patienten mit Depression im Gefolge eines Myokardinfarkts möglich sein, nicht nur Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung (z.B. Patient erscheint regrediert und kann Krankheit nicht akzeptieren und verarbeiten), organische affektive Störung (z.B. dysphorisches Zustandsbild nach Betablockereinnahme) oder einfache Trauer (z.B. zu erwartendes Mass an emotionalen Reaktionen bei der Verarbeitung des Myokardinfarkt ereignisses), sondern auch Major Depression oder Minor Depression in Abhängigkeit des Schweregrades eines depressiven Syndroms bei vorliegender körperlichen Erkrankung zu diagnostizieren.

Mit Einführung von verbindlichen Leitlinien in der operationalisierten Diagnostik der neueren psychiatrischen Klassifikationssysteme der American Psychiatric Association (APA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) konnte grössere definitorische Klarheit durch die Vorgabe expliziter diagnostischer Kriterien erzielt werden.

Im DSM – IV (APA, 1994) gelten das Komorbiditätsprinzip *und* die multi-axiale Diagnostik, was sich als vorteilhaft in der diagnostischen Spezifizierung von Depressionen bei körperlichen Erkrankungen erweisen kann. Sollte beispielsweise nach DSM – IV die Diagnose einer „substanzinduzierten affektiven Störung mit depressiven Merkmalen“ bzw. einer „affektiven Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors mit depressiven Merkmalen“ oder „mit Major Depression-ähnlicher

Episode“ nicht gestellt werden können, weil ein ätiologischer Zusammenhang zwischen einer Medikamenteneinnahme bzw. einem medizinischen Krankheitsfaktor und der Depression nicht *belegt* werden kann, bleibt immer noch die Möglichkeit, die klinische Diagnose einer Depression auf der Achse I und die relevanten medizinischen Krankheitsfaktoren auf der Achse III zu erfassen. Auf diese Weise kann der Konsiliarpsychiater der Komplexität klinischer Bedingungen eines somatisch Kranken mit depressiver Symptomatologie gerecht werden, falls ein überzeugender Nachweis somatogener Bedingtheit bzw. substanzbezogener Verursachung eines depressiven Zustandsbilds nicht geführt werden kann. Hervorzuheben ist, dass das DSM – IV im Gegensatz zu den Vorgängern DSM – III (1980) und DSM – III – R (1987) die diagnostische Kategorie der „Major Depression-ähnlichen Episode“ innerhalb der „affektiven Störungen aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors“ eingeführt hat, was der im klinischen Alltag beobachtbaren Symptomatologie bei „sekundären Depressionen“ durchaus entspricht (Cassem, 1995). Nach den diagnostischen Leitlinien in der ICD – 10 (WHO, 1993) darf die „organische depressive Störung“ nur kodiert werden, wenn neben der Annahme einer organischen Ätiologie auch die Kriterien für eine „depressive Episode“ (leicht, mittelgradig oder schwer) bzw. eine „rezidivierend depressive Störung“ erfüllt sind. Auf die Abbildung von medizinischen Krankheitsfaktoren auf einer eigenen Achse wird in der ICD – 10 verzichtet.

Die Symptomatik einer Major Depression bzw. einer depressiven Episode kann neben psychischen Symptomen (z.B. Interessenverlust, Freudlosigkeit, Suizidvorstellungen, Gefühle der Wertlosigkeit) und psychomotorischen Symptomen (z.B. Agitiertheit, Akinese) auch physische Symptome (verminderter oder gesteigerter Appetit, Schlaflosigkeit oder ver-

mehrter Schlaf, Müdigkeit oder Energieverlust) umfassen. Die genannten physischen Symptome und das Kriterium der „Verminderung von Konzentration und Aufmerksamkeit“ können aber immanenter Bestandteil der somatischen Erkrankung sein. Es bleibt daher kritisch die deskriptive Validität und Reliabilität dieser vier Symptombereiche zu reflektieren, wenn es darum geht, eine Major Depression oder Major Depression-ähnliche Episode bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen (z.B. Karzinom) zu diagnostizieren. Endicott (1984) hat daher vorgeschlagen, Energieverlust durch Pessimismus, Schlafstörungen durch soziales Rückzugsverhalten, Appetitstörungen durch melancholisches Erscheinungsbild und Konzentrationsschwierigkeiten durch melancholisches Erleben zu ersetzen. Andererseits konnten Chochinov et al. (1994) in ihrer bemerkenswerten Studie an 130 Tumorpalliativpatienten zeigen, dass der substitutive Ansatz nach *Endicott* den konventionellen Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM – III – R hinsichtlich Diskriminationsfähigkeit nicht überlegen war, wenn die DSM – Kriterien „hochschwellig“ (depressive Verstimmung *und* Anhedonie für die *meiste Zeit* der Zwei-Wochen-Periode beobachtet) angewandt wurden.

Für die künftige Forschung bleibt zu untersuchen, ob differentiale Profile depressiver Symptome bei den einzelnen somatischen Erkrankungen *mit* klarer Assoziation zu Depressionen etabliert werden können. Bei Parkinson – Patienten beispielsweise können depressive Symptome wie psychomotorische Verlangsamung und mimische Starre auch durch die neurologische Defizite der Parkinson - Krankheit bedingt sein. Um depressive Störungen bei Parkinson – Patienten valide erfassen zu können, wurde ein Profil depressiver Symptome bei Parkinson – Patienten im Vergleich zu Depressionen im Rahmen affektiver Störungen erarbeitet. Demnach sollen bei depressiven Parkinson – Patienten *häufiger*

Dysphorie, Gereiztheit, Irritabilität, Traurigkeit, Pessimismus und Suizidgedanken und *seltener* Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Versagensgefühle, Wahn, Halluzinationen und Suizidhandlungen auftreten (Lemke und Ceballos-Baumann, 2002). Auch für das klinische Bild depressiver Syndrome bei Epilepsiepatienten wurde angemerkt, dass es nicht immer den von den derzeit gültigen psychiatrischen Klassifikationssystemen geforderten Kriterien entspreche (Prüter und Norra, 2002). Also sollte eine Einteilung in periiktale, iktale, postiktale und interiktale Depression begründet werden. Für die interiktale Depression, die die häufigste Depressionsform bei Epilepsiepatienten darstellt, wurde sogar eine eigene nosologische Entität („interictal mood disorder (IMD)“ nach *Blumer et al.*, 1995) vorgeschlagen. Symptome der IMD sind depressive Symptome (depressive Stimmung, Anergie, atypische Schmerzen, Insomnie), Symptome der Affektlabilität (Furcht, Angst) und distinkte Symptome (paroxysmale Irritabilität, euphorische Stimmung).

Im psychiatrischen Konsiliardienst an einem Allgemeinkrankenhaus können bei der *Diagnosestellung einer Depression bei Patienten mit körperlicher Erkrankung* folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. Sorgfältige Abklärung der depressiven Symptomatik. Hierzu gehört das gezielte Fragen nach depressiven Kernsymptomen wie gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und/oder Hoffnungslosigkeit. Physische Symptome einer Depression sollten differentiell bewertet werden. Das Suizidrisiko muss abgeschätzt werden. Vorteilhaft kann zur Erfassung der depressiven Symptomatik die MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (Montgomery und Asberg, 1979) angewandt werden. Die MADRS stellt ein zeitökonomisches Fremdbeurteilungsinstrument dar, das im Gegensatz zu anderen De-

pressionsskalen keine Items enthält, die sich auf mögliche körperliche Aspekte der Depression beziehen.

2. Beachtung körperlicher Erkrankungen und medizinischer Krankheitsfaktoren mit klarer Assoziation zu Depressionen (**Tabelle 1**)
3. Beachtung medikamentöser Substanzgruppen und psychotroper Substanzen, die eine Depression induzieren können (**Tabelle 1**)
4. Ausschluss eines hyper- und hypoaktiven Delirs (siehe Übersicht bei Rothenhäusler und Kapfhammer, 1999)
5. Beginn und Dauer der depressiven Symptomatik im Hinblick auf die körperliche Erkrankung und die eingenommenen Medikamente und/oder die psychotropen Substanzen
6. Psychiatrische Eigen- und Familienanamnese, psychosoziale Stressoren, Gesundheitsverhalten, Bewältigungsstrategien (Coping), Qualität der familiären und sozialen Unterstützung, Compliance, kognitive Funktionsfähigkeit, Cluster A-, B-, oder C - Persönlichkeitszüge
7. Diagnose anhand der DSM – IV – Kriterien für Major Depression, Minor Depression, affektive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors mit depressiven Merkmalen oder mit Major Depression-ähnlicher Episode, Substanzinduzierte affektive Störung mit depressiven Merkmalen, Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung. Relevante medizinische Krankheitsfaktoren können auf der Achse III abgebildet werden. Alternativ können die diagnostischen Leitlinien nach der ICD – 10 verwendet werden.

Grundsätzlich gilt nach *Fawcett* (1972): „Liegt ein Grund für eine Depression vor, so ist dies noch kein Grund, die Diagnose einer Depression nicht zu stellen.“

## Therapie

Vor dem Hintergrund biopsychosozialer Verständnisansätze und moderner neurobiologischer Erkenntnisse bei Depressionen dominieren heute multidimensionale Behandlungsstrategien (Aldenhoff, 1997; Kapfhammer, 1998), während früher klassifikatorische Modelle, die auf der Dichotomie „somatogen versus psychogen“ beruhten, die Wahl der Therapieverfahren (biologisch *versus* psychologisch) in der Depressionsbehandlung wesentlich beeinflussten. Entgegen früheren Lehrmeinungen *kann jedes depressive Syndrom mit Antidepressiva erfolgreich behandelt werden. Wenn* die diagnostische Abklärung eine „Major Depression“ oder „Major Depression-ähnliche Episode“ nahelegt und ggf. internistisch-medikamentöse Korrekturen oder Behandlungen (z.B. Vitamin – B12 – Substitution bei Patienten mit Vitamin – B12 – Mangelzuständen, Standardtherapie beim systemischem Lupus erythematodes, Dopaminagonisten bei Parkinson-Patienten) keine zufriedenstellende symptomatische Erleichterung erbringen, dann *muss eine antidepressive Medikation ernsthaft bei depressiven Allgemeinkrankenhauspatienten erwogen werden.* Die Pharmakotherapie ist hierbei nicht im Widerspruch zu einer psychotherapeutischen Führung des Patienten im konsiliarpsychiatrischen Setting zu sehen, sondern stützt sich vielmehr auf diese (Kapfhammer, 1994).

### *Psychotherapie*

Das Erleiden einer körperlichen Erkrankung kann bei den Patienten zu Verlust der Autonomie, der Lebensfrische, des Selbstwertgefühls, der

körperlichen Funktionsfähigkeit, der sozialen Beziehungen, der finanziellen Ressourcen und womöglich des Lebens führen. Dieses Verlusterleben ist häufig Ausgangspunkt für Trauer und Depression. Während bei der Trauer das zugrundeliegende Verlusterleben mit der Zeit normalpsychologisch integriert werden kann, ist es bei der Depression dem Patienten nicht möglich, einfühlbar und adäquat das Verlusterleben zu verarbeiten (Battegay, 1991). Dabei spielen neben den biologischen Faktoren, dem Verlauf und dem Schweregrad der somatischen Erkrankung patientenbezogene Variablen ( z.B. Persönlichkeit, psychophysische Vulnerabilität, individuelle Bewältigungsformen), institutionelle Behandlungsmodalitäten und sozioökonomische Konsequenzen der Erkrankung eine entscheidende Rolle (Mayou und Sharpe, 1995).

In der psychotherapeutischen Begegnung des Konsiliarpsychiaters mit dem depressiven Allgemeinkrankenhauspatienten ist es wichtig, verständnisvolle und stützende Gespräche zu führen, bei denen es um die persönliche Bedeutung der Erkrankung für den Patienten, seine kognitiven Bewertungen und affektiven Reaktionen geht. Das Verhalten des Konsiliarpsychiaters wird durch Empathie, Wertschätzung und Echtheit bestimmt. Neben psychoedukativen Ansätzen, bei denen es, ausgehend von einem medizinischen Krankheitsmodell, um Wissensvermittlung über Symptomatik, Dauer, Verlauf und Behandelbarkeit der Depression geht, sollten stressverarbeitende Bewältigungsstrategien trainiert und Angehörige nach Möglichkeit in das therapeutische Konzept miteinbezogen werden. Elemente der interpersonellen Psychotherapie (IPT) (Klerman und Weissmann, 1987), wie z.B. die Erforschung der Problembereiche „Verlusterlebnisse“ und „Rollenwechsel“, können vorteilhaft im konsiliarpsychiatrischen Gesamtbehandlungsplan integriert werden.

## *Pharmakotherapie*

Während bei *körperlich gesunden* depressiven Patienten die sorgfältige Beachtungen von Kriterien wie Alter (z.B. „start low, go slow“ – Prinzip wegen Verminderung der Eliminationsleistung der Nieren, Abnahme der Biotransformation in der Leber, veränderte Rezeptorempfindlichkeit (siehe Übersichten bei Strnad und Bahro, 1999; Nelson, 2001)), früheres Ansprechen auf ein Antidepressivum, aktuelles klinisches Bild (z.B. agitiert – depressiv *versus* gehemmt – depressiv) und Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Antidepressiva (z.B. Beziehung zwischen dem pharmakodynamischen Wirkungsprofil und den nicht erwünschten Wirkungen) in der Regel ausreichen, um ein geeignetes Antidepressivum auszuwählen, müssen nach *Cunningham* (1994) bei *somatisch kranken* depressiven Patienten zusätzliche Einflussfaktoren wie Art und Schweregrad der körperlichen Erkrankung sowie internistische Komedikation in Erwägung gezogen werden. Denn unerwünschte wechselseitige Interaktionen zwischen definierter körperlicher Krankheit und Antidepressivum (z.B. stark erniedrigte Clearance für eine Reihe von Antidepressiva bei Niereninsuffizienz, unterschiedliche epileptogene Potenz der Antidepressiva) und unerwünschte, klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen zwischen Antidepressivum und Internistika können den günstigen Einfluss einer wirksamen psycho- und pharmakotherapeutischen Behandlung der Begleitdepression auf Verlauf und Ausgang der körperlichen Erkrankung zunichte machen.

Standen dem Konsiliarpsychiater bis zum Ende der 70er Jahre neben amphetaminergen Stimulanzien vorwiegend nur trizyklische Antidepressiva (TZA) zur Verfügung, so kann er heute aus zahlreichen *neueren An-*

*tidepressiva* mit günstigeren Nebenwirkungsprofilen und geringer Toxizität wie z.B. selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI), Rezeptor – Antagonisten (Mirtazapin und Nefazodon) auswählen (Broocks et al., 2000). Auch konnte das Wissen in bezug auf klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen deutlich erweitert werden. Den meisten Wechselwirkungen liegt ein pharmakokinetischer Mechanismus zugrunde. Dabei wird die Konzentration eines Arzneimittels durch Absorption, Verteilung (z.B. Verdrängung eines Antidepressivums aus der Eiweissbindung), Metabolismus (Phase I und Phase II – Enzyme) und Exkretion beeinflusst. Da sich die wichtigsten Enzyme für den Arzneistoffmetabolismus als substratspezifische Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) identifizieren lassen, sind für die Prävention von unerwünschten und klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen Kenntnisse über wichtige CYP – Substrate, - Inhibitoren und – Induktoren wesentlich (Martin-Facklam und Haefeli, 2000). Beispielsweise können potente CYP3A4 – Inhibitoren (z.B. Nefazodon) einen Anstieg der Konzentrationen von Amiodaron, Halofantrin und Terfenadin bedingen, was sich in vermehrtem Auftreten von fatalen Erregungsleitungsstörungen am Herzen äussern kann. Bei der Verschreibung von HMG – CoA – Reduktase –Hemmern (ausser von Fluvastatin und Pravastatin) muss beachtet werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4 – Inhibitoren potentiell lebensbedrohliche Rhabdomyolysen ausgelöst werden können (Martin-Facklam et al., 2000). CYP3A4 – Induktoren (z.B. Carbamazepin, Johanniskraut) können die Konzentration von Tacrolimus senken, was Wirkungsverlust zur Folge haben kann und das Risiko einer Transplantatabstossung massiv erhöht. In **Tabelle 2** sind einige Cytochrom-P450 Substrate aufgelistet, die für eine moderne Antidepressivatherapie im psychiatrischen Konsiliardienst bedeutsam sein können. **Tabel-**

**le 3** gibt einen Überblick über das Inhibitionspotential der neueren Antidepressiva auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber. Schliesslich bleibt zu erwähnen, dass in den letzten Jahren eine Reihe von klinisch-empirischen Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva bei definierten somatischen Krankheiten durchgeführt worden sind, die zu einem essentiellen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf eine moderne Antidepressivatherapie bei ambulanten oder stationären depressiven Allgemeinkrankenhauspatienten beigetragen haben (z.B. SADHART (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial) – Studie (Shapiro et al., 1999; Glassman et al., 2002).

Vor diesem Hintergrund werden Behandlungsrationalen für eine moderne Antidepressivatherapie im konsiliarpsychiatrischen Setting bei depressiven Patienten mit unterschiedlichen somatischen Erkrankungen nachvollziehbar. Vorbildliche Übersichten zum Thema finden sich u.a. bei Hale (1993), Cunningham LA (1994), Beliles und Stoudemire (1998), Sutor et al. (1998), Barnard und Venter (1999), Evans DL et al. (1999), Cozza und Armstrong (2001) und Strain et al. (2002).

Überlegungen aus konsiliarpsychiatrischer Sicht zu antidepressiven Pharmakotherapiestrategien sollen abschliessend exemplarisch bei Depressionen bei Parkinson- und Epilepsie-Patienten skizziert werden.

#### *Antidepressive Pharmakotherapie bei Depression bei Parkinson-Patienten*

In mehreren doppelblinden placebokontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass *depressive Parkinson – Patienten* erfolgreich mit den TZA Imipramin, Desipramin und Nortriptylin behandelt werden können. Das

tertiäre Amin Imipramin reduziert zwar zusätzlich motorische Kardinalsymptome der Erkrankung (z.B. Rigor), verursacht aber im Vergleich mit den sekundären Aminen Nortriptylin und Desipramin häufiger die über die alpha-adrenerge Blockade vermittelte orthostatische Hypotension (Tom und Cummings, 1998). Seit den letzten fünf Jahren liegen eine Reihe von Veröffentlichungen zu offenen, prospektiv durchgeführten Untersuchungen mit modernen Antidepressiva bei depressiven Parkinson-Patienten vor. Sertralin, Reboxetin und Paroxetin, die im Gegensatz zu den TZA keine anticholinergen Effekte, keine Kardiotoxizität und keine orthostatische Hypotension verursachen, wirkten bei den in die Studien eingeschlossenen Parkinson – Patienten gut antidepressiv, ohne die Parkinson – Symptomatik zu verschlimmern, während Fluoxetin bei ihnen die motorischen Symptome der Erkrankung verschlechterte (siehe Übersicht bei Lemke und Ceballos-Baumann, 2002). Auf der anderen Seite gibt es retrospektive Auswertungen, aus denen nachteilige Wirkungen von Fluoxetin auf die motorischen Zeichen der Parkinson – Erkrankung nicht hervorgingen (Caley und Friedman, 1992). Grundsätzlich zu beachten ist, dass die Kombinationsbehandlung aus SSRIs und dem Parkinson-Medikament Selegilin, einem selektiven Hemmstoff der MAO-B, zu potentiell gefährlichen pharmakodynamischen Arzneimittelinteraktionen in Gestalt eines serotonergen Syndroms mit charakteristischen Symptomen wie Erregung, Ruhelosigkeit, Schwitzen, Fieber, fluktuierenden Vitalfunktionen, Myoklonus, Verwirrtheit usw. führen kann (Zesiewicz et al., 1999). Das Risiko für ein serotonerges Syndrom soll bei der gleichzeitigen Gabe von Selegilin und Fluoxetin besonders hoch sein, da Fluoxetin zusammen mit seinem aktiven Metaboliten eine sehr lange Halbwertszeit (HWZ) aufweist (HWZ von Fluoxetin: 2 bis 3 Tage; HWZ von Norfluoxetin: 7 bis 15 Tage) und stark hemmend auf CYP2D6 wirkt, über das Selegilin grösstenteils metabolisiert wird (Edwards und Ander-

son, 1999). Wegen ihrer günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften sollte nach Tom und Cummings (1998) die Gabe der neueren Antidepressiva Venlafaxin, Nefazodon und Mirtazapin zur Behandlung von Depressionen vorzugsweise bei älteren Parkinson – Patienten erwogen werden. Indes muss auch hier berücksichtigt werden, dass Kombinationen aus Selegilin und Nefazodon bzw. Venlafaxin ein hohes Risiko für ein serotonerges Syndrom implizieren. Dasselbe gilt für die bei depressiven Parkinson – Patienten vorteilhaft verabreichten TZA Imipramin und Nortriptylin in Kombination mit Selegilin (Strain et al., 2002).

### *Antidepressive Pharmakotherapie bei Depression bei Epilepsie-Patienten*

Bei der Behandlung depressiver Störungen bei Epilepsiepatienten sind zum einen die unterschiedlichen prokonvulsiven Eigenschaften der Antidepressiva, zum anderen deren pharmakokinetischen Charakteristika zu bedenken. Da es an doppelblinden placebokontrollierten Studien zur Effektivität und Verträglichkeit von Antidepressiva in der Behandlung depressiver Störungen bei Epilepsie-Patienten ermangelt, basiert das gegenwärtige klinisch-empirische Wissen darüber hauptsächlich auf kasuistische Berichte und Anwendungsbeobachtungen für unterschiedliche Antidepressiva (Harden, 2002).

Im Vergleich zu zahlreichen herkömmlichen Antidepressiva (MAO – Hemmer ausgenommen), wie z.B. Clomipramin und Maprotilin, weisen SSRIs und andere moderne Antidepressiva eine deutlich geringere epileptogene Potenz auf, weshalb sie grundsätzlich zur Behandlung von Depressionen bei Epilepsiepatienten in Frage kommen. Es gelten Paroxetin, Citalopram und Sertralin als Mittel der ersten Wahl und Mirtazapin,

Venlafaxin und Nefazodon als Mittel der zweiten Wahl, während Fluoxetin und Fluvoxamin als Mittel der dritten Wahl eingestuft werden (Prüter und Norra, 2002). Paroxetin hat den Vorteil, dass dessen Metabolismus durch Carbamazepin, einem klinisch relevanten CYP3A4 – Induktor, nicht beschleunigt wird. Andererseits beeinflusst Paroxetin als potenter CYP2D6 - Inhibitor nicht die Verstoffwechselung von Carbamazepin, das als CYP3A4-, CYP2C9- und CYP1A2 – Substrat gilt. Bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Carbamazepin kann es hingegen zu Interaktionen in Gestalt von Wirkverlust des Citaloprampräparats kommen, so dass zur Vermeidung einer Pseudo – Therapieresistenz die Dosis angepasst werden muss. Fluoxetin und Fluvoxamin hemmen wiederum den Abbau sowohl von Carbamazepin als auch von Phenytoin. Folglich sollte bei der zusätzlichen Applikation von Fluoxetin oder Fluvoxamin zur Behandlung depressiver Zustandsbilder bei bereits auf Carbamazepin oder Phenytoin eingestellten Epilepsie-Patienten auf im Verlauf möglicherweise auftretende erhöhte Carbamazepin- und Phenytoinspiegel mit Intoxikationsgefahr geachtet werden. Es empfiehlt sich daher, zusätzliche Plasmakonzentrationsmessungen von Carbamazepin bzw. Phenytoin durchzuführen, um gegebenenfalls eine Dosisanpassung frühzeitig vornehmen zu können. Bei einer Kombinationsbehandlung aus Nefazodon und Carbamazepin kann es aufgrund von komplexen metabolischen Interaktionen sowohl zu Wirkverlust von Nefazodon als auch zu Anstieg der Carbamazepinspiegel kommen (Strain et al., 2002).

## Literatur

Aldenhoff J: Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Nervenarzt* 1997; 68:379-389.

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edn. Washington DC, Am. Psychiatric Press, 1980.

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third revised edn. Washington DC, Am. Psychiatric Press, 1987.

APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> edn. Washington DC, Am. Psychiatric Press, 1994.

Arolt V, Driessen M, Bangert-Verleger A, et al.: Psychische Störungen bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten. *Nervenarzt* 1995; 66:670-677.

Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO: Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathologic correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:1084-1088.

Barnard EJ, Venter KF: Antidepressant therapy in high-risk patients. *SAMJ* 1999; 89:995-1000.

Battegay R: Depression: Psychophysische und soziale Dimension, Therapie. Bern, Stuttgart, Toronto, Huber, 1991.

Becker T, Becker G, Seufert J, et al.: Parkinson`s disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:590-596.

Beliles K, Stoudemire A: Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 1998; 39:S2-S19.

Blumer D, Montouris G, Hermann B: Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *J Neuropsychiatry* 1995; 7:445-456.

Broocks A, Junghanns K, Thiel A, Gleiter CH, Bandelow B: Neue Antidepressiva im Vergleich zu klassischen Trizyklika. Wirkmechanismen und klinische Beurteilung. *Fortschr Neurol Psychiat* 2000; 68:17-24.

Caley CF, Friedman JF: Does fluoxetine exacerbate Parkinson`s disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53:278-282.

Carney RM, Rich MW, Tevelde A, et al.: Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:1273-1275.

Cassem EH: Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatr Clin North Am* 1990; 13:597-612.

Cassem EH: Depressive disorders in the medically ill. *Psychosomatics* 1995; 36:S2-S10.

Chochinov HM, Wilson KG, Enns M, et al.: Prevalence of depression in the terminally ill: effects of diagnostic criteria and symptom threshold judgments. *Am J Psychiatry* 1994; 151:537-540.

Cozza KL, Armstrong SC: The Cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. Washington DC, Am Psychiatric Press, 2001.

Cunningham LA: Depression in the medically ill: choosing an antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(suppl A):90-97.

Dostert P, Benedetti MS, Poggesi J: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(Suppl1):S23-S35.

Edwards JG, Anderson I: Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57:507-533.

Endicott J: Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984; 53(suppl):2243-2248.

Evans EL, Staab JP, Petitto JM, et al.: Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl4):40-55.

Fawcett J: Suicidal depression and physical illness. *J Amer Med Ass* 1972; 219:1303-1306.

Feighner J, Robins E, Guze S, et al.: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:57-63.

Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819-1825.

Frühwald S, Löffler H, Baumhackl U: Depressionen nach zerebrovaskulären Ereignissen. Überblick und Abgrenzung von anderen psychiatrischen Komplikationen. *Fortschr Neurol Psychiat* 1999; 67:155-162.

Furlanetto LM, von Ammon Cavanaugh S, Bueno JR, et al.: Association between depressive symptoms and mortality in medical inpatients. *Psychosomatics* 2000; 41:426-432.

Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al.: Sertraline Treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288:701-709.

Gold PW, Charney DS: Depression: a disease of the mind, brain, and body. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1826.

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al.: Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism, and drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(5 suppl):23S-35S.

Hale AS: New antidepressants: use in high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(8 suppl):61-70.

Harden CL: The co-morbidity of depression and epilepsy. *Neurology* 2002; 59:48-55.

Haskett RF: Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:911-916.

Hong BA, Smith MD, Robson AM, et al.: Depressive symptomatology and treatment in patients with end-stage renal disease. *Psychol Med* 1987; 17:185-190.

Huff W, Ruhrmann S, Sitzer M: Diagnostik und Therapie der Depression nach Schlaganfall. *Fortschr Neurol Psychiat* 2001; 69:581-591.

Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD, et al.: Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry* 1986; 8:241-245.

Kapfhammer HP: Antidepressivatherapie bei internistischen Erkrankungen. *Internist* 1994; 35:832-841.

Kapfhammer HP: Zur Interaktion von Pharmakotherapie und psychodynamischer Psychotherapie bei Patienten mit depressiven Störungen. *Psychotherapie* 1998; 3:76-86.

Kapfhammer HP: Depressiv-ängstliche Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.): *Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin Heidelberg New York Tokio, Springer, 2000, S 1488-1519.

Katon W, Egan K, Miller D: Chronic pain: lifetime psychiatric diagnoses and family history. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1156-1160.

Katon W: The epidemiology of depression in medical care. *Int J Psychiatry Med* 1987; 17:93-112.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al.: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.

Klerman GL: Depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 1981; 4:301-317.

Klerman GL, Weissmann MM: Interpersonal psychotherapy (IPT) and drugs in the treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20:3-7.

Korff M von, Ormel H, Katon W, et al.: Disability and depression among high utilizers of health care: A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:91-100.

Lemke MR, Ceballos-Baumann AO: Depression bei Parkinson-Patienten. Diagnostische, pharmakologische und psychotherapeutische Aspekte. *Dtsch Ärztebl* 2002; 99:2625-2631.

Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, et al.: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:1049-1053.

Martin-Facklam M, Haefeli WE: Unerwünschte, klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen. *Ther Umsch* 2000; 57:579-583.

Martin-Facklam M, Drewe J, Haefeli WE: Arzneimittel-Interaktionen am Cytochrom-P450-System. *Dtsch.med.Wschr.* 2000; 125:63-67.

Masand, PS: Management of depression in the medically ill: practical approaches to treatment. Symposium at the 154<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans (USA), 2001

Mayou RA, Sharpe M: Psychiatric illness associated with physical disease. *Baillieres Clin Psychiatry* 1995; 1:201-223.

Mendez MF, Cummings JL, Benson F: Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986; 43:766-770.

Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389.

Morris PL, Robinson RG, Andrezejewski P, et al.: Association of depression with 10-year post-stroke-mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150:124-129.

Munro A: Some familial and social factors in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1966; 112:429-441.

Nelson JC: Diagnosing and treating depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 24):18-22.

Newport DJ, Nemeroff CB: Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *J Psychosom Res* 1998;45:215-237.

Passik SD, Breitbart WS: Depression in patients with pancreatic carcinoma. Diagnostic and treatment issues. *Cancer* 1996;78(3 Suppl):615-626.

Prüter C, Norra C: Depressive Störungen und ihre Behandlung bei Epilepsiepatienten. *Nervenheilkunde* 2002; 21:372-378.

Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP: Psychiatrische Notfälle – Konsiliartätigkeit am Allgemeinkrankenhaus. *Psycho* 1999; 25:550-565.

Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP: Changes in patterns of psychiatric referral in a German general hospital: results of a comparison of two 1-year surveys 8 years apart. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23:205-214.

Sano M, Stern Y, Williams J, et al.: Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46:1284-1286.

Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al.: The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149:1785-1789.

Septien L, Giroud M, Didi-Roy R, et al.: Depression and partial epilepsy: relevance of laterality of the epileptic focus. *Neurol Res* 1993; 15:136-138.

Shapiro PA, Lesperance F, Frasura-Smith N, et al.: An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHART Trial). *Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. Am Heart J* 1999; 137:1100-1106.

Strnad J, Bahro M: Depressionen im Alter. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:1162-1170.

Störmer E, von Moltke LL, Shader RI, et al.: Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1168-1175.

Strain JJ, Karim A, Caliendo G, et al.: Neurologic drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24:290-310.

Sutor B, Rummans TA, Jowsey SG, et al.: Major depression in medically ill patients. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:329-337.

Tanaka E: Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23:403-416.

Tölle R: Organisch bedingte Depressionen. *Nervenarzt* 1990; 61:176-182.

Tom T, Cummings JL: Depression in Parkinson`s disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging* 1998; 18:55-74.

Victoroff JL, Benson F, Berger M: Depression in complex-partial seizures. *Arch Neurol* 1994; 51:155-163.

WHO (World Health Organization): *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva, WHO, 1993.

Wienkers LC, Allievi C, Hauer MJ, et al.: Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug Metabol Dispos* 1999; 27:1334-1340.

Winokur G, Black DW, Nasrallah A: Depressions secondary to other psychiatric disorders and medical illnesses. *Am J Psychiatry* 1988; 145:233-237.

Zsesiewicz TA, Gold M, Chari G, et al.: Current issues in depression in Parkinson`s disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:110-118.

**Tab. 1: Körperliche Erkrankungen mit klarer Assoziation zu Depressionen und Medikamente bzw. psychotrope Substanzen, die eine Depression induzieren können (modifiziert nach Masand, 2001)**

<b>Maligne Erkrankungen</b>	z.B. Pancreaskarzinom, Bronchialkarzinom
<b>Endokrinopathien</b>	z.B. Morbus Cushing, Morbus Addison, Hypothyreose, Nebenschilddrüsenleiden
<b>Mangelerkrankungen</b>	z.B. Vitamin B – 12 – Mangel, Folsäuremangel, Eisenmangel
<b>Infektionskrankheiten</b>	z.B. AIDS, Hepatitis, Influenza, Lues
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	z.B. Morbus Parkinson, Epilepsien, Schlaganfall, Chorea Huntington, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Hirntumor
<b>Autoimmunerkrankungen</b>	z.B. systemischer Lupus erythematodes
<b>Andere Erkrankungen</b>	z.B. Koronare Herzerkrankung, Status nach Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, terminale Niereninsuffizienz, Anämie
<b>Antihypertensiva</b>	z.B. Reserpin, Clonidin, alpha-Methyldopa
<b>Betablocker</b>	z.B. Propranolol
<b>Steroide</b>	z.B. Glucocorticoide, ACTH, anabole Steroide
<b>Antihistaminika</b>	z.B. Cimetidin, Ranitidin
<b>Antiepileptika</b>	z.B. Phenobarbital, Clonazepam
<b>Autoimmunerkrankungen</b>	z.B. systemischer Lupus erythematodes
<b>Psychotrope Substanzen (Intoxikation, Entzug)</b>	z.B. Alkohol, Amphetamine, Kokain
<b>Andere Arzneimittel</b>	z.B. Ethambutol, Baclofen, Cycloserin, Sulfonamide, Interferonpräparate

Tab. 2: Einige Cytochrom- P- 450 (CYP) Substrate, die für eine moderne Antidepressivatherapie im psychiatrischen Konsiliardienst relevant sind (unter Berücksichtigung von *Tanaka (1998)*, *Martin-Facklam et al. (2000)* und *Cozza und Armstrong (2001)*)

<b>Betroffene CYP</b>	<b>Substrat</b>
<b>CYP1A2</b>	R-Warfarin (Antikoagulanzen); <b>Theophyllin</b> (Bronchodilatator); Pentoxifyllin (Durchblutungsförderndes Mittel); Flutamid (Antandrogen); Grepafloxacin (Gyrasehemmer); Ondansetron* (Antiemetikum); Propranolol* (Betarezeptorenblocker); Carbamazepin* (Antikonvulsivum)
<b>CYP2C9</b>	<b>S-Warfarin</b> (Antikoagulanzen); Tolbutamid, Glipizid ( <b>orale Antidiabetika</b> ); Losartan, Valsartan ( <b>Angiotensin – II – Rezeptorantagonisten</b> ); Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam ( <b>Non – Steroidale Antirheumatika</b> ); Phenytoin*, Carbamazepin* (Antikonvulsiva)
<b>CYP2C19</b>	<b>Barbiturate</b> ; Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol* ( <b>Protonenpumpenblocker</b> ); Proguanil (Antimalariamittel); Propranolol* (Betarezeptorenblocker); Phenytoin* (Antikonvulsivum)
<b>CYP2D6</b>	<b>Opioidanalgetika</b> ; Flecainid, Mexiletin, Propafenon ( <b>Antiarrhythmika</b> ); Ondansetron* (Antiemetikum); Propranolol* und andere <b>Betarezeptorenblocker</b>
<b>CYP3A4</b>	Ciclosporin A, Tacrolimus ( <b>Immunsuppressiva</b> ); Steroide; <b>HMG – CoA – Reduktase – Hemmer</b> (ausser Pravastatin, Fluvastatin); <b>Makrolide</b> ; <b>HIV – Protease – Hemmer</b> ; <b>Calcium – Antagonisten</b> ; <b>Azol – Antimykotika</b> ; Alprazolam, Midazolam, Triazolam (Benzodiazepine); Astemizol, Loratadin; Terfenadin ( <b>Antihistaminika</b> ); Carbamazepin* (Antikonvulsivum); Ondansetron* (Antiemetikum); Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol* (Protonenpumpenblocker); <b>Amiodaran, Lidocain, Chinidin</b> (Antiarrhythmika); Ciprofloxacin (Gyrasehemmer); Chloroquin, <b>Halofantrin</b> , Primaquin (Antimalariamittel)

\* Substrate von mehreren CYP - Isoenzymen

**Tab. 3: Inhibitionspotential der neueren Antidepressiva auf die verschiedenen Cytochrom – P450 – Isoenzyme (CYP) (unter Berücksichtigung von *Greenblatt et al. (1999)*, *Wienkers LC et al. (1999)* und *Störmer et al. (2000)*)**

Antidepressivum	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluoxetin*	+	++	+ - ++	+++	+
Norfluoxetin*	+	++	+ - ++	+++	++
Citalopram*	+	0	0	0	0
Monodesmethylcitalopram*	0	0	0	+	0
Sertralin*	+	+	+ - ++	+	+
Desmethylsertralin*	+	+	+ - ++	+	+
Paroxetin*	+	+	+	+++	+
Fluvoxamin*	+++	++	+++	+	++
Nefazodon*	0	0	0	0	+++
Triazoledion*	0	0	0	0	+
Hydroxynefazodon*	0	0	0	0	+++
Venlafaxin*	0	0	0	0	0
O-Desmethylvenlafaxin*	0	0	0	0	0
Mirtazapin**	0	0	0	+	+
Reboxetin***	0	0	0	+	+

+++ , ++ , + = starke, mässige, schwache Inhibition; 0 = minimale oder keine Inhibition;

\* zitiert nach Greenblatt et al. (1999); \*\* zitiert nach Störmer et al. (2000); \*\*\* zitiert nach Wienkers et al. (1999)