

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Quetiapin als Kombinationstherapie in der Behandlung der  
Major Depression mit somatischen Beschwerden

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Klaus Volkmer  
aus Potsdam

Gutachter: 1. Prof. Dr. I.-G. Anghelescu  
2. Prof. Dr. med. A. Ströhle  
3. Prof. Dr. med. D. Rujescu

Datum der Promotion: 05.06.2011

# Danksagung

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. med. Ion George Anghelescu für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Francesca Regen für die vielen Ratschläge und Unterstützung in der Bewältigung der wissenschaftlichen Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Frank Schindler für die Betreuung bei der Durchführung der klinischen Studienarbeit und bei Herrn Dr. med. Matthias Theophil für die kritische Durchsicht des Textes bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, auf deren Hilfe ich mich immer verlassen konnte.

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie der Depression	1
1.2 Ätiologie der Depression	2
1.3 Diagnostik und Verlauf der Depression	4
1.3.1 Symptomatik und diagnostische Kriterien der Depression	4
1.3.2 Verlauf	6
1.3.3 Differenzialdiagnose	8
1.4 Therapie der Depression	9
1.4.1 Antidepressive Pharmakotherapie mit Antidepressiva	9
1.4.2 Psychotherapie der Depression	12
1.4.3 Elektrokrampftherapie (EKT)	14
1.4.4 Schlafentzug	15
1.4.5 Lichttherapie	16
1.4.6 andere somatische Behandlungsformen	16
<b>2. Depression und somatische Symptome</b>	<b>17</b>
2.1 Häufigkeit und Bedeutung	17
2.2 Differenzialdiagnose und Komorbidität bei somatischen und depressiven Symptomen	20
2.2.1 Depression und depressive Symptome bei nichtpsychiatrischen Erkrankungen	21
2.2.2 Differenzialdiagnostik und Komorbidität der Depression mit körperlichen Symptomen zu anderen psychiatrischen Erkrankungen	23
2.3 Therapie der Depression mit körperlichen Symptomen	25
2.3.1 Neurobiologische Grundlagen	25
2.3.2 Antidepressiva bei chronischen Schmerzen	26
2.3.3 Antidepressiva bei Depression mit körperlichen Symptomen	27
2.3.4 Kognitive Merkmale und Psychotherapeutische Intervention	29
2.4 Hintergründe und Hypothesen zur Therapie der Depression mit körperlichen Symptomen	29
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>32</b>

3.1	Studiendesign	32
3.2	Einschlusskriterien	32
3.3	Ausschlusskriterien	33
3.4	Rekrutierung und Randomisierung der Patienten	36
3.5	Rating/ Psychometrie	37
3.6	Verabreichte Medikation	41
3.6.1	Citalopram	41
3.6.2	Quetiapin	43
3.6.3	Begleitmedikation	44
3.7	Untersuchungen vor Studienbeginn	45
3.8	Studienablauf	47
3.9	Statistische Verfahren	49
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>51</b>
4.1	Anamnestische und demographische Daten	51
4.2	Psychometrische Ergebnisse	52
4.2.1	Ausgangswerte (W1)	52
4.2.2	Veränderungen zwischen Ausgangswert (W1) und Endwert (W7)	53
4.2.3	Veränderungen im Zeitverlauf und Interaktionen	54
4.3	Verhältnis von Remission und Response	59
4.4	Vorzeitiges Studienende	60
4.5	Dosis der Studienmedikation	60
4.6	Lorazepam-Komedikation	61
4.7	Körpergewicht und paraklinische Daten	62
4.8	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	65
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>66</b>
5.1	Allgemein	66
5.2	Diskussion primärer und sekundärer Wirksamkeitsvariablen	67
5.2.1	Antidepressiva mit dualem Wirkansatz	71
5.2.2	Einsatz von Quetiapin bei der Major Depression	75
5.3	Schlussfolgerungen und Ausblicke	83
5.4	Einschränkungen	86
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>87</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>89</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie der Depression

Die depressiven Erkrankungen zählen mit einer Punktprävalenz bis zu 10% zu den häufigsten psychiatrischen Krankheiten [Simon und von Korff 1995, Wittchen et al. 2001a].

Die weltweite Lebenszeitprävalenz für Depression wird auf 10% bis 20% geschätzt [Weissmann et al. 1996, Kessler et al. 2003]. Für die Major Depression (nach DSM-IV) wird innerhalb von Europa eine 1-Jahresprävalenz von 6,9 % (4,8 - 8,0%) angegeben [Wittchen und Jacobi 2005, Lepine et al. 1997]. Die Depression ist bei Frauen ungefähr zweimal mehr prävalent als bei Männern [Kessler et al. 1993, Wittchen und Jacobi 2005]. Das zeigte sich auch anhand der Zahlen für Deutschland. Innerhalb eines Jahres erlitten 15% der Frauen und 8% der Männer eine depressive Episode [Statistisches Bundesamt 1998].

Der Zeitpunkt der ersten Erkrankung liegt bei 50% der Betroffenen vor dem 32. Lebensjahr und Erstmanifestationen nach dem 56. Lebensjahr sind mit einem Anteil von 10% der depressiv Erkrankten selten [Kessler et al. 2005].

Die Depression zählt zu den Erkrankungen, die weltweit mit den höchsten krankheitsbedingten Einschränkungen (disability adjusted life years, DALYs) assoziiert ist. Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nimmt die Depression mit Platz vier bereits heute gesundheitsökonomisch eine führende Position ein [The World Health Report 2001, Üstun et al. 2004]. In den kommenden Jahren wird die Depression nach Vorhersagungen weiter an Bedeutung gewinnen und 2020 bereits auf Platz zwei rangieren [Lopez et Murray 1998].

Nicht nur gesundheitsökonomisch, sondern auch für den Patienten zeigt sich, dass die Depression eine folgenschwere Erkrankung ist. In einem systematischen Überblick zur Mortalität bei Depression kommen Angst et al. [1999] zu dem Ergebnis, dass ca. 15% der Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen an Suizid versterben. Bei mehr

als die Hälfte der Betroffenen treten mehrere depressive Episoden auf [Kupfer 1991]. Chronische Verläufe, definiert als eine Phasendauer von mindestens zwei Jahren ohne zwischenzeitliche Remission der Symptomatik, kommen bei etwa 10% bis 25% der Patienten vor [Angst 1997]. Es hat sich gezeigt, dass eine Depression die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine ischämische Herzerkrankung zu entwickeln oder die Prognose bei Patienten mit bestehender ischämischer Herzerkrankung sich verschlechtert [Glassman et al. 2003].

Einer Untersuchung zufolge, zeigten ca. 20% der hausärztlichen Patienten in den USA depressive Symptome [Zung et al. 1993]. Wie Wittchen et al. [2001b] anhand einer großen Stichprobe herausfand, erfüllt jeder fünfte Patient in einer Allgemeinarztpraxis die Kriterien einer Depression. Nur ein Teil wird davon erkannt und angemessen behandelt. Aufgrund der Zahl nicht erkannter depressiv Erkrankter, dürften die vermuteten Prävalenzraten eher zu niedrig ausfallen.

## 1.2 Ätiologie der Depression

Die Erforschung neurobiologischer und psychosozialer Vorgänge bei depressiven Störungen hat in den letzten Jahrzehnten und insbesondere in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht. Gefördert wurde diese Entwicklung durch die Entdeckung antidepressiv wirksamer Substanzen und deren Hypothesen über ihre Wirkmechanismen.

Mehrere Beobachtungen führten zu der Annahme, dass eine präsynaptische Freisetzung und somit postsynaptische Verfügbarkeit biogener Amine an der Entstehung depressiver Erkrankungen beteiligt sind. Die so genannte Monoaminmangelhypothese wurde in den vergangenen Jahren unter Einbeziehung von Annahmen über veränderte Rezeptorfunktion und nachgeschaltete zelluläre Vorgänge erweitert. Neben den Dopamin-, Azetylcholin-, Glutamat- und Gamma-Aminobuttersäure-Transmittersystemen, gelten die Monoamine Noradrenalin und Serotonin derzeit für die Pharmakologie antidepressiver Medikamente als wichtigste Neurotransmitter [Nickel 2002]. Noradrenalin, Serotonin und Dopamin regulieren

unterschiedliche und in Wechselbeziehung stehende Funktionen, die eine Modulation der Stimmung, Emotion, Kognition und körperlicher Symptome ergeben [Phillips et al. 2003]. Dysregulationen im Gehirn sind mit Depression assoziiert.

Bei Patienten mit Depressionen finden sich neuroendokrinologische Auffälligkeiten. Besonders wichtig sind Fehlregulationen im Stresshormonsystem zwischen zentralen Strukturen (präfrontaler Kortex, Amygdala, Hippocampus), Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (engl. HPA, hypothalamic-pituitary-adrenocortical-axis) [Nickel 2002].

Durch Einwirken eines Stressors wird in Neuronen des Hypothalamus das Kortikoliberin (CRH) synthetisiert und freigegeben. Daraus folgend kommt es zur Freisetzung von Kortikotropin (ACTH) aus kortikotropen Hypophysenzellen, welches die Nebennierenrinde anregt, das Stresshormon Kortisol auszuschütten [Golenhofen 2000]. Eine Überaktivierung der Stresshormonachse und Störungen der Rückkopplungsmechanismen scheinen mit depressiven Störungen assoziiert zu sein [Holsboer et al. 1987, Heuser et al. 1994]. Unter der Behandlung mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin, kam es nach einer Woche zur deutlichen Reduktion der zuvor pathologisch erhöhten Kortisolwerte im kombinierten Dexamethason-Kortikoliberin-Stimulationstest (Dex-CRH-Stimulationstest) bei depressiven Patienten und einer nachfolgenden klinischen Verbesserung der Symptomatik [Heuser et al. 1996].

Es gibt mehrere Hinweise, dass die Hyperaktivität des HPA-Systems bei depressiven Patienten, durch eine vermehrte Freisetzung von CRH, Vasopressin sowie verminderte Empfindlichkeit der Kortikosteroid-Rezeptoren bedingt ist [Holsboer 2000].

Neben den angesprochenen Veränderungen im Neurotransmitter- und Stresshormonsystem, konnten funktionelle neurophysiologische und strukturelle neuroanatomische Korrelate in bildgebenden Verfahren bei Depression gefunden werden [Drevets 2000].

In Zwillingsstudien konnte eine familiäre Häufung depressiver Erkrankungen nachgewiesen werden [z.B. Kendler et al. 1992, 1999].

Neben einer genetischen Disposition könnten frühe traumatische Lebenserfahrungen wie frühkindliche Deprivation, Vernachlässigung oder Missbrauch sowie Virusinfekte,

langfristige neurobiologische Veränderungen bewirken und persönlichkeitsbildend sein, z.B. zu einer erhöhten allgemeinen Stressreagibilität beitragen und an der Entstehung von Life-Events Anteil haben [Aldenhoff 1997, Nemeroff 1998]. Daraus resultiert eine gesteigerte Empfindlichkeit für spätere depressionsauslösende Faktoren wie z.B. Konfliktsituationen, Rollenwechsel und Vereinsamung, aber auch Operationen oder andere Erkrankungen.

Zusammenfassend wird die Depression durch ein Zusammenwirken von genetischen, neurobiologischen und psychosozialen Faktoren ausgelöst und aufrechterhalten.

## 1.3 Diagnostik und Verlauf der Depression

Psychisch erkrankte Menschen suchen in aller Regel als erste Anlaufstelle ihren Hausarzt auf [Linden et al. 1996]. Bei etwa 40% bestehen häufig komplexe Komorbiditätsmuster mit weiteren psychiatrischen Störungen, die sich hinsichtlich Krankheitsschwere und Prognose ungünstig auswirken [Kessler et al. 2005].

In Deutschland leiden circa 12% der Patienten in der Primärversorgung an einer depressiven Störung, bei etwa einem Viertel dieser Patienten wird jedoch keine entsprechende psychiatrische Diagnose gestellt [Wittchen und Pittrow 2002].

### 1.3.1 Symptomatik und diagnostische Kriterien der Depression

Die Diagnose affektiver Störungen erfolgt heute anhand der beiden aktuell gültigen Klassifikationssysteme ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision) [Dilling et al. 2000] und DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Auflage) [Sass et al. 1996]. Beide Klassifikationssysteme basieren auf einer genauen Beschreibung der diagnostischen Kategorien im Sinne einer operationalen Diagnostik.

Einen Vergleich der Klassifikation depressiver Störungen in ICD-10 und DSM-IV, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gestellt wurden, zeigt Tabelle 1.

<b>DSM-IV</b>	<b>ICD-10</b>
Major Depression, einzelne Episode, leicht	leichte depressive Episode (F32.0)
Major Depression, einzelne Episode, mittelschwer	mittelgradige depressive Episode (F32.1)
Major Depression, einzelne Episode, schwer, ohne psychotische Merkmale	schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2)
Major Depression, rezidivierend, leicht	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode (F33.0)
Major Depression, rezidivierend, mittelschwer	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelschwere Episode (F33.1)
Major Depression, rezidivierend, schwer, ohne psychotische Merkmale	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (F33.2)

Tabelle 1: Vergleich der Klassifikation depressiver Störungen in ICD- 10 und DSM- IV, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gestellt wurden.

Die Symptomatik und diagnostischen Kriterien der Depression (Major Depression) werden im Folgenden in Anlehnung an das DSM-IV dargestellt.

Zur Diagnose einer einzelnen Episode einer Major Depression müssen mindestens zwei Wochen eines der zwei Hauptsymptome

- depressive Verstimmung und/oder
- Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie)

sowie vier der folgenden Kriterien

- Veränderungen von Appetit oder Gewicht
- Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
- Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
- vermindertes Energieniveau oder Müdigkeit
- Wertlosigkeits- oder Schuldgefühle

- Denkhemmung, verminderte Konzentration oder Entscheidungsschwierigkeiten
- Gedanken an den Tod, Suizidideen oder Suizidversuch

erfüllt sein und zu einer deutlichen Beeinträchtigung führen. Zusätzlich dürfen die Symptome nicht durch eine Schizoaffective Störung besser erklärt werden und nicht eine Störung aus dem schizophrenen Formenkreis überlagern. In der Anamnese dürfen keine manischen, hypomanischen oder gemischten Episoden zu eruieren sein.

Eine rezidivierende Major Depression wird dann diagnostiziert, wenn zwei oder mehr Episoden einer Major Depression auftreten. Zwischen den getrennten Episoden muss ein mindestens zweimonatiges Intervall liegen.

Je nach dem wie viele Symptome vorliegen, wird der Schweregrad (leicht, mittel, schwer) ermittelt. Weiterhin wird mit oder ohne psychotische Symptome (z.B. Wahn) unterschieden.

Zusätzlich möglich ist die Einteilung der Major Depression in eine Episode mit katatonen Merkmalen (z.B. Katalapsie, Negativismus, gesteigerte motorische Aktivität), melancholischen Merkmalen (z.B. fehlende Aufhellbarkeit auf normalerweise angenehme Außenreize, Morgentief, übermäßige Schuldgefühle), atypischen Merkmalen (z.B. affektive Reagibilität, gesteigerter Appetit, Hypersomnie, Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisungen) und postpartalem Beginn (Beginn innerhalb von vier Wochen nach Entbindung).

### 1.3.2 Verlauf

Depressive Störungen weisen hinsichtlich ihrer Verläufe eine große Variabilität auf. Neben dem Auftreten einer einzelnen Episode, erleben die Mehrzahl der Patienten (>50%) im Laufe Ihres Lebens eine weitere depressive Episode (rezidivierende Depression) [Kupfer 1991]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Episoden erhöht sich mit der Anzahl abgelaufener Episoden (70% nach zwei Episoden, 90% nach drei Episoden). Bei 5% bis 10% der Patienten muss nach dem Auftreten einer einzelnen Episode einer Major Depression mit der Manifestation einer manischen Episode im Langzeitverlauf gerechnet werden, d.h. sie entwickeln einen bipolaren Verlauf [Sass et al. 1996].

Die Episode einer unbehandelten Major Depression dauert durchschnittlich sechs bis acht Monate. Die Entwicklung wirksamer Behandlungsmaßnahmen führte zur Phasenverkürzung für viele Betroffene, so dass epidemiologischen Studien zufolge in 50% der Fälle die Symptomatik innerhalb von zwei Monaten und in 75 % der Fälle nach vier Monaten remittieren.

Bei einem Drittel der Erkrankten gilt, dass die Episode komplett ausheilt mit anschließender Symptomfreiheit. Bei einem weiteren Drittel der Fälle tritt lediglich partielle Besserung ein und es bleibt ein Residualsyndrom bestehen. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen kommt es im Laufe ihres Lebens zu einer weiteren depressiven Episode [Berger, van Calker 2004].

Eine unvollständige Remission erhöht die Wahrscheinlichkeit für Rückfälle und weitere Episoden und ist somit prognostisch von Bedeutung [Paykel et al. 1995, Judd et al. 2000, Fava et al. 2002].

In einer Untersuchung von Kennedy et al. [2003] erlitten 17% eine chronische Depression über mindestens zwei Jahre. Unter chronische Depression werden eine depressive Episode, die länger als zwei Jahre besteht und eine Episode einer Major Depression auf dem Boden einer Dysthymie (Dysthymie = schwächere Symptomatik als bei der Major Depression, über mindestens zwei Jahre), auch „Double Depression“ bezeichnet, zusammengefasst [Rush et al. 1998].

Bestehende medizinische Krankheitsfaktoren und somatische Begleiterkrankungen sind Risikofaktoren für länger dauernde depressive Episoden [Yates et al. 2004].

Das Risiko einer ungünstigen Prognose erhöht sich ebenfalls bei einem frühen Krankheitsbeginn, einer familiären genetischen Belastung, chronischen zwischenmenschlichen Belastungen und bei Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen [Berger, van Calker 2004].

Der Suizid ist die schwerwiegendste Komplikation der Depression. Ungefähr 50% der Patienten begehen einen oder mehr Suizidversuche in ihrem Leben [Bauer et al. 2005]. Nach Lejoyeux et al. [1994] wurden in einer Metaanalyse zufolge 64% aller Suizide durch Depressionen verursacht. Damit ist die Depression Hauptursache von Suiziden.

### 1.3.3 Differentialdiagnose

Einen Überblick über Differentialdiagnosen der (Major) Depression wird im folgendem in Anlehnung an das DSM-IV [Sass et al. 1996] gegeben.

Manische, hypomanische und gemischte Episoden in der Anamnese schließen die Diagnose einer Major Depression aus. Bei Vorliegen einer manischen oder gemischten Episode besteht eine Bipolar I Störung, bei einer hypomanen Episode handelt es sich um eine Bipolar II Störung. Eine Dichotomie zwischen unipolar und bipolar affektiver Störung wird heute allerdings kritisch gesehen [Cassano et al. 2004].

Die Diagnose Affektive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors wird dann gestellt, wenn die Affektstörung (z.B. Depression) als direkte Folge eines bestimmten medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Hypothyreose) besteht. Wenn eine bestimmte Substanz (z.B. Kokain) für die Affektive Störung ursächlich ist, dann handelt es sich um eine Substanzinduzierte Affektive Störung.

Eine Dysthymie unterscheidet sich von der Major Depression hinsichtlich der Dauer (mindestens zwei Jahre), Schweregrad (gleiche Symptomkriterien, aber leichtere Ausprägung oder geringere Anzahl der Symptome) und Chronizität.

Wenn im Rahmen einer Depression psychotische Symptome, z.B. Wahnphänomene (Major Depression, mit psychotischen Symptomen) auftreten, muss sie von einer Schizoaffectiven Störung unterschieden werden. Hierbei bestehen allerdings Wahnphänomene oder Halluzinationen mindestens zwei Wochen ohne gleichzeitige deutliche affektive Symptome.

Depressive Syndrome können auch in Form sekundärer Depressionen auftreten und deshalb sind Ess-, Anpassungs-, somatoforme- und schizophrene Störungen differenzialdiagnostisch abzugrenzen. Die schwierigste Differentialdiagnose besteht gegenüber Angststörungen, so dass im DSM-IV auch die Diagnose einer gemischten Angst-/ Depressionserkrankung möglich ist. Ein Drittel der Patienten mit Panikstörungen und/oder Agoraphobie entwickeln das Vollbild einer Major Depression [Berger, van Calker 2004].

Differentialdiagnostische Überlegungen zur Depression mit somatischen Symptomen werden im nächsten Kapitel behandelt.

## 1.4 Therapie der Depression

Ausgehend von den Entdeckungen der antidepressiven Wirksamkeit des Trizyklikums Imipramin durch den Schweizer Psychiater Roland Kuhn [Kuhn 1957] und des Monoaminoxidasehemmers Iproniazid [Loomer 1957] im Jahre 1957, begann eine neue Ära in der Behandlung der Depression.

Trotz enormer Fortschritte über die Jahrzehnte existieren in der Depressionsbehandlung zahlreiche Probleme.

Weniger als ein Drittel der Patienten mit Depression erhalten eine angemessene Therapie, bezüglich der medikamentösen Behandlung, mit adäquater Dosis, in ausreichender Dauer und eventuell nötiger Augmentation [Young et al. 2001, Montano 1994].

Pharmakologische und psychotherapeutische Behandlungen besitzen bei 20% bis 40% der Patienten keine ausreichende Effektivität, so dass persistierende depressive Symptome bestehen [Keitner et al. 2006]. Ein unvollständiges Ansprechen auf die antidepressive Therapie bzw. subsyndromale Störungen sind mit einem chronischen Verlauf und einer erhöhten Rezidivrate assoziiert [Judd et al. 2000, Paykel 1995] und darüber hinaus sinkt die Responsewahrscheinlichkeit mit der Zahl erfolgter Therapieversuche [Rush et al. 2003].

### 1.4.1 Antidepressive Pharmakotherapie mit Antidepressiva

Antidepressiva sind eine heterogene Gruppe von Pharmaka mit einem stimmungsaufhellenden und/oder antriebsverbessernden Therapieeffekt. Sie werden nach ihrer chemischen Struktur (z.B. Trizyklika) und nach dem primären Angriffspunkt im ZNS (z.B. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) eingeteilt [Benkert und Hippus 2009]. Alle Antidepressiva führen entweder an den noradrenergen bzw. serotonergen zentralen Synapsen oder an beiden Strukturen zu einer Erhöhung des jeweiligen Neurotransmitters Noradrenalin bzw. Serotonin im synaptischen Spalt [Westenberg 1999].

Bei der Behandlung mit Antidepressiva ist eine Latenzzeit bis zum Beginn der antidepressiven Wirksamkeit von mindestens zwei Wochen zu berücksichtigen

[Nierenberg et al. 2000, Blier 2001], verbunden mit dem Risiko eines vorzeitigen Therapieabbruchs und Suizidanfälligkeit [Stahl et al. 2001].

Grundsätzlich erfolgt die Verordnung eines Antidepressivums im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans, der zusätzlich psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen umfasst mit Vermittlung eines Krankheits- und Therapiekonzeptes [Benkert und Hippus 2009].

Dieses Vorgehen wirkt sich zusätzlich positiv auf die Einhaltung der ärztlichen Empfehlungen (Compliance der Patienten) aus und letztlich auf den Therapieerfolg [Lin et al. 1995]. In der Studie von Lin et al. [1995] beendeten etwa 28% der Patienten ihre antidepressive Medikation während des ersten Therapiemonats.

Die Behandlung der unipolaren Depression unterteilt sich in die Akuttherapie (möglichst Erreichen einer Remission), Erhaltungstherapie (Fortführung der Behandlung nach Remission zur Verhinderung eines Rückfalls für ca. 3 bis 6 Monate) und Rezidivprophylaxe (Vermeidung einer neuen Episode über Jahre oder lebenslang) [Hirschfeld 2000a].

Ungefähr 30% der depressiven Patienten sprechen nicht auf einen ersten Therapieversuch mit einem Antidepressivum an [Sackeim 2001].

Bei fehlendem Therapieerfolg mit wenigstens zwei Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkungsspektren, in ausreichender Dauer (4 bis 6 Wochen) und Dosierung, liegt eine Therapieresistenz vor [Benkert und Hippus 2009].

Mögliche Strategien bei Therapieresistenz sind die Kombination zweier Antidepressiva unterschiedlicher Wirkprofile, Kombination eines Antidepressivums mit Lithium (Lithiumaugmentation) oder einem atypischen Antipsychotikum, mit Schilddrüsenhormonen, Psychostimulanzien oder Antikonvulsiva [Schmauss und Messer 2007].

#### 1.4.1.1 Trizyklische und Tetrazyklische Antidepressiva

Nach Entdeckung der antidepressiven Eigenschaften des Trizyklikums Imipramin [Kuhn 1957], wurden eine Reihe weiterer trizyklischer Antidepressiva entwickelt. Allen gemeinsam sind eine mehr oder weniger ausgeprägte Hemmung der Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme sowie Nebenwirkungen durch Bindung an anderen Rezeptoren (z.B. anticholinerge und antihistaminerge Eigenschaften) [Hirschfeld 2000b].

Zu den typischen Vertretern dieser Gruppe neben Imipramin gehören z.B. Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin und die sekundären Amine Nortriptylin und Desipramin sowie Maprotilin, einem tetrazyklischen Antidepressivum. In zahlreichen gut kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit bei Depression, vor allem bei schweren Erkrankungen nachgewiesen [Breyer-Pfaff et al. 2005].

#### 1.4.1.2 Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Bemühungen die Nebenwirkungen zu reduzieren, führten zur Entwicklung der Selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) [Hirschfeld 2000a]. Dazu gehören Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Paroxetin, Fluoxetin und Fluvoxamin. Alle SSRI haben gegenüber trizyklischen Antidepressiva eine bessere allgemeine Verträglichkeit, besonders in Bezug auf anticholinerge und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Sedierung, Gewichtszunahme und Toxizität.

Auf der anderen Seite kommen Angst, Unruhe, Schlafstörungen und Nebenwirkungen im Bereich des sexuellen Erlebens und Verhaltens bei beiden Geschlechtern häufig vor [Breyer-Pfaff et al. 2005].

#### 1.4.1.3 Selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI)

Der Selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) Reboxetin steht als Alternative zu den SSRI zur Verfügung. Als häufige Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Unruhe, Obstipation und Mundtrockenheit beschrieben [Scates und Doraiswamy 2000].

#### 1.4.1.4 Monoaminoxidasehemmer (MAOH)

Fast zeitgleich mit den Trizyklika kamen Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAOH) als Antidepressiva in den Handel. Heute noch in Europa eingesetzte Wirkstoffe sind der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin, als Reservesubstanz und der weiterentwickelte reversible selektive MAO-A-Hemmer Moclobemid [Bauer et al. 2005].

#### 1.4.1.5 Antidepressiva mit dualem Wirkansatz (SSNRI, NaSSA und NDRI)

Zu den neueren Antidepressiva mit gut belegter Wirksamkeit gehören die Selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SSNRI), mit den Vertretern Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin und dem  $\alpha$ 2-Antagonisten Mirtazapin, mit

indirekter Verstärkung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission (NaSSA).

Während Venlafaxin erst in höheren Dosen (>150 mg/d) neben einem serotonergen, auch einen noradrenergen Wirkansatz entwickelt, verfügt Duloxetin über eine größere und ausgeglichene duale (Serotonin und Noradrenalin) Wiederaufnahmehemmung [Bymaster et al. 2001].

Darüber hinaus existiert der selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion (NDRI) mit gut belegter antidepressiver Wirksamkeit, die mit der von SSRIs und anderen Antidepressiva vergleichbar ist [Fava et al. 2005].

#### 1.4.1.6 Neue medikamentöse Ansätze

Der Wirkstoff Agomelatin erwies sich in klinischen Studien bei Depression wirksam [Kennedy und Emsley 2006, Olie und Kasper 2007]. Kombinierte melatonerge und 5-HT<sub>2c</sub>-antagonistische Eigenschaften könnten zu dessen antidepressiver Wirkung beitragen [Millan et al. 2003].

Angesichts einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Depression und der angenommenen vermehrten Sekretion von Kortikoliberin (CRH) [Holsboer 2000] sowie der Bedeutung des Neuropeptids Substanz P für die Reaktion auf Stress, werden zum einen CRH-Rezeptor-Antagonisten und zum anderen Antagonisten am Substanz-P-Rezeptor als Antidepressiva geprüft [Breyer-Pfaff et al. 2005]. Zarate et al. [2006] prüfte erstmalig in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie den NMDA-Antagonisten Ketaminhydrochlorid bei therapieresistenter Depression, wobei 71% der Probanden in der Verumgruppe innerhalb von 2 Stunden nach Injektion eine Response erreichten.

#### 1.4.2 Psychotherapie der Depression

Zu den am häufigsten angewandten depressionsspezifischen psychotherapeutischen Maßnahmen gehören die Interpersonale Psychotherapie (IPT) [Klerman et al. 1984] und die Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) [Beck et al. 1979].

Die Interpersonale Psychotherapie (IPT) besitzt ihre Wurzeln in der psychodynamischen Therapie und geht auf H.S. Sullivan (1892 - 1949) zurück, der den Ursprung seelischer Leiden in einer gestörten zwischenmenschlichen Beziehung in der Kindheit sah [Davison und Neale 1998]. Klerman und Mitarbeiter [1984] modifizierten dieses Konzept zur IPT, einer Kurztherapie (12 bis 20 Sitzungen) mit dem Fokus auf zwischenmenschliche Probleme und deren Verbindung mit der Symptomatik, „im Hier und Jetzt“ auf kognitiver Ebene.

Bei der Kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) bilden verstärkungstheoretische und kognitionspsychologische Hypothesen den Hintergrund. Ziel ist es, kognitive Fehleinstellungen aufzuspüren, die automatisierten Gedanken und Aussagen in differenzierte zu überführen und Alternativen zu eröffnen [Beck et al. 1979]. Weitere Schwerpunkte sind die Überwindung der Inaktivität, Verbesserung des Sozial-, Kommunikations- und Interaktionsverhaltens und der Aufbau eines Bewältigungs- und Problemlöserepertoires [Hautzinger 2003].

In mehreren Studien wurde die Effektivität depressionsspezifischer Psychotherapien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht.

DeRubeis und Mitarbeiter [1999] fanden bei ambulanten depressiven Patienten eine gleich gute Wirksamkeit von Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) und antidepressiver Medikation.

Ein Effektivitätsvergleich zwischen CBT und einer Kontrollgruppe (Warteliste) bei älteren Patienten mit Depression und begleitender Pharmakotherapie, zeigte eine Überlegenheit der CBT unbeeinflusst von der parallelen antidepressiven medikamentösen Therapie [Hautzinger und Welz 2004].

In der Untersuchung von Elkin et al. [1989] wurden CBT, IPT, Standardtherapie (Imipraminhydrochlorid und klinisches Management) und Placebo (Placebomedikament und klinisches Management) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei ambulanten Patienten mit Major Depression nach 16 Wochen Behandlung miteinander verglichen. Statistisch signifikante Ergebnisse konnten nur bei Patienten mit schwererer Depression beobachtet werden. Eine geringe Evidenz wurde für die IPT gefunden, eine deutliche Überlegenheit zeigte die Standardtherapie.

Bei der Folgeuntersuchung (6,12 und 18 Monate später) ergaben sich zwischen den vier Therapiestrategien keine signifikanten Unterschiede, bezüglich der Anzahl derer mit

Genesung (acht Wochen mit minimalen oder keinen Symptomen nach Therapieende) und ohne Rückfall [Shea et al. 1992].

Die Kombination von Psychotherapie mit antidepressiver Pharmakotherapie erweist sich bei schwerer Depression als effektive Behandlungsmöglichkeit.

Thase et al. [1997] fanden in ihrer Metaanalyse, dass die Kombination von Psychotherapie mit antidepressiver Medikation, einer alleinigen Psychotherapie (CBT oder IPT) bei Patienten mit schwerer rezidivierender Major Depression überlegen ist.

Bei der Reduktion von depressiven Residualsymptomen und zur Rückfallprophylaxe können depressionsorientierte Psychotherapien beitragen. Für die CBT lieferten Fava et al. [1994, 1996] und Paykel et al. [1999] entsprechende Ergebnisse bei Patienten mit Major Depression.

Einen positiven Effekt hinsichtlich der Verhinderung eines Rückfalls durch fortgesetzter IPT fanden Frank et al. [1990] in Abhängigkeit von der Genauigkeit der interpersonellen Intervention [Frank et al. 1991].

Eine weitere Möglichkeit liegt im sequentiellen therapeutischen Vorgehen. Frank et al. [2000] behandelten erfolgreich Frauen mit rezidivierender Depression initial mit IPT und erst bei Nichteintreten einer Remission, wurde zusätzlich eine antidepressive Pharmakotherapie begonnen.

Weitere depressionsspezifische Psychotherapien sind die Problemlöse-Therapie [Nezu und Perri 1989] und CBASP (Cognitive-behavioural analysis system of psychotherapy) [McCullough Jr. 2003], die zur Behandlung chronischer Depression entwickelt wurde.

### 1.4.3 Elektrokrampftherapie (EKT)

Die Elektrokrampftherapie (auch Elektrokonvulsionstherapie, EKT) wurde von den Italienern Cerletti und Bini 1938 eingeführt [Endler 1988]. Das Verfahren beruht heute im Wesentlichen darauf, dass in Kurznarkose und unter Muskelrelaxation durch eine kurze elektrische Reizung des Gehirns ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst wird.

Eine umfassende Erklärung der Wirkungsmechanismen ist gegenwärtig noch nicht möglich. Nach bisherigem Kenntnisstand ist die Wirkung der EKT auf neurochemische

Veränderungen verschiedener Neurotransmittersysteme zurückzuführen, begleitet von Veränderungen verschiedener Rezeptoren der Neurotransmitter [Rosen et al. 2003].

Zu den Indikationen bei Affektiven Erkrankungen gehören die wahnhaftige Depression, Depression mit Stupor oder Suizidalität, therapieresistente Depression und die schizoaffektive Psychose mit schwerem depressivem Syndrom [Sauer und Lauter 1987]. Für die EKT existieren zahlreiche Wirksamkeitsnachweise [Sauer und Lauter 1987, Fink 2000, Pagnin et al. 2004]. Das Verfahren wird vor allem eingesetzt, wenn eine Pharmakotherapie keinen Erfolg gebracht hat, das heißt die Kriterien für eine Therapieresistenz erfüllt werden.

Das Ansprechen auf eine EKT beträgt je nach untersuchten Patientenkollektiv zwischen 50% und 90% [Prudic et al. 1996, Sackeim et al. 2000].

Nach erfolgreicher Behandlung wird eine Erhaltungstherapie notwendig, die in erster Linie mit Antidepressiva durchgeführt wird. Bei unzureichender medikamentöser Stabilisierung sind fortgesetzte und erhaltende EKT-Behandlungen möglich.

Die Gefahren von lebensbedrohlichen Komplikationen ergeben sich aus dem Anästhesierisiko und kognitive-amnestische Nebenwirkungen sind meist passager und können durch eine unilaterale Stimulation der nicht dominanten Hemisphäre verringert werden [Sartorius und Henn 2005].

#### 1.4.4 Schlafentzug

Beim kompletten Schlafentzug bleiben die Patienten die gesamte Nacht, beim partiellen Schlafentzug ab ca. 1.30 Uhr wach. Über die Hälfte der Patienten mit Depression sprechen auf die Behandlung mit Stimmungsverbesserung am Folgetag an. Allerdings erleben über 80% der Patienten nach der nächsten durchschlafenden Nacht einen Rückfall [Wu und Bunney 1990, Wirz-Justice et al. 2005].

Zur Erhaltung des Schlafentzugeseffektes kann eine Schlafphasenvorverlagerung sinnvoll sein. Hierbei wird versucht, den gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus im Anschluss an einen kompletten Schlafentzug durch stundenweise Vorverlagerung der Schlafphase im Verlauf von einer Woche wieder zu normalisieren [Benkert und Hippus 2009].

#### 1.4.5 Lichttherapie

Als weiteres Vorgehen hat sich die Lichttherapie vor allem bei der saisonal abhängigen Depression als nützlich gezeigt. Die unter jahreszeitlich abhängigen (meist im Winter) depressiven Episoden leidenden Patienten, werden einer artifiziellen weißen Lichtquelle mit mindestens 2500 Lux morgens ausgesetzt [Partonen und Lonqvist 1998].

#### 1.4.6 andere somatische Behandlungsformen

Neuere somatische, nicht pharmakologische Behandlungsformen besitzen bei schwersten und therapieresistenten Depressionen Bedeutung. Dazu gehören die transkranielle Magnetstimulation (TMS), Vagusnervstimulation (VNS) sowie die moderne Psychochirurgie und Tiefenhirnstimulation (DBS) [Juckel et al. 2009]. Allen gemeinsam ist eine möglichst gezielte selektive Intervention in gestörten Hirnkreisläufen, die vermutlich der Pathophysiologie einer Major Depression zugrunde liegen [George et al. 2002].

## 2. Depression und somatische Symptome

### 2.1 Häufigkeit und Bedeutung

Die Depression ist eine Erkrankung mit zahlreichen psychischen und körperlichen Symptomen. Klassifikationssysteme psychischer Erkrankungen wie das Diagnostische Statistische Manual Psychischer Störungen, legen ein größeres Gewicht auf die psychischen Symptome (z.B. gedrückte Stimmung, Schuldgefühle, Interessenverlust, Suizidgedanken, Gefühl von Wertlosigkeit, verminderte Denk- und Entscheidungsfähigkeit) der Depression. Obwohl einige der körperlichen Symptome, wie Erschöpfung, Schlafstörungen, Störungen der Psychomotorik, Libidoverlust und Veränderungen des Appetits und Gewichts in den Klassifikationssystemen aufgeführt werden, sind sie doch in der gegenwärtigen Nosologie unterrepräsentiert [Fava 2002].

Neben den genannten körperlichen Symptomen, die in den Klassifikationssystemen aufgelistet sind, kommen eine Reihe weiterer Symptome im Rahmen depressiver Erkrankungen vor. Besonders häufig treten Schmerzsymptome auf, wie Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenverspannungen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und diffuser Schmerz. Des Weiteren sind Beklemmungen in der Brust, Kopfdruck, Krämpfe, Schwindel, Taubheit, Abdominalbeschwerden und bleierne Schwere in den Extremitäten verbreitet. Vegetative Symptome wie Herzklopfen, vermehrtes Schwitzen, Diarrhoe, Obstipation und Meteorismus werden von depressiven Patienten vielfach beklagt [Posse und Hallstrom 1998, Simon et al. 1999, Corruble und Guelfi 2000, Aragones et al. 2006, Haug et al. 2004, Barkow et al. 2004, Ohayon und Schatzberg 2003].

Körperliche Symptome sind bei einem wesentlichen Teil der Patienten mit Depression die Hauptbeschwerden.

In einer internationalen Studie mit 1146 Patienten mit der Diagnose einer Major-Depression, berichteten 69% von körperlichen Symptomen als Grund für den Arztbesuch [Simon et al. 1999].

In einer anderen Untersuchung an Patienten mit unerklärlichen körperlichen Beschwerden zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit an einer affektiven Erkrankung zu leiden, mit der Anzahl unerklärter körperlicher Symptome anstieg [Kroenke et al. 1994].

Eine deutliche Assoziation zwischen Depression und körperlichen Symptomen, konnte ebenfalls in mehreren anderen Studien nachgewiesen werden [Haug et al. 2004, Aragones et al. 2005, Arnow et al. 2006, Demyttenaere et al. 2006, Ohayon und Schatzberg 2003, Waza et al. 1999, Magni et al. 1994, Barkow et al. 2004].

Die Erkennung depressiver Erkrankungen ist erschwert bei Patienten die körperliche Beschwerden zeigen [Kirmayer et al. 1993, Greden 2003].

Posse und Hallstrom [1998] identifizierten mehrere Fälle von maskierter Depression in der hausärztlichen Versorgung. Die höchste Anzahl depressiver Patienten befand sich unter denen mit „Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems“.

Auch Aragones et al. [2005] bestätigten, dass Patienten mit somatisierter Depression weniger erkannt und behandelt werden.

In der hausärztlichen Praxis werden körperliche Beschwerden häufig nicht psychischen Erkrankungen zugeordnet [Marple et al. 1997] und hinweisgebende psychische Beschwerden werden häufig nicht erfragt [Kirmayer und Young 1998, Simon et al. 1999].

Darüber hinaus werden Patienten mit Depression und chronischen Schmerzen weniger zum Fachspezialisten für psychische Erkrankungen überwiesen [Bao et al. 2003].

Die in der klinischen Praxis und Forschung eingesetzten psychiatrischen Ratingskalen, für die Beurteilung des Schweregrads der Depression, legen einen größeren Fokus auf psychische Symptome [Fava 2002].

Zum Beispiel enthält die Montgomery-Asberg-Depressionsskala nur drei Items mit körperlichen Symptomen (verminderter Appetit, Schlaflosigkeit und Erschöpfung) von insgesamt zehn Items [Montgomery und Asberg 1979].

Die weitverbreitete Hamilton-Depressionsskala enthält zwar mehr körperliche Symptome, diese machen aber nur 18 Punkte von 56 Maximalpunkten aus und lediglich 2 Punkte für „schmerzhafte Symptome oder Schwere in den Gliedern“ [Hamilton 1966].

Daraus wird ersichtlich, dass der körperliche Aspekt der Depression in den entsprechenden Ratingskalen, nur geringfügig Beachtung entgegengebracht und nicht vollständig abgebildet wird [Fava 2002].

Zur Erfassung somatischer Symptome und deren Einschätzung hinsichtlich ihres Schweregrades, können zusätzlich eingesetzte Beurteilungsskalen, wie der Symptom Questionnaire [Kellner 1987] und die in vorliegender Arbeit verwendeten Hopkins Symptom Checklist (SCL- 90R) [Derogatis 1986] hilfreich sein.

Unter der Vielzahl körperlicher Symptome bei Depression kommt den Schmerzsymptomen eine besondere Bedeutung zu.

Körperliche Beschwerden wie Schmerzen beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit von depressiven Patienten zusätzlich stark. Das zeigte sich an einer verminderten Arbeitsfähigkeit (9,4 Work-loss-days) im Vergleich zu Patienten mit Depression ohne Schmerzen (4,5 Work-loss-days) sowie einer verzögerten Bereitschaft, Hilfe zu suchen [Demyttenaere et al. 2006].

Depression und Schmerzsymptome treten häufig gemeinsam auf [Bair et al. 2004, Kroenke et al. 1994].

Ohayon und Schatzberg [2003] fanden bei Patienten mit Major Depression ein 4-fach größeres Risiko, chronische Schmerzen zu erleiden.

Patienten mit Major Depression und einem chronischen Schmerzsyndrom zeigten eine längere Episodendauer als Patienten ohne Schmerzen und hatten eher depressive Episoden in der Vergangenheit und berichteten von stärkeren Beschwerden wie Erschöpfung und Schlaflosigkeit [Ohayon 2004].

Bair et al. [2004] fanden ähnliche Ergebnisse, demnach sind schwerere Depression und geringere Lebensqualität bei depressiven Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen verbreiteter.

Schmerzen scheinen darüber hinaus ein Marker für eine schwer zu behandelnde Depression zu sein.

Nach einer Studie an 230 Patienten mit rezidivierender depressiver Störung, waren Schmerzsymptome (Kopfschmerz und Muskelschmerzen) Prädiktoren für eine längere Zeit bis zur Remission unter der Behandlung mit Imipramin und Interpersoneller Psychotherapie [Karp et al. 2005].

Allerdings komplizieren nicht nur Schmerzsymptome die Depression, längere Episoden und mehr Rezidive fanden sich auch bei anderweitig somatisierten Depressionen [Lipowski 1990].

Residualsymptome sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Bei unvollständiger Remission in der Akutphase, drohen frühzeitig Rezidive, Therapieresistenz und eine Chronifizierung der Depression [Keller und Boland 1998]. Durchschnittlich ist ein Rückfall bei Patienten, die Residualsymptome aufweisen, dreimal so wahrscheinlich wie bei Patienten, die sich am Ende der Therapie in Remission befinden [Paykel et al. 1995].

Nach Judd et al. [2000] traten Rückfälle schneller auf, mit kürzeren gesunden Intervallen, verglichen zu Patienten ohne Residualsymptome.

Wie eine 10-Jahres-Follow-up-Studie zeigt, handelt es sich bei der prognostisch ungünstigen Residualsymptomatik von Patienten mit Depression in den allermeisten Fällen (94%) um körperliche Symptome [Paykel et al. 1995].

Auch Denninger et al. [2002] fanden körperliche Residualsymptome signifikant häufiger bei nicht remittierten als bei remittierten Patienten mit Depression.

In Anbetracht der Häufigkeit körperlicher Symptome, der Vernachlässigung solcher Symptome in Diagnostik und Therapieverlauf und deren negative prognostische Auswirkungen, wird die Bedeutung körperlicher Symptome im Rahmen der Depression offensichtlich.

## 2.2 Differenzialdiagnose und Komorbidität bei somatischen und depressiven Symptomen

Die Vielzahl psychischer und körperlicher Beschwerden, die Patienten präsentieren, können diagnostisch zur besonderen Herausforderung werden. Über den Ausschluss organischer Ursachen für körperliche Symptome, sind depressive Symptome oder eine mögliche Komorbidität von Depression bei nichtpsychiatrischen und psychiatrischen Erkrankungen zu beachten. Von Korff und Simon [1996] postulieren eine enge Beziehung zwischen psychischen Störungen wie Depression und Angsterkrankungen und körperlichen Beschwerden wie z.B. Schmerzen. Depression und Angst bringen eine hohe Anfälligkeit für körperliche Symptome mit sich und verstärken deren Wahrnehmung. Umgekehrt können körperliche Symptome Ängste und Stimmungsveränderungen auslösen.

## 2.2.1 Depression und depressive Symptome bei nichtpsychiatrischen Erkrankungen

In mehreren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass körperliche Beschwerden einer Depression vorausgehen [Patten 2001, Fishbain et al. 1997, Geerlings et al. 2000, Kroenke et al. 1994] oder eine ursächliche Bedeutung besitzen können [Hurwitz und Morgenstern 1999].

Einer Studie an 242 Patienten mit rheumatoider Arthritis zufolge, lösten vorhandene Schmerzen Schlafstörungen aus und beides unabhängig von einander erhöhte das Depressionsrisiko [Nicassio und Wallston 1992].

Eine Depression verstärkt sowohl organisch begründete als auch nicht organisch erklärbare körperliche Symptome [Demytteneare et al. 2006].

Eine besondere Herausforderung stellen ältere Patienten mit Depression, körperlichen Symptomen und Multimorbidität dar. Häufig lassen sich allerdings körperliche Symptome nicht ausreichend organisch erklären [Sheehan und Banerjee 1999] und können in Zusammenhang mit einer Depression stehen [Drayer et al. 2005].

Zur Verdeutlichung der Komorbidität werden im Folgenden einige Beispiele genannt.

### 2.2.1.1 Depression und Kopfschmerzen

Kopfschmerzen sind die mit am häufigsten beklagten Beschwerden, für die in vielen Fällen keine organische Ursache gefunden wird [Kroenke und Mangelsdorff 1989].

Kopfschmerzen können hinweisend auf das Vorliegen einer Depression sein und die Häufigkeit von Kopfschmerzen und Depressionsschwere sind positiv korreliert [Chung und Kraybill 1990, Mitsikostas und Thomas 1999].

Allerdings sind Kopfschmerzen nicht nur als ein Symptom der Depression aufzufassen, sondern insbesondere in Form der Migräne, als eigenständige Begleiterkrankung, welche ebenfalls mit negativen Auswirkungen auf die depressive Symptomatik einhergeht [Hung et al. 2006]. Eine adäquate Mitbehandlung der Migräne scheint für die Depression daher von Bedeutung.

### 2.2.1.2 Depression und Fibromyalgie

Die Fibromyalgie ist eine häufige Ursache für chronische Schmerzen und tritt bei 2% bis 4% der Bevölkerung auf [Kranzler et al. 2002]. Kennzeichnend sind generalisierte Schmerzen in der Anamnese und Schmerzen an elf von achtzehn definierten Punkten (in der Gegend des Muskel-Sehnen-Ansatzes lokalisiert) [Wolfe et al. 1990]. Zwischen 20% und 40% der Patienten mit Fibromyalgie leiden gleichzeitig an einer Depression mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 70% [Hudson et al. 1985].

### 2.2.1.3 Depression und Chronisches Erschöpfungssyndrom (CES)

Das CES ist durch einen erstmalig aufgetretenen Erschöpfungszustand, der länger als 6 Monate dauert, sich durch Ruhe nicht bessert und die Lebensqualität erheblich einschränkt, gekennzeichnet.

Begleitend kommen Symptome wie Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses oder der Konzentration, Hals-, Muskel- Gelenk- und Kopfschmerzen, empfindliche Hals- und Achsellymphknoten, Schlafstörungen und Zustandsverschlechterung nach Anstrengungen vor [Fukuda et al. 1994]. Es handelt sich hierbei um eine Ausschlussdiagnose.

Die genauen Ursachen und Krankheitsmechanismen des CES sind bis heute nicht bekannt. Daher wird zunehmend angenommen, dass es sich um eine heterogene Erkrankung handelt [Fischler 1999].

Obwohl depressive Symptome beim CES prominent sein können, wird es nicht als primäre psychiatrische Erkrankung angesehen. Eine komorbid auftretende Depression entwickelt sich häufig sekundär durch den Krankheitsverlauf des CES und den damit verbundenen Konsequenzen [Stein 2005].

Als weitere häufig vorkommende Beispiele seien die Kraniomandibuläre Dysfunktion [Schmitter et al. 2005] und Patienten mit peripheren Nervenschmerzen [Meyer- Rosberg et al. 2001] genannt.

## 2.2.2 Differentialdiagnostik und Komorbidität der Depression mit körperlichen Symptomen zu anderen psychiatrischen Erkrankungen

In der Primärversorgung präsentieren viele Patienten somatische Symptome, für die keine ausreichende organische Ursache gefunden wird [Kroenke et al. 1994, Kroenke und Price 1993]. Somatische und depressive Symptome können bei einer Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen auftreten. Im besonderen Maße treten Überschneidungen zwischen depressiven, Angst- und somatoformen Störungen auf [Kellner 1990, Rush 1990]. Daher werden folgend die wichtigsten Differentialdiagnosen in Bezug auf Depression mit körperlichen Symptomen näher erläutert.

### 2.2.2.1 Angststörungen

Angststörungen zählen neben depressiven Erkrankungen zu den häufigsten psychischen Störungen [Lépine 2002]. Bei Angststörungen treten kognitive und emotionale Symptome (z.B. Derealisation, Depersonalisation, verminderte Konzentration, Gefühl von Kontrollverlust), behaviorale Symptome (z.B. Vermeidungs- und Fluchtverhalten) und somatisch-vegetative Symptome (z.B. Kopfschmerzen, Brustschmerzen, gastrointestinale Symptome, Schwindel, Hyperventilation) auf [Kapfhammer 2000a].

Mehreren Studien zufolge ist das Vorhandensein funktioneller und multipler somatischer Symptome neben der Depression auch mit Angststörungen assoziiert [Simon und Von Korff 1991, Kroenke et al. 1997, Haug et al. 2006].

Kennzeichnend ist für Angststörungen, dass sich körperliche Beschwerden wie z.B. Herzklopfen, Brustschmerzen oder –enge und weitere Zeichen psychophysiologischer Überaktivierung, eher auf Panikanfälle oder Angstsituationen beschränken [Sauer und Eich 2007].

Angststörungen besitzen nicht nur symptomatische Überschneidungen mit Depression wie z.B. Schlafstörungen, Energielosigkeit und Anspannung, sondern treten häufig komorbid auf [Axelson und Birmaher 2001, Hirschfeld 2001, Sartorius et al. 1996]. In der Replikation des National Comorbidity Survey (NCS-R) wurden bei 59,2% der an einer Major Depression erkrankten US- Bevölkerung in ihrem Leben zusätzlich eine Angststörung diagnostiziert [Kessler et al. 2003].

### 2.2.2.2 Somatoforme Störungen

Unter den somatoformen Störungen wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die sich durch körperliche Beschwerden auszeichnen, die nicht hinreichend durch einen organischen Befund erklärbar sind und nicht auf eine andere psychische Störung zurückzuführen ist [Kapfhammer 2000b] sowie zu übermäßigen Arztbesuchen führt [Kroenke et al. 1998, Fink et al. 2004].

Neben den von somatoformen Störungen ausgehenden Einschränkungen der Lebensqualität und Leidensdruck [Lieb et al. 2000], verursachen somatoform gestörte Patienten durch eine exzessive Nutzung des Gesundheitssystems und durch Arbeitsausfallzeiten hohe Kosten [Hiller und Fichter 2004].

Somatoforme Störungen zählen zu den häufig vorkommenden psychischen Erkrankungen mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 12,9% in der deutschen erwachsenen Allgemeinbevölkerung [Meyer et al. 2000].

Wittchen und Jacobi [2005] fanden eine 12-Monatsprävalenz (Median) für somatoforme Störungen von 6,3% in Europa.

Somatoforme Störungen verlaufen häufig chronisch [Lieb et al 2002] und beginnen meistens im Jugend- und jungen Erwachsenenalter [Lieb et al. 2000].

Neben Angststörungen weisen auch somatoforme Störungen symptomatische Überschneidungen mit der Depression auf [Smith 1992]. Abgesehen von depressiver Stimmung, sind es besonders Schmerzen (z.B. Kopf-, Gelenk-, Rücken- und Bauchschmerzen), Schlafstörungen und Appetitlosigkeit bzw. Gewichtsverlust.

Differenzialdiagnostisch hinweisend sind, dass die körperlichen Beschwerden eher auf die depressiven Episoden begrenzt sind, wohingegen bei somatoformen Störungen die Symptome relativ konstant vorhanden sind und persistieren [Sauer und Eich 2007].

Die Differenzialdiagnose zur Depression wird durch die hohe Komorbidität zwischen den beiden Erkrankungen zusätzlich erschwert. In einer Vielzahl der Fälle tritt die somatoforme Störung zeitlich vor der Depression auf [Rief et al. 1992].

## 2.3 Therapie der Depression mit körperlichen Symptomen

Das Ziel der antidepressiven Therapie liegt im Erreichen einer Remission, das bedeutet einen asymptomatischen Zustand des Patienten zu erlangen, welcher sich in depressionsspezifischen Beurteilungsskalen mit geringen Gesamtpunktwerten widerspiegelt [Lecrubier 2002].

Die in der Depressionsbehandlung eingesetzten Antidepressiva (vor allem die häufig eingesetzten SSRIs), zeigen hinsichtlich körperlicher Symptome häufig nur unzureichende Wirksamkeit, so dass es zum Nichterreichen einer Remission und zu Residualsymptomen kommen kann [Burt 2004, Bair et al. 2004].

Für die Betroffenen können sich daraus schwerwiegende Konsequenzen ergeben mit einem erhöhten Risiko für Rückfälle, Therapieresistenz, Suizid, Substanzabhängigkeit, beruflichen und psychosozialen Beeinträchtigungen [Hirschfeld et al. 1997, Thase 1990, Papakostas et al. 2003]. Darüber hinaus sind Schmerzsymptome wie Kopf- und Muskelschmerzen und andere somatische Symptome, mit langsamerer Remission assoziiert und demzufolge die Depression schwerer zu behandeln [Karp et al. 2005, Papakostas et al. 2004].

Die bisher begrenzte Anzahl untersuchter pharmakologischer Therapien der Depression mit somatischem Syndrom, beruhen in erster Linie auf der Beeinflussung von Serotonin und Noradrenalin im Zentralen Nervensystem mit dual wirksamen Antidepressiva, also solche die zum einen die Serotoninwiederaufnahme, zum anderen auch die Noradrenalinwiederaufnahme hemmen.

### 2.3.1 Neurobiologische Grundlagen

Serotonerge Nervenzellkörper sind im Raphekern des Mittelhirns lokalisiert und ziehen mit ihren Axonen zum Frontalkortex, den Basalganglien und dem limbischen System. Im Frontalkortex besitzen serotonerge Bahnen Funktionen der Stimmungsregulation, in den Basalganglien Steuerung der Motorik und im limbischen System werden Emotionen und Angst reguliert. Ebenfalls existieren serotonerge Projektionen zum

Hypothalamus, die unter anderem Appetit, Gewicht und Sexualtrieb beeinflussen. Der Schlaf-Wach-Zyklus wird durch serotonerge Projektionen in den Schlafzentren reguliert. Das noradrenerge System geht von noradrenergen Nervenzellkörpern im Locus Coeruleus aus und projiziert in gleiche Gebiete wie serotonerge Bahnen (Frontalkortex, Limbische System und Hypothalamus) mit den entsprechenden Funktionen. Darüber hinaus sind noradrenerge Bahnen im Frontalkortex an der Regulation von Kognition und Aufmerksamkeit und im Cerebellum an der Motorik beteiligt [Stahl und Briley 2004].

Störungen serotonerger und noradrenerger Bahnen werden mit depressiven Symptomen in Verbindung gebracht, so sind depressive Stimmung und Konzentrationsprobleme mit Funktionsveränderungen im Frontalkortex verbunden, emotionale Symptome wie z.B. Schuldgefühle mit dem Limbischen System verbunden, Störungen der Psychomotorik mit motorischen Gebieten assoziiert und vegetative Symptome wie z.B. Appetitlosigkeit und Schlafstörungen mit einer dysfunktionalen Innervation des Hypothalamus und der Schlafzentren verbunden [Stahl und Briley 2004].

Deszendierende serotonerge und noradrenerge Bahnen besitzen weiterhin hemmende Funktionen auf Rückenmarksebene und entstammen den gleichen Kerngebieten. Noradrenalin und Serotonin supprimieren Signale aus der Peripherie und die spinale nozizeptive Übermittlung [Jones 1991, Fields et al. 1991, Blier und Abbott 2001]. Dysfunktionen im Rahmen einer Depression könnten ebenfalls zu einer gestörten Suppression der afferenten Signale führen und so körperliche Symptome ohne organischem Korrelat wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Schwere in den Gliedern erklären [Stahl und Briley 2004].

### 2.3.2 Antidepressiva bei chronischen Schmerzen

Antidepressiva mit dualer serotonerger und noradrenerger Aktivität besitzen nach diesem Modell die höchste antinozizeptive Potenz, als Antidepressiva mit Einfluss auf nur ein Transmittersystem [Fishbain et al. 2000, Collins et al. 2000, Coluzzi und Mattia 2005].

In mehreren Studien wurden Antidepressiva an Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht.

Für Trizyklische Antidepressiva mit dualer Wirkweise wurde eine Effektivität bei chronischen Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Gesichtsneuralgien, Fibromyalgie) in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen [Magni 1991, Lynch 2001, Salerno et al. 2002]. Sie waren in ihrer Wirkung hinsichtlich chronischer Schmerzen den SSRIs überlegen [Goodnick 2001, Fishbain 2000, Dickens et al. 2000, Sindrup und Jensen 1999].

Ebenfalls zeigten sich Trizyklika in einer Metaanalyse bei neuropathischen Schmerzen am wirksamsten, die größte Evidenz lag für Amitriptylin vor [Saarto und Wiffen 2005].

Venlafaxin, ein weiteres dual wirksames Präparat, wies eine schmerzreduzierende Wirkung in mehreren Untersuchungen auf [Sindrup et al. 2005, Yucel et al. 2005].

In einer Studie an Patienten mit neuropathischen Schmerzen besaß Venlafaxin in Dosen von 150 mg bis 225 mg gegenüber Placebo signifikante Wirksamkeit und Überlegenheit [Rowbotham et al. 2004].

Das dual wirksame Antidepressivum Duloxetin erzielte in einer Langzeit-Studie an Patienten mit diabetischer peripherer Neuropathie eine gleich gute Effektivität in der Schmerzreduktion wie die Standardbehandlungen mit Gabapentin (Antiepileptikum), Amitriptylin oder Venlafaxin [Raskin et al. 2006].

### 2.3.3 Antidepressiva bei Depression mit körperlichen Symptomen

In der Behandlung einer Depression mit körperlichen Symptomen zeigten Antidepressiva mit dualer Aktivität positive Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung psychischer als auch körperlicher Symptome [Briley 2003].

Dennoch existiert nur eine dünne Datenlage zur Behandlung der Depression mit körperlichen Beschwerden [Fava 2002].

Zum dual wirkenden Duloxetin sind einige Untersuchungen bei somatischer Depression mit im Vordergrund stehenden Schmerzsymptomen vorhanden.

Die Daten von zwei randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten identischen Studien über neun Wochen zeigten eine signifikante Effektivität von

Duloxetin mit 60 mg pro Tag bei Patienten mit Major Depression und begleitenden Schmerzsymptomen. Begleitend zur Besserung der depressiven Symptome, gemessen an der Hamilton-Depressionsskala (HAMD), nahmen die Gesamtschmerzen gemessen mittels Visueller Analogskala (VAS) signifikant ab. Duloxetin besaß dabei eine gute Verträglichkeit [Detke et al. 2002a, b].

In einer weiteren Studie ergaben sich gleich gute Behandlungsergebnisse mit Duloxetin (80 mg oder 120 mg) und Paroxetin (20 mg) verglichen mit Placebo bei der Akut- und Langzeittherapie einer Major Depression. Körperliche Symptome, gemessen anhand des Somatic Symptom Inventory und der VAS waren ebenfalls unter Duloxetin und Paroxetin gegenüber Placebo signifikant gebessert. Allerdings wurden keine wesentlichen signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und Paroxetin gefunden [Detke et al. 2004].

Bei der Analyse zusammengefasster Daten von acht randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien über die Behandlung mit Duloxetin von Patienten mit Major Depression, fanden Mallinckrodt et al. [2005] eine gleich starke Wirksamkeit von Duloxetin bei Major Depression mit melancholischen Merkmalen und ohne melancholischen Merkmalen. Die mit der VAS gemessenen depressionsassoziierten Schmerzsymptome (Gesamtschmerz) verbesserten sich bei den mit Duloxetin behandelten Teilnehmern signifikant gegenüber Placebo, unabhängig davon, ob melancholische Merkmale vordergründig vorhanden waren oder nicht.

Nur geringe Verbesserungen körperlicher Symptome im Rahmen einer Depression, wurden nach Greco und Mitarbeiter [2004] mit SSRIs erreicht.

Aragona et al. [2005] untersuchten inwieweit der SSRI Citalopram (40 mg) und der SNRI Reboxetin (8 mg) bei somatoformer Schmerzstörung nach DSM-IV-TR, Wirkungen auf die Schmerzsymptome besitzen. Lediglich Citalopram zeigte nach acht Wochen einen moderaten analgetischen Effekt, mit Verbesserung depressiver Symptome ging die Wirksamkeit nicht einher.

Weitere Untersuchungen zur Therapie der Major Depression und begleitenden somatischen Symptomen mit Antidepressiva werden im Diskussionsteil besprochen.

### 2.3.4 Kognitive Merkmale und Psychotherapeutische Intervention

In Untersuchungen an Patienten mit chronischen Schmerzen und Depression wurden charakteristische kognitive Merkmale gefunden.

Katastrophisierende Kognitionen scheinen bei Patienten mit chronischen Schmerzen mit stärkeren depressiven Symptomen assoziiert zu sein. Bei Patienten mit chronischen Schmerzen und Depression kommen dichotomes Denken (Denken in Alles oder Nichts-Kategorien) und Übergeneralisierung eher vor als bei jenen ohne Depression. Weiterhin sind Veränderungen der Selbstwirksamkeit (Fähigkeit, auf Grund eigener Kompetenzen Handlungen ausführen zu können, die gewünschte Ziele ansteuern), abhängig von Schmerzintensität und Depression. Depressive Patienten mit chronischen Schmerzen verfügen über negative krankheitsbezogene Erinnerungsverzerrungen und allgemeiner reduzierter Informationsverarbeitung, einseitigen Schlussfolgerungen und Erinnerungen [Keefe et al. 1989, Smith et al. 1994, Brown 2002]. Diese charakteristischen Merkmale können wichtige Angriffspunkte bei Psychotherapien mit kognitiven Interventionen bieten.

## 2.4 Hintergründe und Hypothesen zur Therapie der Depression mit körperlichen Symptomen

Nur wenige Patienten erreichen unter der Therapie mit Antidepressiva eine vollständige Remission, so dass Residualsymptome bestehen bleiben. Mit 92% sind somatische Symptome die am häufigsten berichteten Residualsymptome bei Patienten ohne Remission [Ansseau et al. 2009]. Darüber hinaus stehen Depressionsschwere mit der Anzahl somatischer Symptome und deren induzierter Beeinträchtigungen im Zusammenhang [Garcia-Campayo et al. 2008].

Auch wenn zum Teil positive Ergebnisse für die medikamentöse Behandlung der Depression mit somatischen Symptomen mit dual wirksamen Antidepressiva wie Duloxetin vorliegen, fehlen dennoch doppelblinde Studien, die einen eindeutigen Vorteil gegenüber anderen Medikamenten darstellen sowie placebokontrollierte Untersuchungen zu weiteren Therapiestrategien mit Wirkung auf depressive und körperliche Symptome einer Depression [Kirwin und Gören 2005].

Des Weiteren ist es wichtig zu erfahren, ob eine Verbesserung körperlicher Symptome oder Symptomfreiheit zur schnelleren und stabileren Remission der Depression führt und wie eng körperliche mit psychischen Symptomen korrelieren [Fava 2002].

Bisherige Studien über somatische Depression legen neben vegetativen Symptomen und Erschöpfung ein besonderes Augenmerk auf Schmerzsymptome.

Darüber hinaus existieren eine Vielzahl körperlicher Symptome, die nicht mit Schmerzen einhergehen müssen wie z.B. Engegefühl in der Brust, Muskelspannung und Atemschwierigkeiten [Hung 2006]. Solche Symptome werden häufig in klinischen Untersuchungen nicht mit geeigneten Instrumenten (z.B. Ratingskalen) erfasst und im Verlauf beurteilt [Fava 2002].

In der Behandlung von Patienten mit einer Major Depression und somatischen Symptomen wurde an der Charite die praktisch-klinische Erfahrung gemacht, dass die Zugabe des atypischen Antipsychotikums Quetiapin zur antidepressiven Therapie bei der Erzielung einer Remission hilfreich sein könnte.

Aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils und der Untersuchungsergebnisse, die positive Wirkungen auf affektive Symptome nachwiesen, bietet der Einsatz von Quetiapin im Spektrum unipolarer depressiver Störungen Behandlungsoptionen [Kennedy und Lam 2003, McIntyre et al. 2007a].

Quetiapin erzielte bei Patienten mit Schizophrenie eine Verbesserung affektiver Symptome (depressive Symptome, Angstsymptome) [De Nayer et al. 2003, Purdon et al. 2001], die auch bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten blieb [Kasper 2004].

Darüber hinaus zeigten sich antidepressive Wirkungen bei anderen psychiatrischen Erkrankungen [Adityanjee und Schulz 2002] und bei depressiven Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen [Calabrese et al. 2005, Weisler et al. 2008].

Inzwischen existieren Untersuchungen [Cutler et al. 2009, Weisler et al. 2009], bei denen eine Einmalgabe von Quetiapin XR als Monotherapie bei der Major Depression überprüft wurde. In beiden doppelblinden und placebokontrollierten Studien zeigten sich statistisch signifikante antidepressive Wirkungen gegenüber Placebo.

Die Kombination eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum („Zweizügeltherapie“) hat sich bei wahnhafter Depression (Depression mit psychotischen Symptomen) gut bewährt [Bauer et al. 2004] und eine Augmentation von Antidepressiva mit einem atypischen Antipsychotikum stellt bei therapieresistenter

Depression eine weitere Einsatzmöglichkeit dar [Kennedy und Lam 2003]. Positive Ergebnisse durch eine Quetiapin-Augmentation konnten in mehreren offenen Studien nachgewiesen werden [Doree et al. 2007, Vavrusova 2002, Sagud 2006, Baune et al. 2007, Carta et al. 2007, Anderson et al. 2009, Olver et al. 2008]. Da Depressionen eine hohe Placebo-Response aufweisen [Walsh et al. 2002], sind allerdings verblindete und kontrollierte Studien zusätzlich notwendig, um Aussagen über die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode zu treffen. Die wenigen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien mit Quetiapin und einem Antidepressivum bei der Therapie einer Major Depression [Garakani et al. 2008, McIntyre et al. 2007b, Chaput et al. 2008, Bauer et al. 2009], beinhalten jedoch keine gesonderte Berücksichtigung somatischer Symptome.

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation stellen SSRIs die Therapie der ersten Wahl für die Major Depression dar. Innerhalb dieser Gruppe ist Citalopram sehr populär geworden aufgrund seiner Wirksamkeit und der vernachlässigbaren Interaktionen mit anderen Arzneistoffen [Brosen und Naranjo 2001].

In der vorliegenden Pilotstudie an Patienten mit somatischer Depression sollte untersucht werden, ob eine Kombination von Citalopram und Quetiapin bessere antidepressive Effekte und Rückgang körperlicher Symptome aufweist, als eine Kombination von Citalopram und Placebo nach sechs Wochen.

Folgend Hypothese wurde aufgestellt:

Die Kombinationsbehandlung mit Citalopram und Quetiapin wird in Bezug auf antidepressive Effekte und Rückgang von somatischen Symptomen gegenüber Citalopram und Placebo bei Patienten mit somatischer Depression (Major Depression mit somatischen Symptomen) überlegen sein.

Die besseren antidepressiven Eigenschaften bei der Kombination von Citalopram und Quetiapin sind durch einen schnelleren und umfangreicheren Rückgang der somatischen Symptome der Major Depression als bei der Kombination Citalopram und Placebo bedingt.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Es wurde eine prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Pilotstudie durchgeführt. Die Studie wurde im März 2004 in der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité Campus Benjamin Franklin begonnen, nachdem die zuständige Ethikkommission nach Vorlage des Studienprotokolls der Durchführung zugestimmt hatte. Als zweites Studienzentrum nahm die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München teil.

36 Patienten, welche zur Behandlung ambulant oder stationär aufgenommen und die DSM-IV-Kriterien für unipolare Depression ohne psychotische Merkmale erfüllten, wurden in beiden Studienzentren Charité Berlin und LMU München randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert mit Citalopram und Quetiapin bzw. Citalopram und Placebo sechs Wochen lang behandelt.

Die Diagnose wurde anhand des SKID I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV) verifiziert [Wittchen et al. 1997]. Mit standardisierten psychiatrischen Rating-Skalen fand wöchentlich die Beurteilung der depressiven und somatischen Symptome statt. Zur Kontrolle erfolgten EKG, EEG und Blutentnahmen, bei denen TSH, Blutbild, Leberenzyme, Nierenwerte und Medikamentenspiegel bestimmt wurden.

### 3.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien waren für den Studieneinschluss erforderlich:

1. Frauen und Männer, die die DSM-IV-Kriterien einer aktuellen Episode einer unipolaren Major Depression ohne psychotische Symptome erfüllen.
2. Alter der Teilnehmer bei Studieneinschluss: 18 bis 65 Jahre.

3. Die Teilnehmer müssen soweit die deutsche Sprache beherrschen, dass sie in der Lage sind, die Interviews zu absolvieren sowie die Symptom Checkliste-90-R [Derogatis 1986, Franke 1995] und das Beck Depressionsinventar [Hautzinger et al. 1995] auszufüllen.
4. Ein Wert von 2 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala bei Frage 13 „Körperliche Symptome- allgemeine“.
5. Ein um eine Standardabweichung höher liegender Wert als gesunde Kontrollen auf der Unterskala „Somatisierung“ der SCL-90-R Symptom Checkliste von L. R. Derogatis [Schmitz et al. 2000].
7. Die Teilnehmer müssen einwilligungsfähig sein.

### 3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien durften zum Studieneinschluss nicht erfüllt sein:

1. Teilnehmer mit einer akuten oder lebensbedrohlichen Erkrankung, z. B. Kollaps oder Schock, frischem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Embolie.
2. Teilnehmer mit einer anderen klinisch signifikanten medizinischen Komorbidität, vor allem solche die mit Schmerzsymptomen einhergehen, z.B. Migräne.
3. Teilnehmer bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes akute Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt oder die wahrscheinlich den Studienplan nicht einhalten können werden.
4. Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch anerkannte Methode zur Schwangerschaftsverhütung (orale hormonelle

Kontrazeptiva, IUP oder Sterilisation) praktizieren und solche mit einer Serumkonzentration von  $\beta$ -HCG  $\geq$  5 U/l bei der Einschlussuntersuchung.

5. Teilnehmer, welche die DSM-IV-Kriterien für aktuelle Substanzabhängigkeit oder Substanzmissbrauch erfüllen.

6. Eine Medikation mit Citalopram oder Quetiapin während der aktuellen depressiven Episode.

7. Eine Medikation mit Tranylcypromin in einer Zeitspanne von 2 Wochen und Fluoxetin innerhalb von 5 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation.

8. Injektion von Depotneuroleptika innerhalb von 3 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation.

9. Bekannte Kontraindikationen gegen Citalopram oder Quetiapin.

Die Abbildung 1a zeigt die Skala „Somatisierung“ der SCL-90-R und deren Einschlusswert und Abbildung 1b Frage 13 der Hamilton-Depressionskala „Körperliche Symptome - allgemeine“.

<b>Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?</b>	<b>überhaupt nicht</b>	<b>ein wenig</b>	<b>ziemlich</b>	<b>stark</b>	<b>sehr stark</b>
Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
Herz- und Brustschmerzen	0	1	2	3	4
Kreuzschmerzen	0	1	2	3	4
Übelkeit oder Magenverstimmung	0	1	2	3	4
Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0	1	2	3	4
Schwierigkeiten beim Atmen	0	1	2	3	4
Hitzewallungen und Kälteschauern	0	1	2	3	4
Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0	1	2	3	4
Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0	1	2	3	4
<b>Summe:</b>					
<b>Berechnung Einschlusswert:</b>					
<b>Summe der Items ÷ 12 &gt; 0,6 ⇒ Einschluss möglich</b>					

Abbildung 1a: Skala „Somatisierung“ der SCL-90-R

<b>Frage 13 HAMD „Körperliche Symptome- allgemeine“</b>	
0	Keine
1	Schweregefühl in den Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft/ Erschöpfbarkeit.
2	Bei jeder deutlichen Ausprägung des Symptoms, „2“ ankreuzen!
<b>Vorraussetzung zum Studieneinschluss: Wert von 2 Punkten</b>	

Abbildung 1b: Hamilton-Depression-Skala Frage 13 „Körperliche Symptome allgemeine“

### 3.4 Rekrutierung und Randomisierung der Patienten

Die Studienteilnehmer rekrutierten sich aus Patienten, die in der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité Campus Benjamin Franklin (Studienzentrum I) stationär sowie in der Hochschulambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Studienzentrum II) aufgenommen und behandelt wurden. Die Studienteilnehmer am Studienzentrum I waren Patienten, die aufgrund einer depressiven Erkrankung auf die Spezialstation für affektive Störungen zur Aufnahme kamen (Notfallaufnahme oder elektive Aufnahme). Die Studienteilnehmer am Studienzentrum II waren Patienten, die im Rahmen der Hochschulambulanz betreut wurden und eine ambulante Diagnostik und Behandlung erhielten.

Es wurde kein Mindest-Schweregrad der depressiven Episode anhand einer Schweregradskala gefordert. Bei allen Studienteilnehmern lag eine mittelschwere bis schwere depressive Episode nach DSM-IV vor.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Aufklärung und Zustimmung zur Teilnahme an der Studie, erfolgte unmittelbar die Randomisierung in eine Verum- (Citalopram + Quetiapin) und Placebogruppe (Citalopram + Placebo). Um ein ausgeglichenes Studiendesign für jedes Studiencenter zu erreichen, kam eine geschichtete Block-Randomisierung zum Einsatz. Der Gesamtstichprobenumfang

wurde in zehn Blöcke (Gruppen) mit jeweils vier Studienteilnehmern unterteilt, jeder Block in zwei gleich große Teilgruppen gespalten und einem Verum- und Placeboarm zugeordnet. Somit erhielten innerhalb eines Blocks zwei Teilnehmer Verum- und zwei Teilnehmer Placebomedikation.

Die Randomisierung wurde mit dem SAS-Verfahren Proc Plan ausgeführt. SAS (Statistisches Analyse System) ist ein Softwarepaket (SAS 8.2) zur statistischen Datenverwaltung und -analyse. Die Prozedur Plan ermöglichte die Erzeugung von Zufallspermutationen einer vorgegebenen Zahlenfolge.

## 3.5 Rating/ Psychometrie

Im Folgenden werden die psychometrischen Skalen aufgezählt und in ihrer Funktion beschrieben, die regelmäßig zum Einsatz kamen.

### 3.5.1. Hamilton-Depressionsskala (HAMD-17)

Die Hamilton-Depressionsskala, eine der am meisten verbreiteten Fremdbeurteilungsskalen, dient der Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Die Gesamtskala besteht aus 17 Items [Hamilton 1960]. Das Interview mit dem Patienten bildet die Grundlage der Beurteilung, welche in den einzelnen Bereichen drei- bzw. fünfstufig erfolgt und einen Punktwert ergibt. Als zeitlicher Bezugsrahmen gilt die letzte Woche vor dem Interview.

Die Interraterreliabilität liegt im Bereich von  $r = .52$  bis  $.98$  und Schätzungen der inneren Konsistenz bewegen sich zwischen  $r = .52$  und  $.95$  [Hedlund und Vieweg 1979]. Nach der Untersuchung von Baumann [1976] liegen die entsprechenden Konsistenzkoeffizienten zwischen  $r = .73$  und  $.91$  bei der 17-Item-Version. Anhand von Validitätsuntersuchungen ergaben sich deutliche Korrelationen mit validitätsverwandten Einschätzverfahren, z.B. zwischen HAMD und Beck Depressionsinventar  $r = .16$  bis  $.82$  [Hedlund und Vieweg 1979].

### 3.5.2. Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS)

Bei der Montgomery-Asberg-Depressionsskala handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung von Patienten mit depressiver Symptomatik, die sich durch ihre Ökonomie und die Sensibilität für Veränderungen auszeichnet [Montgomery und Asberg 1979].

Die Beurteilung erfolgt nach einem Interview. Jedes der insgesamt zehn Items kann siebenstufig eingeschätzt werden und besitzt stufenabhängig einen Punktwert.

Die Interraterreliabilität liegt im Bereich von  $r = .89$  bis  $.97$  [Montgomery und Asberg 1979]. Bei Untersuchungen wurde ein Konsistenzkoeffizient von  $r = .86$  gefunden [Maier und Philipp 1985]. Validitätsuntersuchungen zeigten Korrelationen von  $r = .22$  bis  $.54$  [Davidson et al. 1986] und von  $r = .72$  bis  $.92$  zwischen MADRS und HAMD sowie Übereinstimmung zwischen Clinical Global Impression (Item 1: Schweregrad der Erkrankung) und MADRS-Summenrohwert im Bereich von  $r = .67$  bis  $.78$  [Neumann, Schulte 1988].

### 3.5.3. Young-Manie-Ratingskala (YMRS)

Die Young-Manie-Ratingskala ist eine elf Items umfassende Fremdbeurteilungsskala, zur Erfassung des Schweregrades einer Manie im Rahmen einer Bipolaren Störung [Young et al. 1978].

Auch hier erfolgt die Einschätzung nach einem Interview und mit Hilfe einer fünf- oder neunstufigen Skala mit entsprechenden Punktwert.

Bei mittlerer Reliabilität ist die Validität gesichert [Young et al. 1978].

In dieser Untersuchung wurde die YMRS verwendet, um eventuelle Induktionen von manischen Syndromen im Schweregrad zu evaluieren.

### 3.5.4. Beck Depressionsinventar (BDI)

Das Beck Depressionsinventar stellt ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung der Schwere depressiver Symptomatik dar [Hautzinger et al. 1995] und eignet sich zur Differential- und Verlaufsbeschreibung von Depressionen [Steinmeyer 1993].

Die Skala umfasst 21 Items, die mit Buchstaben A bis U gekennzeichnet sind und jeweils vier Aussagen enthalten. Anhand der vier abgestuften Aussagen lässt sich der Schweregrad depressiver Symptomatik einschätzen und zu einem Summenwert addieren. Der Patient markiert die Aussage, die am besten beschreibt, wie er sich in den letzten sieben Tagen gefühlt hat. Wenn mehrere Aussagen eines Items zutreffen, können auch mehrere Aussagen markiert werden. Eine vorformulierte Testinstruktion kann vom Patienten selbst gelesen oder vom Untersucher vorgelesen werden.

Das BDI erweist sich als zuverlässiges, konsistentes und valides Instrument. Die innere Konsistenz erreicht über alle Probanden einen zufriedenstellenden Koeffizienten von .88. Die Korrelationen zwischen Selbstbeurteilungsinstrumenten liegen bei  $r = .71$  bis  $.89$ , zwischen BDI und Fremdbeurteilungsinstrumenten bei  $r = .34$  (HAMD) bis  $.61$  (Inventar Depressiver Symptome) [Hautzinger et al. 1995].

Um eine Selbsteinschätzung des Patienten hinsichtlich der depressiven Symptomatik zu erhalten, kam das BDI in der Untersuchung zum Einsatz.

### 3.5.5. Symptom Checkliste-90-R (SCL-90-R)

Die SCL-90-R [Derogatis 1986, Franke 1995] ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen.

Der Test beinhaltet neun Unterskalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/ Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus) mit jeweils unterschiedlicher Anzahl von Items.

Jedes Item wird eingeleitet mit der Frage: „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...“ und gefolgt von der Liste mit den Beschwerden und Symptomen z.B. „Kopfschmerzen“. Die einzelnen Items werden fünfstufig anhand ihrer Stärke der

Zustimmung beurteilt und einem Punktwert zugeordnet (0= überhaupt nicht, 1= ein wenig, 2= ziemlich, 3= stark, 4= sehr stark).

Für die durchgeführte Studie war die Unterskala „Somatisierung“ (SCL-90-R-S) zur Einschätzung körperlicher Beschwerden, hinsichtlich der Einschlusskriterien und des Verlaufes der Beeinträchtigung von Relevanz (siehe Abbildung 1a).

Die enthaltenden zwölf Items beschreiben einfache körperliche Belastung und schmerzassoziierte Körpersymptome, bis hin zu funktionellen Störungen.

Für die Auswertung werden die Skalenpunktwerte in T-Werte transformiert.

Die internen Konsistenzen der einzelnen Skalen liegen in der repräsentativen Eichstichprobe (N = 2.141) zwischen .75 und .97 und in einer klinischen Stichprobe von stationären Psychotherapiepatienten (N = 5.057) zwischen .74 und .97. Die Reliabilität des Testprofils kann für die Normstichprobe als befriedigend, für klinische Gruppen als gut bis sehr gut bezeichnet werden. Die Retest-Reliabilität bei einem Zeitraum von einer Woche liegt für Studierende (deutsche Stichprobe) zwischen  $r = .69$  und  $.92$ . Den Items kann „face validity“ zugesprochen werden. Die Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität ist nach den vorliegenden Befunden gewährleistet. Konfirmatorische Prüfungen stützen die neun Skalen vor allem in klinischen Gruppen [Franke 1995].

### 3.5.6. Clinical Global Impression (CGI)

Beim CGI handelt es sich um eine Beurteilungsskala zur Erfassung der Therapieeffekte bei psychischen Störungen [National Institute of Mental Health 1976].

Dabei wird auf einer achtstufigen Skala der momentane Schweregrad der Erkrankung (z.B. „Patient ist mässig krank“) und die Zustandsänderung (z.B. „Zustand ist nur wenig besser“) eingeschätzt. Ein Nutzen-Risiko-Index (ungünstig 0,25 ...4,0 günstig) wird aus dem Verhältnis der therapeutischen Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkung) zu den Therapierisiken (unerwünschten Wirkungen) gebildet [CIPS 1986].

Untersuchungen zur Reliabilität ergaben Interrater-Reliabilitätskoeffizienten (Pearson) für Item 1 (Schweregrad) von  $r = .41$  bis  $.66$ , für Item 2 (Zustandsänderung) von  $r = .35$  bis  $.51$  [Dahlke et al. 1992] und Retestreliabilitätskoeffizienten (Kendall Tau) im Bereich

von  $r = .20$  bis  $.81$  für Item 1, von  $.15$  bis  $.78$  für Item 2 und für Item 3.2 (Unerwünschte Arzneiwirkung) von  $.32$  bis  $.80$  [Beneke und Rasmus 1992].

Mit Hilfe des CGI konnten Aussagen über die jeweiligen Therapieeffekte und Therapierisiken im Verlauf der Untersuchung gemacht werden.

### 3.5.7. UKU - (Udvalg for Kliniske Undersogelser) Nebenwirkungsskala

Die UKU ist eine Nebenwirkungs-Ratingskala für psychotrope Pharmaka [Lingjaerde et al. 1987].

Durch systematische Befragung werden Symptome verschiedener Organsysteme in vier Grade eingeschätzt (0=nicht vorhanden bis 3=vorhanden, schwer), der kausale Zusammenhang zur Medikation beurteilt (1=unwahrscheinlich, 2=möglich, 3=wahrscheinlich) und das hauptsächlich beschuldigte Medikament dokumentiert.

Eine globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit des Patienten durch bestehende Nebenwirkungen und der daraus resultierende Konsequenzen (z.B. Dosisreduktion und/ oder ständige Behandlung der Nebenwirkungen) wird vom Untersucher und Patienten abgegeben.

Zur Erfassung und Kontrolle von möglichen unerwünschten Arzneiwirkungen und ihrer Beeinträchtigungen kam die UKU in dieser Studie zum Einsatz.

## 3.6 Verabreichte Medikation

### 3.6.1 Citalopram

#### 2.6.1.1 Pharmakodynamik

Citalopram ist ein Antidepressivum, wurde 1976 von H. Lundbeck A/S, Dänemark entwickelt und gehört zur Gruppe der Selektiven Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI).

Das Racemat Citalopram setzt sich aus dem S- und R-Enantiomeren zusammen, wobei das S-Enantiomer der pharmakologisch aktive Bestandteil ist [Hyttel et al. 1995].

Citalopram bewirkt eine selektive Hemmung des Serotonintransporters und damit die Aufnahme in die präsynaptischen Speicher. Unter den SSRI besitzt Citalopram die größte Selektivität für die Hemmung der Serotoninaufnahme [Hyttel et al. 1995].

Citalopram verfügt über keine anticholinergen oder antihistaminergen Eigenschaften [Hyttel et al. 1995].

#### 3.6.1.2 Pharmakokinetik

Citalopram wird rasch nach oraler Gabe resorbiert und besitzt eine Bioverfügbarkeit von 80%. Die Plasmaeiweißbindung beträgt ebenfalls 80%, die Halbwertszeit ca. 33 Stunden und nach ca. drei Stunden wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die Substanz wird in zwei aktive, jedoch schwächere Metaboliten, das Desmethylcitalopram mit einer Halbwertszeit von ca. 50 Stunden und das Didesmethylcitalopram mit einer Halbwertszeit von etwa 100 Stunden abgebaut [Baumann und Larsen 1995].

Citalopram besitzt ein sehr geringes Interaktionspotential und gilt als sicheres Arzneimittel [Hyttel et al. 1995].

#### 3.6.1.3 unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Anhand einer Metaanalyse [Baldwin und Johnson 1995] sind die am häufigsten verbreiteten Nebenwirkungen von Citalopram in therapeutischen Dosen: Übelkeit und Erbrechen (20%), vermehrtes Schwitzen (18%), Kopfschmerzen (18%), Mundtrockenheit (17%), Tremor und innere Unruhe (16%) und Schlafstörungen (15%). Des Weiteren kommen Schwindel, Schwäche und sexuelle Funktionsstörungen wie Ejakulationsverzögerung vor.

Nebenwirkungen treten bevorzugt zu Therapiebeginn auf und sind meistens im Verlauf rückläufig, können aber auch persistieren (z.B. sexuelle Funktionsstörungen).

#### 3.6.1.4 Wirksamkeit und Indikationen

Citalopram ist in der Behandlung depressiver Störungen wirksam und zugelassen [Montgomery, Johnson 1995].

In Vergleichsstudien mit anderen SSRIs (Fluvoxamin, Fluoxetin, Sertralin) besaß Citalopram eine gleich gute Wirksamkeit [Haffmanns et al. 1996, Patris et al. 1996, Ekselius et al. 1997]. Nicht nur in der Akutbehandlung depressiver Störungen, sondern auch in der Rückfallprophylaxe erwies sich Citalopram gegenüber Placebo überlegen [Robert und Montgomery 1995].

Des Weiteren zeigte Citalopram Wirksamkeit bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie und besitzt die Zulassung für diese Indikation [Wade et al. 1997, Leinonen et al. 2000].

Im Rahmen der Therapie depressiver Störungen konnten deutliche Wirkungen von Citalopram auch bei anderen Angsterkrankungen festgestellt werden [Stahl 2000].

Ausgehend von positiven Studienergebnissen [Bouwer und Stein 1998] über die Wirksamkeit bei Sozialer Phobie, wurde für Citalopram die Zulassung in dieser Indikation erteilt.

Selektive Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI) besitzen ebenfalls Wirksamkeit in der Behandlung von Zwangsstörungen. Das für diese Indikation zugelassene Citalopram erwies sich anhand offener und doppelblinder, placebokontrollierter Studien als wirksam [Koponen et al. 1997, Montgomery et al. 2001]. Dabei werden oft höhere Dosen als zur Depressionsbehandlung notwendig.

## 3.6.2 Quetiapin

### 3.6.2.1 Pharmakodynamik

Quetiapin wurde von Mitarbeitern der Firma AstraZeneca Pharmaceuticals 1984 entdeckt. Dieser Wirkstoff wird unter dem Handelsnamen Seroquel® vertrieben.

Quetiapin ist durch ein breites Rezeptorbindungsprofil gekennzeichnet und blockiert in erster Linie zerebrale serotonerge (5-HT<sub>2</sub>), dopaminerge (D<sub>2</sub>-artige) und adrenerge (α<sub>1</sub>) Rezeptoren. Außerdem besteht Affinität zu 5-HT<sub>1</sub>-, D<sub>1</sub>-, D<sub>3</sub>-, α<sub>2</sub>- und H<sub>1</sub>-Rezeptoren [Richelson und Souder 2000]. Darüber hinaus hemmt der pharmakologisch aktive Metabolit N-Desalkylquetiapin (Norquetiapin) den Noradrenalin-Wiederaufnahmetransporter [Jensen et al. 2008].

### 3.6.2.2 Pharmakokinetik

Quetiapin besitzt eine Halbwertszeit von bis zu 6 Stunden und eine maximale Plasmakonzentration nach ca. 1,5 Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund des ausgeprägten First-pass-Effektes nur ca. 9% bei einer Plasmaproteinbindung von 83% [DeVane und Nemeroff 2001].

Quetiapin wird hepatisch metabolisiert über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 in 20, bezüglich psychotischer Symptome, pharmakologisch inaktiven Metaboliten [DeVane und Nemeroff 2001]. Der aktive Metabolit N-Desalkylquetiapin hat eine Halbwertszeit von ungefähr 12 Stunden [Jensen et al. 2008]. Inzwischen steht eine weitere Darreichung in retardierter Form mit verlängerter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung (Quetiapinhemifumarat, Quetiapin XR).

### 3.6.2.3 unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Wirkungen ergeben sich aus zusätzlichen rezeptorantagonistischen Eigenschaften. Die  $\alpha_1$ -antagonisierenden Eigenschaften können zu Therapiebeginn Orthostase, Hypotonie und Schwindel hervorrufen. Antihistaminerge ( $H_1$ -Rezeptoren) Effekte führen, initial häufig auch erwünscht, zur Sedation. Die Kombination aus 5-HT<sub>2A</sub>- und  $H_1$ -antagonistischen Eigenschaften erklärt die Zunahme des Körpergewichtes. Darüber hinaus kommen anfängliche Obstipation und Mundtrockenheit, transientser Transaminasenanstieg und Leukopenie vor [Cheer und Wagstaff 2004, Liebermann und Perkins 2002].

### 3.6.2.4 Indikationen

Quetiapin besitzt die Zulassung zur Akut- und Langzeitbehandlung der Schizophrenie. Des Weiteren ist Quetiapin zugelassen zur Behandlung manischer und depressiver Episoden bei bipolaren Störungen.

In mehreren Untersuchungen wurden Wirksamkeit und Einsatzmöglichkeiten von Quetiapin bei anderen, außerhalb des Indikationsbereiches stehenden psychischen Störungen und Symptomen gefunden [Adityanjee und Schulz 2002, Kasper 2004].

## 3.6.3 Begleitmedikation

Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von Beschwerden, die häufig im Rahmen einer depressiven Episode auftreten, waren folgende Begleitmedikamente erlaubt:

- Bei ausgeprägter Unruhe und Angst konnten bedarfsweise bis zu 2 mg Lorazepam am Tag verabreicht werden. Lorazepam gehört zur Gruppe der

Benzodiazepine und besitzt anxiolytische und beruhigende Wirkungen. Es wurden sämtliche, bei Bedarf verabreichte Lorazepamdosen erfasst und anschließend ausgewertet.

- Bei quälenden Schlafstörungen waren 25 mg Trimipramin zur Nacht erlaubt. Trimipramin gehört zur Gruppe der Trizyklischen Antidepressiva und besitzt schlafanstoßende Wirkung. In einer Dosis von 25 Milligramm zeigt Trimipramin keine antidepressiven Effekte.
- Zur Linderung von Befindlichkeitsstörungen oder Nebenwirkungen wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Übelkeit oder Obstipation waren ebenfalls kurzzeitig symptomatische medikamentöse Interventionen erlaubt (z.B. Paracetamol, MCP, Lactulose).
- Bestehende internistische Vormedikationen (z.B. Antihypertonika) wurden während des Studienzeitraumes unverändert fortgeführt.

### 3.7 Untersuchungen vor Studienbeginn

Das Vorliegen anderer Erkrankungen wurde mit einer ausführlichen Anamnese, einer internistischen und neurologischen Untersuchung, EKG und anhand von Routine-Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, Elektrolyte, Nierenrententionswerte, Transaminasen, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Nüchtern-Glukose, Blutgerinnung und TSH, Blutsenkungsgeschwindigkeit) erfasst bzw. ausgeschlossen.

Zum Ausschluss einer Schwangerschaft kam ein Schwangerschaftstest zum Einsatz.

Die Überprüfung der Diagnose erfolgte mit dem SKID I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV). Ergänzend kamen eine EEG-Untersuchung und die Erfassung von Alter, Geschlecht, Anzahl früherer depressiver Episoden, Körpergewicht, Blutdruck und Puls hinzu.

Des Weiteren wurden alle psychotropen Medikamente, die in den letzten drei Monaten über einen Zeitraum von mindestens sieben Tagen eingenommen wurden und alle psychotropen Medikamente der letzten sieben Tage vor Studieneinschluss dokumentiert.

Die Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über den Studienablauf. Alle genannten relevanten Untersuchungen zum Studieneinschluss sind in der Spalte W0 (bedeutet Woche 0) durch ein Kreuz gekennzeichnet. Die zum Behandlungsbeginn erhobenen psychometrischen Ausgangswerte sind in der Spalte W1 angegeben.

	Ratingskalen, Parameter	W0	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Achse- I Diagnose	SCID- I	X							
Depression/ Manie	HAMD		X	X	X	X	X	X	X
	MADRS		X	X	X	X	X	X	X
	BDI		X	X	X	X	X	X	X
	YMRS		X	X	X	X	X	X	X
Klinischer Gesamteindruck	CGI		X	X	X	X	X	X	
Somatische Symptome	SCL-90-R-S		X	X	X	X	X	X	
Unerwünschte Arzneiwirkungen	UKU		X	X	X	X	X	X	
Vitalparameter	RR, Puls		X	X	X	X	X	X	X
	Körpergewicht	X			X		X		X
Elektrophysiolog. Tests	EKG, EEG	X							X
Laborparameter	CBC	X			X		X		X
	SGOT, SGPT, γGT,Harnstoff, Kreatinin	X			X		X		X
	TSH	X							
	Serumkonz.				X				X

Tabelle 2: Übersicht über den Studienablauf

### Legende:

W (0 bis 7)	Woche (0 bis 7)
SCID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV
HAMD	Hamilton- Depression- Skala
MADRS	Montgomery- Asberg- Depression- Skala
BDI	Beck Depressionsinventar
YMRS	Young- Manie- Ratingskala
CGI	Clinical Global Impression
SCL-90-R-S	SCL-90-R Symptom Checkliste "Somatisierung"
UKU	Skandinavische Nebenwirkungsskala
RR	Blutdruck
CBC (Complete Blood Count)	Blutbild
SGOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
SGPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase
$\gamma$ GT	Gamma- Glutaryl- Transpeptidase
TSH	Thyreotropin
Serumkonz.	Serumkonzentration

## 3.8 Studienablauf

Die Studie verlief über 6 Wochen, in denen einmal pro Woche eine Studienvisite stattfand. Die letzte Studienvisite erfolgte nach Beendigung der sechsten Woche.

Die einzelnen Untersuchungen und Ratings der jeweiligen Studienwoche (W1= Studienbeginn bis W7=Studienabschluss) sind in Tabelle 1 mit einem Kreuz gekennzeichnet.

Die Studienvisiten mit der enthaltenden Psychometrie fanden weitestgehend regelmäßig zu gleichen Tageszeiten (nachmittags) und in gleichen Zeitabständen am Beginn der Studienwoche (W1 bis W7) statt.

Der Einfluss eventueller Tagesschwankungen auf die Psychopathologie wurde dadurch kontrolliert. Die Ratings der Studienteilnehmer im Rahmen der Visite wurden über die gesamte Studiendauer von einer Person (Studienbetreuer/Rater) durchgeführt.

Die teilnehmenden Patienten waren am Studienzentrum I in das allgemeine Stationsprogramm der Spezialstation für affektive Störungen integriert (Oberarzt- und Stationsarztvisiten, allgemeines Therapieprogramm, soziales Belastungstraining). Studienspezifische Untersuchungen und das Rating fanden separat statt. Am Studienzentrum II erhielten die Studienteilnehmer wöchentliche Termine, die Untersuchungen und Rating beinhalteten. Alle Teilnehmer erfuhren über das Studiendesign, dass zwei verschiedene medikamentöse Therapien hinsichtlich ihrer Wirkung auf Depressionen, körperlicher Symptome und Krankheitsverlauf miteinander verglichen werden sollten. Weder die Patienten, noch der Studienbetreuer, Studienarzt und das Behandlungsteam waren über die Zuordnung in Verum- oder Placebogruppe informiert, somit entsprach das Studiendesign einem Doppelblindversuch. Ein Brief mit der Zuordnung in eine der beiden Gruppen stand zur Entblindung im Notfall zur Verfügung.

Jeder Studienteilnehmer erhielt Citalopram in Form einer Tablette als morgendliche Einzeldosis per os. Die Dosis betrug in den ersten drei Tagen 20 Milligramm, ab dem vierten Tag 40 Milligramm. Die zusätzlich verabreichte Studienmedikation (Quetiapin oder Placebo) wurde in Form von Geleekapseln zur Nacht vor dem Schlafen per os verabreicht. Begonnen wurde mit einer Dosis von 50 Milligramm, die schrittweise um 50 Milligramm pro Tag auf 300 Milligramm erhöht wurde. Nach klinischem Eindruck fand anschließend eine Dosisanpassung zwischen 300 und 600 Milligramm statt (Tag 7 bis Tag 14), die dann stabil blieb.

Eine Übersicht zur Aufdosierung und Dosierung im Studienverlauf enthält Tabelle 3.

<b>Tag</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7 - 14</b>	<b>&gt; 14</b>
<b>Citalopram in mg</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
<b>Quetiapin/ Placebo in mg</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>150</b>	<b>200</b>	<b>250</b>	<b>300</b>	<b>ggf. Dosis- anpassung 300- 600</b>	<b>stabile Dosis</b>

Tabelle 3: Dosierschema von Citalopram und Studienmedikament (Quetiapin/ Placebo)

Zu allen Untersuchungszeitpunkten erfolgte die Dokumentation der Studienmedikation und Begleitmedikation.

Zur Bestimmung des Medikamentenspiegels (Citalopram und Studienmedikation) wurden zweimal während der sechs Wochen Blutproben (verschlüsselt) an das Neurochemische Labor der Universität Mainz geschickt.

### 3.9 Statistische Verfahren

Bei dieser Studie handelte es sich um die erste Studie in dieser Indikation (Pilotstudie). Daraus folgend waren keine Vorinformationen über zu erwartende Effekte und deren Variabilität verfügbar. Zur Abschätzung des erforderlichen Stichprobenumfangs wurde von einer standardisierten Differenz von  $d = 0,95$  als klinisch relevantem Effekt ausgegangen. Bei der Fallzahlplanung wurde, wie in klinischen Studien üblich, idealisiert von einer Normalverteilung und einer Varianzhomogenität ausgegangen. Bei Verwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben, einer Power von 80 Prozent und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  (zweiseitig), wurden 38 Patienten, aufgeteilt in Verum- und Placebogruppe benötigt, um die Hypothese mit ausreichend statistischer Sicherheit zu prüfen. Insgesamt wurden 40 Patienten inkludiert. Sechszwanzig Patienten gingen letztlich in die Auswertung ein und verteilten sich auf 19 Patienten in der Verumgruppe und 17 Patienten in der Placebogruppe.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des Summenwertes-HAMD-17 vom Ausgangswert (Baseline=W1) im Vergleich zu dem nach 6-wöchiger Behandlung definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der Skalen HAMD-17, SCL-90-R-S, MADRS und BDI im Zeitverlauf, der Anteil an Patienten mit Remission (HAMD-Wert  $\leq 7$ ) und Response (Reduktion des HAMD-Wertes um 50%), die Veränderung von der Baseline zum Abschluss der Studie im Summenwert der SCL-90-R-S, der MADRS, des BDI, CGI sowie die benötigte kumulative Lorazepam-Komedikation gewählt. Weiterhin Veränderungen des Körpergewichtes und relevanter Laborparameter, die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Dosis der Studienmedikation und die Zeit bis zum Studienabbruch.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Softwarepaket SAS, Version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige

Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  von  $<5\%$  angesehen ( $p < 0,05$ ). Nichtparametrischen statistischen Verfahren wurde wenn möglich der Vorzug gegeben, um Konflikte im Falle eines Abweichens der Verteilung von der Normalverteilung oder die Beeinflussung des Studienergebnisses durch Extremwerte zu vermeiden. Die Analyse wurde nach dem Intent-to-treat Prinzip (ITT) durchgeführt. Fehlende Beobachtungen wurden mittels des Verfahrens der zuletzt erhobenen Beobachtung (LOCF; Last Observation Carried Forward) ersetzt. Wenn nicht anders angegeben, werden Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) als  $MW \pm SD$  aufgeführt.

Gruppenunterschiede (Verum- und Placebogruppe) hinsichtlich demographischer und klinischer Ausgangsparameter (Episodendauer, Episodenanzahl, Körpergewicht, Laborparameter) sowie Ausgangswerte der psychometrischen Skalen (HAMD-17, MADRS, SCL-90-R-S, BDI, CGI) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben auf statistische Signifikanz überprüft. Bei kategorialen Ausgangsvariablen (Geschlecht, Bildung) sowie beim Häufigkeitsvergleich von Response, Remission und unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde der „Exakte Fisher-Test“ (exakter Chi-Quadrat-Test) verwendet. Gruppenunterschiede in der Veränderung der HAMD-Skala nach 6 Wochen (primärer Endpunkt) und Gruppenunterschiede in der Veränderung des SCL-90-R-S, MADRS, BDI, CGI, der Lorazepam-Komedikation, Dosis der Studienmedikation, der Zeit bis zum Studienabbruch, des Körpergewichtes und bezüglich einzelner Laborparameter (sekundäre Endpunkte) wurden mittels des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben auf statistische Signifikanz überprüft. Zur Prüfung, ob sich innerhalb einer Gruppe (Verum/Placebo) signifikante Veränderungen des Gewichtes oder einzelner Laborparameter vom Ausgangspunkt zum Endpunkt ergaben, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben angewandt. Die Analyse von Zeiteffekten erfolgte bei den psychometrischen Skalenwerten (HAMD-17, SCL-90-R-S, MADRS, BDI, CGI) jeder Gruppe mit dem nichtparametrischen Friedman-Test. Bei vorliegender Signifikanz erfolgte zusätzlich eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung (GLM repeated measures analysis of variance) mit Berücksichtigung der Faktoren Zeit und Gruppe (Verum, Placebo) sowie deren Wechselwirkung (Zeit \* Gruppe). Hierbei wurde eine mögliche Abweichung von der Normalverteilung, wie sie für eine Varianzanalyse gefordert wird, aus Ermangelung an nichtparametrischen Alternativen in Kauf genommen. Varianzanalysen verhalten sich gegenüber leichten Störungen der Normalverteilung recht robust.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Anamnestische und demographische Daten

Von insgesamt 40 inkludierten Teilnehmern, erhielten 36 Teilnehmer Studienmedikation und gingen in die Auswertungen ein. Neun der 36 Patienten wurden am Studienzentrum in München ambulant und die anderen 27 am Studienzentrum Berlin stationär betreut.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 14 Männern und 22 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter (Mittelwert) der Patienten betrug 46,6 (Standardabweichung:  $\pm 11,9$ ) Jahre. Die Indexepisode dauerte durchschnittlich 5,1 ( $\pm 4,9$ ) Monate. Die Anzahl der vorherigen depressiven Episoden zählte im Durchschnitt 4,6 ( $\pm 5,9$ ). Der Bildungsgrad der Studienteilnehmer verteilte sich auf 26 Patienten (72,2%) mit Haupt- oder Realschulabschluss, 4 Patienten (11,1%) mit Hochschulreife und 6 Patienten (16,7%) mit abgeschlossenem Studium.

Nach Aufteilung der klinischen und demographischen Daten in eine Verumgruppe (Citalopram + Quetiapin) mit 19 Patienten und eine Placebogruppe (Citalopram + Placebo) mit 17 Patienten, ergab sich ein Durchschnittsalter von 45,1 ( $\pm 11,6$ ) Jahren in der Verumgruppe und 48,4 ( $\pm 12,3$ ) Jahren in der Placebogruppe. Die Verumgruppe enthielt 12 Frauen und 7 Männer, die Placebogruppe umfasste 10 Frauen und ebenfalls 7 Männer. Die Indexepisode dauerte im Verumarm durchschnittlich 5,8 ( $\pm 6,2$ ) Monate mit durchschnittlich 5,3 ( $\pm 7,0$ ) Vorepisoden und im Placeboarm 4,7 ( $\pm 3,1$ ) Monate mit einer Anzahl von durchschnittlich 3,4 ( $\pm 3,9$ ) vorherigen depressiven Episoden.

Bei keinem der angegebenen Werte wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen gefunden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die aufgezählten Daten, angegeben als Mittelwerte und den zugehörigen Standardabweichungen in Klammern sowie den entsprechenden p- Werten.

	Gesamt (n=36)	Verumgruppe (n=19)	Placebogruppe (n=17)	p
Anzahl Frauen	22	12	10	0,97
Anzahl Männer	14	7	7	
Alter in Jahren	46,6 (±11,9)	45,1 (±11,6)	48,4 (±12,3)	0,34
Dauer Indexepisode in Monaten	5,1 (±4,9)	5,8 (±6,2)	4,7 (±3,1)	0,76
Anzahl der vorherigen depressiven Episoden	4,6 (±5,9)	5,3 (±7,0)	3,4 (±3,9)	0,13

Tabelle 4: anamnestische und demographische Daten

## 4.2 Psychometrische Ergebnisse

### 4.2.1 Ausgangswerte (W1)

Im Durchschnitt wurden 22,4 Punkte (±3,5) auf der Hamilton-Depressionsskala (HAMD, 17 Item-Version) vor Behandlungsbeginn ermittelt.

In Tabelle 2 sind die mittleren Punktwerte und in Klammern deren Standardabweichungen der Hamilton-Depressionsskala (HAMD-17), Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS), des Beck Depressioninventars (BDI) sowie der Symptom-Checklist-Somatisierung (SCL-90-R-S) und Clinical Global Impression-Skala-Schweregrad (CGI-S) jeweils für die Verumgruppe und Placebogruppe vor Behandlungsbeginn (W1) angegeben. Die mittleren Gesamtwerte der psychometrischen Tests vor Behandlungsbeginn unterschieden sich zwischen den beiden Studienarmen nicht signifikant (siehe Tabelle 5).

	Verumgruppe (n=19)	Placebogruppe (n=17)	p
HAMD-17	23,3 (±3,3)	21,4 (±3,6)	0,15
MADRS	26,6 (±5,9)	23,8 (±6,4)	0,22
BDI	26,8 (±7,3)	29,1 (±10,9)	0,78
SCL-90-R-Somatisierung	20,8 (±10,1)	22,5 (±6,2)	0,82
CGI-S	5,2 (±0,6)	5,4 (±0,6)	0,47

Tabelle 5: Psychometrische Gesamtwerte vor Behandlungsbeginn (W1)

#### 4.2.2 Veränderungen zwischen Ausgangswert (W1) und Endwert (W7)

Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Wochen wurden die Veränderungen vom Ausgangswert zum Endwert der psychometrischen Messungen zwischen Verum- und Placebogruppe verglichen.

Tabelle 6 gibt die mittleren Differenzwerte und deren Standardabweichung der einzelnen Rating-Skalen aus dem Ausgangswert (W1) und dem Wert bei Studienende (W7), aufgeteilt nach Verum- und Placebogruppe an. Weiterhin sind der mittlere Endwert der CGI-Improvement-Skala (CGI-I) und die entsprechenden p-Werte angegeben.

Je höher der mittlere Differenzwert, desto größer die Verbesserung der erfassten Symptomatik.

Die mittleren HAMD-, MADRS-, BDI-, SCL-90-R-S- und CGI-S-Differenzwerte sowie der mittlere CGI-I-Endwert der Verumgruppe unterschieden sich nicht signifikant von der Placebogruppe (siehe Tabelle 6).

	Verumgruppe (n=19)	Placebogruppe (n=17)	p
HAMD- 17	12,32 (±6,16)	10,71 (±5,06)	0,43
MADRS	14,28 (±10,95)	12,63 (±6,28)	0,75
BDI	14,35 (±8,85)	19,50 (±11,20)	0,19
SCL- 90-R- Somatisierung	11,94 (±10,53)	15,43 (±8,92)	0,25
CGI- S	-1,26 (±1,24)	-1,35 (±1,32)	0,88
CGI- I Endwert	2,16 (±0,90)	2,12 (±1,11)	0,80

Tabelle 6: Differenzwerte von W1 zu W7 (LOCF)

Im primären Endpunkt der Studie, also der Veränderung der mittleren HAMD-17-Werte vom Ausgangswert (Baseline=W1) nach 6 Wochen (W7), zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe.

Insgesamt 25 Studienteilnehmer durchliefen die Studie vollständig über 6 Wochen. Werden nur jene in die Berechnungen einbezogen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,04$ ) mit einem Vorteil der Verumgruppe zur Placebogruppe. In der Verumgruppe ( $n=12$ ) verringerten sich die Punktwerte der HAMD-17 im Durchschnitt um  $15,5 (\pm 4,58)$  und in der Placebogruppe ( $n=13$ ) um  $12,1 (\pm 4,28)$  nach 6 Wochen.

#### 4.2.3 Veränderungen im Zeitverlauf und Interaktionen

Die folgenden Abbildungen zeigen den Zeitverlauf für HAMD-17, MADRS, SCL-90-R-S und BDI. Es sind die mittleren Gesamtwerte der Ratingskalen zu allen Messzeitpunkten (W1 bis W7) für jede Behandlungsgruppe dargestellt.

#### 4.2.3.1 HAMD-17

Abbildung 2 gibt den Mittelwert der HAMD-17 Gesamtwerte zu jeder Ratingvisite für die Verumgruppe (blaue Verlaufskurve) und Placebogruppe (rote Verlaufskurve) an. Für beide Studiengruppen kam es im Verlauf zur signifikanten Abnahme der HAMD-17 Gesamtwerte ( $p < 0,001$ ). Signifikante Unterschiede der gemittelten Gesamtwerte im Verlauf, fanden sich zwischen beiden Stichproben nicht ( $p = 0,93$ ). Es zeigte sich ein Trend für eine Interaktion Zeit x Gruppe, mit einem Vorteil der Verumgruppe ( $F[6,29] = 2,04$ ,  $p = 0,09$ ). Zum Zeitpunkt W4 gab es einen signifikanten Vorteil der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe ( $p = 0,036$ ) in der Abnahme der mittleren HAMD-17 Gesamtwerte vom Ausgangswert. Bei den anderen Messzeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.

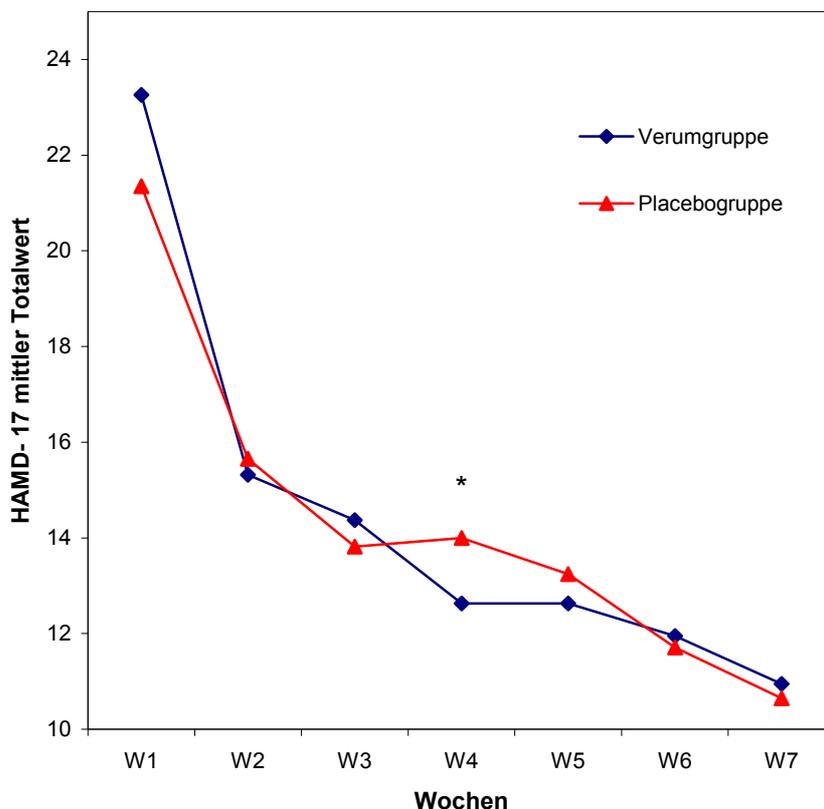


Abbildung 2: HAMD-17 Gesamtwerte im Behandlungsverlauf (LOCF)

#### 4.2.3.2 MADRS

Abbildung 3 gibt den Mittelwert der MADRS Gesamtwerte für beide Studiengruppen zu jedem Untersuchungszeitpunkt an. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes reduzierten sich die mittleren Gesamtwerte in beiden Stichproben signifikant gegenüber dem Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). Bei allen Messungen zeigte die Placebogruppe geringere mittlere Gesamtwerte der MADRS, die über den Beobachtungszeitraum gemittelt allerdings nicht signifikant zur Verumgruppe waren ( $p = 0,57$ ). Es ergab sich keine signifikante Zeit x Gruppe Interaktion ( $p = 0,73$ ).

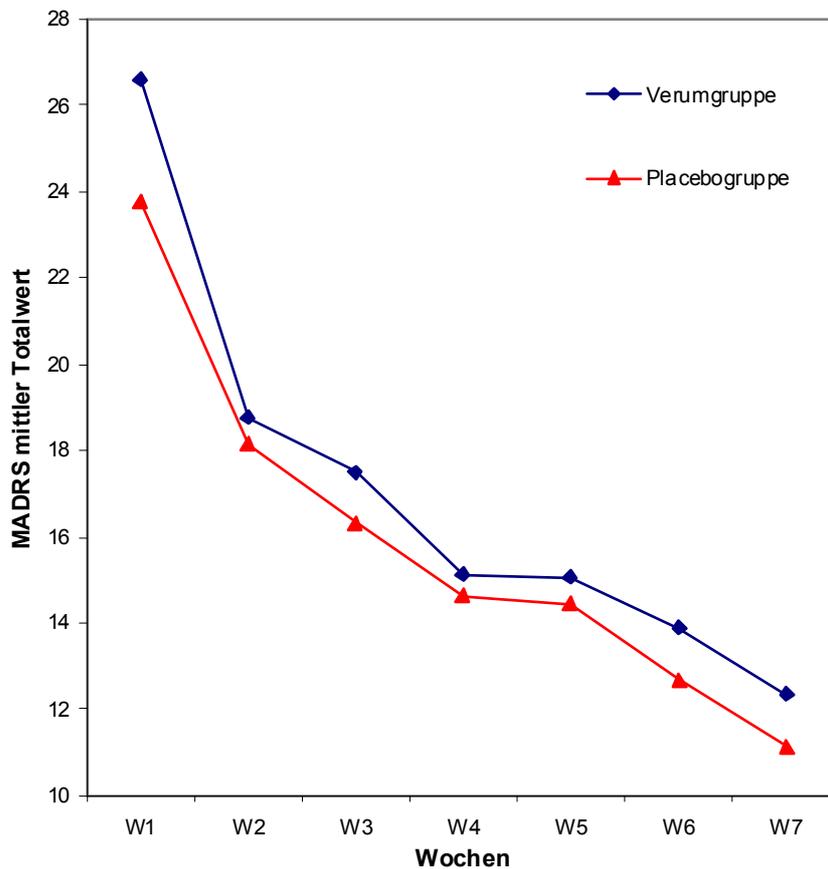


Abbildung 3: MADRS Gesamtwerte im Behandlungsverlauf (LOCF)

#### 4.2.3.3 SCL-90-R Somatisierung

Abbildung 4 zeigt die mittleren Gesamtwerte der Unterskala Somatisierung der SCL-90-R im Studienverlauf. In beiden Studienarmen kam es zur signifikanten Verbesserung der körperlichen Symptomatik ( $p < 0,001$ ), erkennbar an der Abnahme der mittleren Gesamtwerte bis zum Studienende. Die Placebogruppe zeigte eine signifikant höhere Abnahme des Gesamtwertes zum Zeitpunkt W2 gegenüber der Verumgruppe ( $p = 0,03$ ), einen signifikanten Unterschied innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes zwischen beiden Stichproben ( $p = 0,34$ ) sowie eine Zeit x Gruppe Interaktion ( $p = 0,32$ ) bestanden nicht.

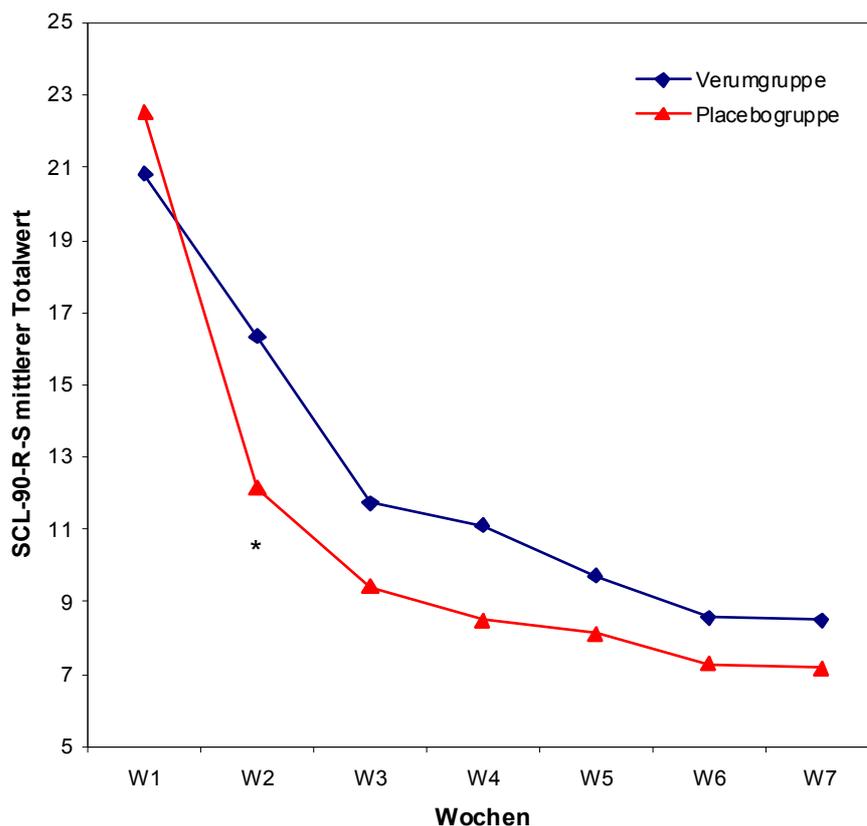


Abbildung 4: SCL- 90- R- S Gesamtwerte im Behandlungsverlauf (LOCF)

#### 4.2.3.4 BDI

Abbildung 5 gibt den Mittelwert der BDI Gesamtwerte für die Verum- und Placebogruppe zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten an. Bei beiden Behandlungsgruppen ergab sich eine signifikante Abnahme der mittleren Gesamtwerte über die 6 Wochen ( $p < 0,001$ ). Die Abnahme der Punktwerte unterschied sich im zeitlichen Verlauf nicht signifikant zwischen beiden Stichproben ( $p = 0,88$ ). Es wurde keine signifikante Zeit x Gruppe Interaktion gefunden ( $p = 0,89$ ).

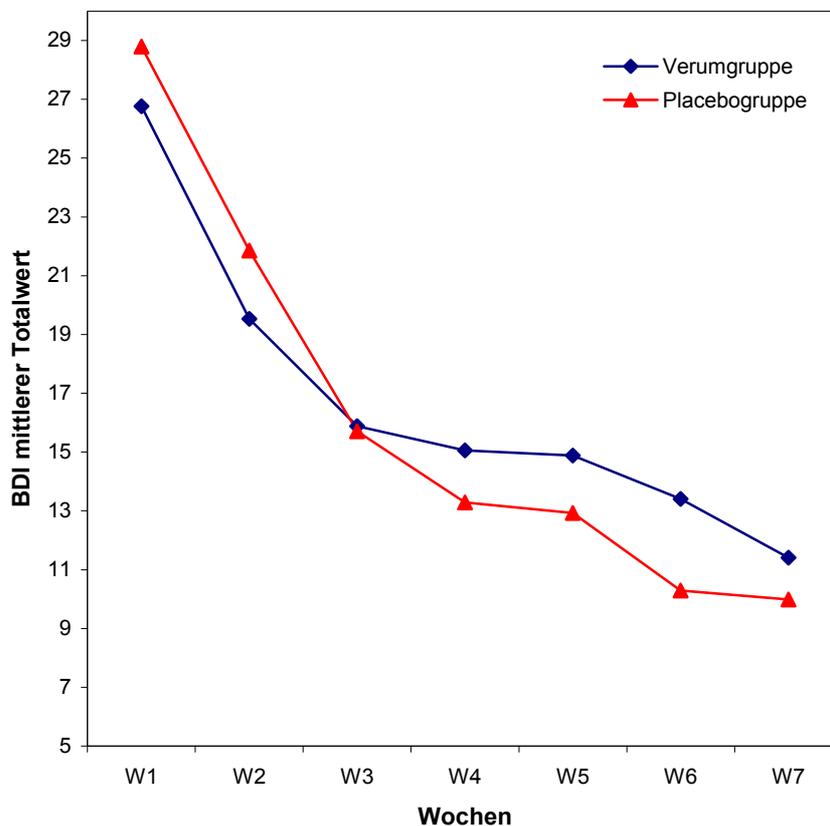


Abbildung 5: BDI Gesamtwerte im Behandlungsverlauf (LOCF)

### 4.3 Verhältnis von Remission und Response

Nach dem Behandlungszeitraum von 6 Wochen erreichten insgesamt 19 (52,8%) Probanden eine Response, also eine Reduktion des Punktwertes auf der Hamilton-Depressionsskala um mindestens 50% gegenüber vom Ausgangswert. Davon gehörten 11 (57,9%) Probanden der Verumgruppe und 8 (47,1%) Probanden der Placebogruppe an. Die Anzahl der Responder in der Verumgruppe war statistisch jedoch nicht signifikant höher als in der Placebogruppe ( $p=0,51$ ).

Unter den Respondern erreichten insgesamt 10 (27,8%) Probanden eine Remission mit einem Punktwert  $\leq 7$  auf der Hamilton-Depressionsskala. In der Verumgruppe fanden sich 4 (21,1%) und in der Placebogruppe 6 (35,3%) Probanden mit Remission. Der Unterschied zwischen beiden Studiengruppen war statistisch nicht signifikant ( $p=0,46$ ).

Abbildung 6 bildet die Anzahl der Nonresponder, Responder und der Studienteilnehmer mit Remission, jeweils für die Verum- und Placebogruppe ab.

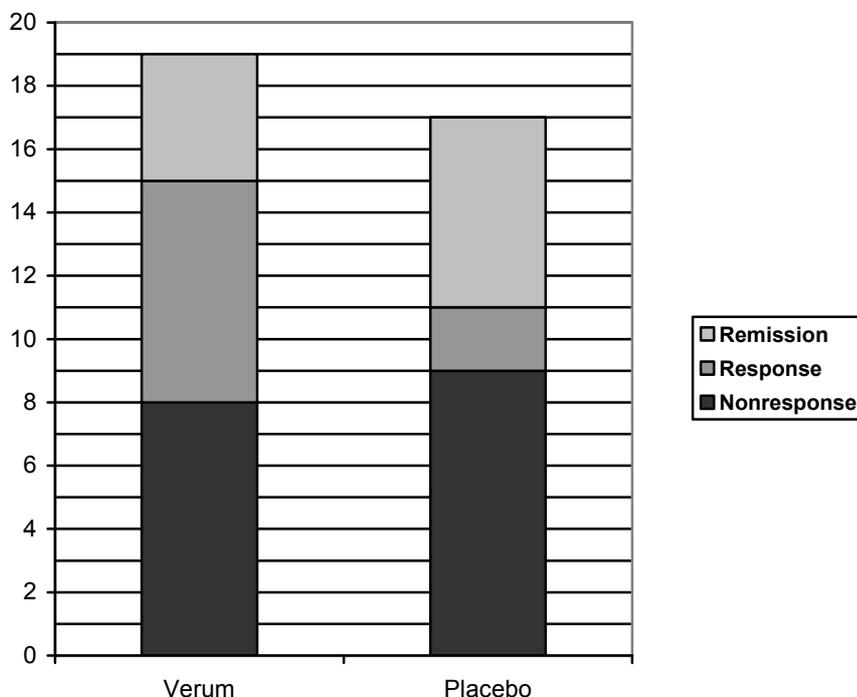


Abbildung 6: Anzahl der Probanden mit Nonresponse, Response und Remission nach 6 Wochen

## 4.4 Vorzeitiges Studienende

Von 40 inkludierten Studienteilnehmern zogen vier unmittelbar ihr Einverständnis zurück und gingen nicht in die Auswertung ein. Von den 36 Probanden, die Studienmedikation erhielten, brachen insgesamt 11 Probanden (30,6%) die Untersuchung vorzeitig ab. Bei 7 Patienten führten unerwünschte Arzneimittelwirkungen und bei weiteren 4 Teilnehmern ein unzureichender Behandlungserfolg zum vorzeitigen Studienende.

Insgesamt 7 Teilnehmer mit vorzeitigem Studienende entstammten der Verumgruppe und 4 der Placebogruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nicht ( $p=0,32$ ).

Die Patienten in der Verumgruppe beendeten im Durchschnitt nach 20,11 ( $\pm 11,45$ ) Tagen und die Patienten in der Placebogruppe nach 14,6 ( $\pm 7,7$ ) Tagen vorzeitig die Studie.

In der Placebogruppe war die mittlere Zeit bis Studienabbruch jedoch nicht statistisch signifikant kürzer als in der Verumgruppe ( $p=0,51$ ).

## 4.5 Dosis der Studienmedikation

Die mittlere Tagesdosis der Studienmedikation (Quetiapin/Placebo) war bei den Patienten in der Verumgruppe mit 300 mg ( $\pm 87,71$  mg) signifikant geringer ( $p<0,01$ ), als bei denen in der Placebogruppe mit 433,33 mg ( $\pm 77,85$  mg).

## 4.6 Lorazepam-Komedikation

Von den 19 Probanden der Verumgruppe und 17 Probanden der Placebogruppe erhielten jeweils 9 eine Begleittherapie mit Lorazepam. Das Benzodiazepin Lorazepam wurde vorübergehend bei starker Unruhe und Ängsten als Bedarfsmedikation verabreicht. Tabelle 7 enthält die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der Lorazepam-Kummulativdosis über die Studiendauer für jeden Studienarm. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Lorazepambedarf zwischen beiden Behandlungsgruppen ( $p=0,45$ ).

	Verumgruppe (n=9)	Placebogruppe (n=9)	p
Gesamtdosis in mg	18,61 ( $\pm 15,23$ )	16,1 ( $\pm 19,5$ )	0,45

Tabelle 7: Kummulativdosis der Lorazepam Komedikation

## 4.7 Körpergewicht und paraklinische Daten

Die in Tabelle 8 angegebenen Mittelwerte, Standardabweichungen und die dazugehörigen p-Werte des Körpergewichtes in Kilogramm und der Leberenzyme Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT) in mU/l zum Behandlungsbeginn (W1), zeigten zwischen Verum- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede.

	Verumgruppe (n=19)	Placebogruppe (n=17)	p
Körpergewicht in Kilogramm	75,4 ( $\pm$ 15,8)	71,2 ( $\pm$ 15,3)	0,29
Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) in U/l	26,8 ( $\pm$ 17,7)	21,6 ( $\pm$ 8,2)	0,56
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in U/l	25,9 ( $\pm$ 14,4)	23,1 ( $\pm$ 9,7)	0,85
$\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT) in mU/l	22,7 ( $\pm$ 9,0)	26,7 ( $\pm$ 15,2)	0,94

Tabelle 8: Klinische und paraklinische Parameter vor Behandlungsbeginn (W1)

Im Verlauf der Behandlung stieg das mittlere Körpergewicht der Probanden, die mit Quetiapin und Citalopram behandelt wurden, von 75,4 (STAW:  $\pm$ 15,8) Kilogramm vor Behandlungsbeginn (W1) auf 77,91 ( $\pm$ 16,05) Kilogramm nach 2 Wochen (W3), auf 78,85 ( $\pm$ 15,67) Kilogramm nach 4 Wochen (W5) und fiel zum Studienende (W7) auf 77,69 ( $\pm$ 16,53) Kilogramm. Im Durchschnitt erhöhte sich das Körpergewicht statistisch nicht signifikant um 2,29 Kilogramm (3,03%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Wochen ( $p=0,78$ ).

In der Gruppe derer, die mit Placebo und Citalopram behandelt wurden, veränderte sich das mittlere Körpergewicht geringfügiger von 71,22 ( $\pm$ 15,3) Kilogramm zu Beginn auf 70,91 ( $\pm$ 15,42) Kilogramm bei W3 und 71,33 ( $\pm$ 15,25) Kilogramm bei W5 sowie auf 71,42 ( $\pm$ 15,17) Kilogramm bei W7. Insgesamt kam es zu einer nicht signifikanten Zunahme des Körpergewichtes um 0,2 Kilogramm (0,3%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes ( $p=0,90$ ).

Zum Studienende unterschieden sich das mittlere Körpergewicht der Patienten in der Verumgruppe von denen in der Placebogruppe nicht signifikant ( $p=0,29$ ).

In Abbildung 7 sind die Veränderungen des Körpergewichtes der Verum- und Placebogruppe graphisch dargestellt.

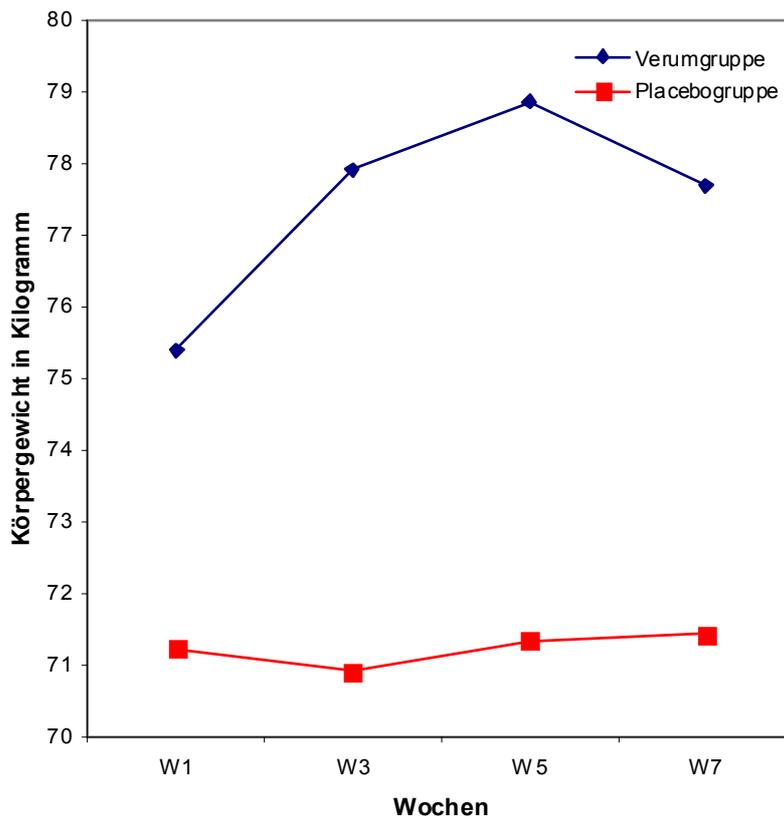


Abbildung 7: mittleres Körpergewicht (in Kilogramm) im Behandlungsverlauf

Abbildung 8 stellt die Laborwerte der Leberenzyme GOT, GPT und  $\gamma$ GT (Mittelwerte in U/l) jeweils für die Verumgruppe und Placebogruppe im Behandlungsverlauf graphisch dar. Bei keinem der Laborparameter kam es zu signifikanten Veränderungen innerhalb ( $p > 0,47$ ) oder zwischen Verum- und Placebogruppe ( $p > 0,56$ ).

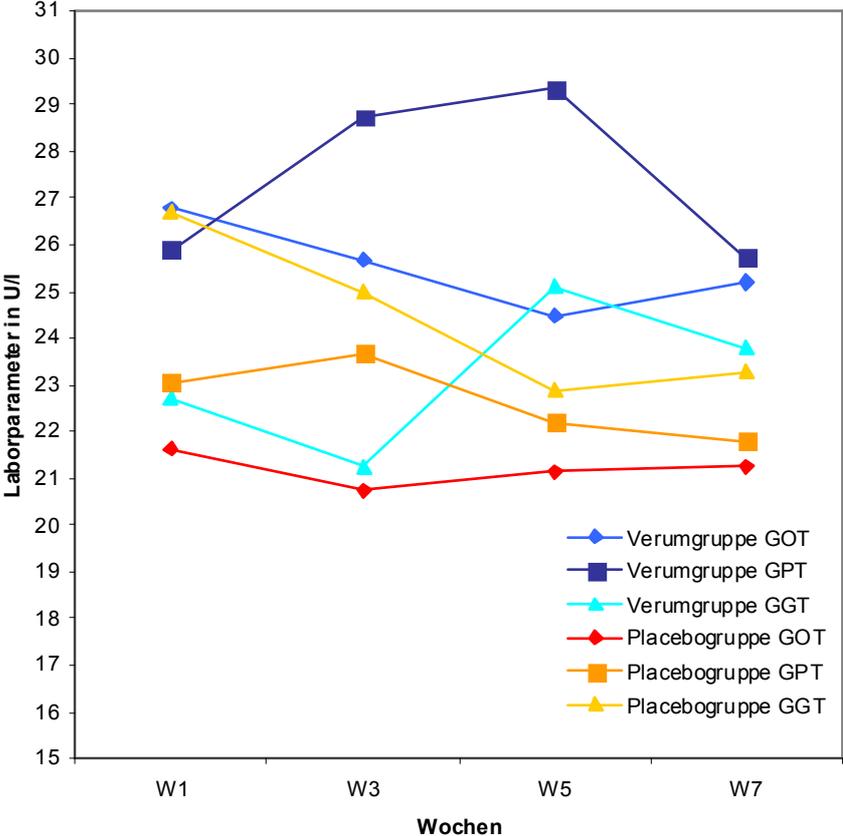


Abbildung 8: Leberenzyme (in U/l) im Behandlungsverlauf

## 4.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind in Tabelle 9 zusammengefasst und den Behandlungsgruppen zugeordnet. In der Verumgruppe wurde bei 16,7% der Patienten eine Sedierung beobachtet, während in der Placebogruppe keine Sedierung auftrat. Das Ergebnis war statistisch signifikant ( $p=0,02$ ).

Hinsichtlich Übelkeit, Orthostatische Dysregulation, Kopfschmerzen und Schwindel zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt 6 Patienten (4 Patienten aus der Verumgruppe, 2 Patienten aus der Placebogruppe) brachen die Studie auf Grund unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Übelkeit, Sedierung, Orthostatische Dysregulation) vorzeitig ab.

Darüber hinaus bestand eine gute Verträglichkeit der Studienmedikation und es wurden anhand der UKU-Nebenwirkungsskala überwiegend keine bis mäßige Leistungseinbußen durch vorhandene unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Rater und Patient eingeschätzt.

Bei keinem Studienteilnehmer wurden hypomane oder manische Episoden, gemessen anhand der Young-Manie-Ratingskala (YMRS) beobachtet.

UAW	Gesamt (n=36)	Verumgruppe (n=19)	Placebogruppe (n=17)	p
Übelkeit	13,9%	5,6%	8,3%	0,65
Orthostatische Dysregulation	11,1%	8,3%	2,8%	0,6
Sedierung	16,7%	16,7%	0	*0,02
Kopfschmerzen	8,3%	5,6%	2,8%	0,9
Schwindel	5,6%	5,6%	0	0,48

Tabelle 9: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Prozent

## 5. Diskussion

### 5.1 Allgemein

Somatische Symptome sind häufig bei Patienten, die an einer Episode einer Major Depression leiden. Im klinischen Alltag sind diese Symptome häufig eine Behinderung für die Patienten und sie verringern die Lebensqualität zusätzlich zu den psychologischen Symptomen [Corruble und Guelfi 2000].

In der Behandlung von Patienten mit einer Major Depression und somatischen Symptomen wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Benjamin Franklin die praktisch-klinische Erfahrung gemacht, dass die Zugabe von Quetiapin zur antidepressiven Therapie bei der Erzielung von Remission hilfreich war, wenn nur eine Teil-Response erzielt wurde.

Bisher existieren nur wenige Untersuchungen zur medikamentösen Behandlung der Major Depression mit ausgeprägten somatischen Symptomen. Insbesondere wurden die Patienten nicht nach diesen Kriterien ausgewählt.

In einigen kontrollierten Studien wurden Duloxetin und Venlafaxin, Antidepressiva mit einem dualen Wirkansatz (SNRI), gegen Placebo und teilweise gegen einen Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) verglichen und dabei schmerzassoziierte und nichtschmerzhafte somatische Symptome berücksichtigt [z.B. Goldstein et al. 2004, Detke et al. 2002a, Detke et al. 2002b, Detke et al. 2004, Parahia et al. 2006, Lee et al. 2007, Brecht et al. 2007, Sir et al. 2005].

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand, gibt es keine Studien mit Quetiapin oder einem anderen Atypischen Antipsychotikum, als Zusatztherapie oder Kombinationstherapie mit einem Antidepressivum bei einer unipolaren depressiven Episode mit ausgeprägten somatischen Symptomen.

Die Zugabe eines zweiten Medikamentes zur Wirkungsverstärkung der antidepressiven Standardtherapie geschieht vorrangig als Augmentation bei therapieresistenter Depression. Dafür wurden in offenen [Doree et al. 2004, Vavrusova 2002, Sagud et al. 2006, Baune et al. 2007, Carta et al. 2007, Anderson et al. 2009, Olver et al. 2008] und

kontrollierten [McIntyre et al. 2007b, Chaput et al. 2008, Bauer et al. 2009] Untersuchungen, Atypische Antipsychotika wie Quetiapin zur Behandlung einer unipolaren Depression (Major Depression) überprüft. Weiterhin existieren Untersuchungen mit Quetiapin als Kombinationstherapie bei unipolarer Depression ohne psychotische Symptome [Garakani et al. 2008] und mit psychotischen Symptomen [Konstantinidis et al. 2007] sowie Quetiapin als Monotherapie bei depressiver Episode im Rahmen einer Major Depression [Cutler et al. 2009, Weisler et al. 2009] und Bipolaren Störung [Thase et al. 2006, Weisler et al. 2008].

In der vorliegenden Untersuchung wurde sich für eine initiale Kombinationstherapie entschieden. Eine initiale Kombinationstherapie hat gegenüber einer Augmentation oder einem sequenziellen Vorgehen den Vorteil, dass Behandlungszeit gespart wird.

## 5.2 Diskussion primärer und sekundärer Wirksamkeitsvariablen

Als primäre Wirksamkeitsvariable der vorliegenden Studie war die Veränderung der HAMD-17 vom Ausgangswert (Baseline=W1) und nach 6-wöchiger Behandlung (W7) definiert.

Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der Skalen HAMD-17, SCL-90-R-S, MADRS und BDI im Zeitverlauf, der Anteil an Patienten mit Remission (HAMD-Wert  $\leq$  7) und Response (Reduktion des HAMD-Wertes um 50%), die Veränderung von der Baseline zum Abschluss der Studie im Punktwert der SCL-90-R-S, der MADRS, des BDI, CGI sowie die benötigte kumulative Lorazepam-Komedikation, Veränderungen des Körpergewichtes und relevanter Laborparameter, die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Dosis der Studienmedikation und die Zeit bis zum Studienabbruch gewählt.

Im Verlauf von 6 Wochen reduzierten sich die Gesamtpunkte der HAMD-17-Skala um durchschnittlich 12,32 ( $\pm$ 6,16) in der Verumgruppe und 10,71 ( $\pm$ 5,06) in der Placebogruppe. Die Abnahme der Gesamtpunkte war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ), der geringe Unterschied bei Studienende jedoch nicht signifikant

( $p=0,43$ ). Lediglich zum Zeitpunkt W4 zeigte sich eine statistisch signifikant größere Abnahme der mittleren HAMD-17-Punkte im Verumarm ( $p=0,036$ ). Weiterhin offenbarte sich ein Trend für eine Zeit x Gruppen Interaktion mit einem Vorteil in der Verumgruppe, wobei allerdings das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ( $F[6,29]=2,04$ ,  $p=0,09$ ). Wurden nur jene Patienten in den Berechnungen berücksichtigt, die die Studie vollständig 6 Wochen durchliefen, so zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Verumgruppe anhand der Abnahme der HAMD-Gesamtpunkte zum Studienende ( $p=0,04$ ).

Möglicherweise führte die Kombinationstherapie mit Quetiapin zu einer geringgradig rascheren Symptomreduktion, die jedoch im weiteren Verlauf nicht anhielt, so dass der Trend nicht aufrechterhalten blieb. Andererseits könnten Probanden, die die Studie vorzeitig abbrachen zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Probanden der Verumgruppe beendeten im Durchschnitt nach 20,11 ( $\pm 11,45$ ) Tagen, überwiegend aufgrund von Nebenwirkungen, die weitere Teilnahme, was dem Zeitpunkt W4 entsprach.

Schmerzsymptome und nicht schmerzassoziierte somatische Symptome, gemessen mit der SCL-90-R Unterskala Somatisierung, reduzierten sich in beiden Behandlungsgruppen signifikant ( $p<0,001$ ). Nach 6 Wochen verringerte sich der Gesamtpunktwert in der Verumgruppe um 11,94 ( $\pm 10,53$ ) und in der Placebogruppe um 15,43 ( $\pm 8,92$ ). Der Vorteil in der Placebogruppe war gegenüber der Verumgruppe nicht signifikant ( $p=0,25$ ). Zum Zeitpunkt W2 bestand eine signifikant größere Verringerung der mittleren Gesamtwerte im Placeboarm ( $p=0,03$ ). Eine Zeit x Gruppe Interaktion zeigte sich nicht ( $p=0,32$ ). Eine Erklärung für die beobachtete signifikant stärkere Reduktion somatischer Symptome zum Zeitpunkt W2 in der Placebogruppe, wäre die in der Verumgruppe durch Quetiapin vermehrt induzierten Nebenwirkungen wie Schwächegefühle im Rahmen verstärkter Sedierung und kreislaufbedingtem Schwindel in der Aufdosierungsphase. Schwächegefühl und Schwindel sind Symptome, die mit dem SCL-90-R-S erfasst werden und schwer zwischen somatischen Symptomen der Depression und unerwünschter Arzneimittelwirkung differenziert werden können.

Die Anzahl der Responder in der Verumgruppe war nicht signifikant höher als in der Placebogruppe ( $p=0,51$ ). Unter den Respondern erreichten insgesamt 10 (27,8%)

Probanden eine Remission mit einem Punktwert  $\leq 7$  auf der Hamilton-Depressionsskala. In der Verumgruppe fanden sich 4 (21,1%) und in der Placebogruppe 6 (35,3%) Probanden mit Remission. Der Unterschied zwischen beiden Studiengruppen war statistisch nicht signifikant ( $p=0,46$ ).

In den weiteren Ratingskalen, die zur Messung depressiver Symptomatik (MADRS, BDI) und zur Einschätzung des Schweregrades und der Veränderung des klinischen Gesamteindrucks (CGI) angewandt wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Es fanden sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede bei den Laborwerten der Leberenzyme GOT, GPT und  $\gamma$ GT, im Lorazepam-Bedarf und in der Zeit bis zum vorzeitigen Studienende. Im Durchschnitt erhöhte sich das Körpergewicht statistisch nicht signifikant um 2,29 Kilogramm (3,03%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Wochen in der Verumgruppe, wohingegen in der Placebogruppe nur ein minimaler Anstieg um 0,2 Kilogramm zu verzeichnen war. Der Unterschied war nach 6 Wochen jedoch nicht signifikant ( $p=0,29$ ). Die Kombination aus 5-HT<sub>2A</sub>- und H<sub>1</sub>-antagonistischen Eigenschaften mit Einflüssen auf den Appetit, könnte die Zunahme des Körpergewichtes erklären [Leibowitz et al. 1990]. Weiterhin könnten eine geringere Aktivität durch Sedierung, Veränderungen im Grundenergieumsatz und Hormonveränderungen (z.B. Leptin) ursächlich sein [Goudie et al. 2005, Megna et al. 2006].

Die mittlere Dosis der Studienmedikation war in der Verumgruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe (300 mg versus 433,33 mg,  $p<0,01$ ). Da die Dosis der Studienmedikation nach klinischem Eindruck zwischen 300 mg und 600 mg angepasst wurde, kann der Unterschied mit der deutlich höheren mittleren Dosis in der Placebogruppe als indirekter Hinweis einer mangelnden Wirksamkeit gewertet werden. Weiterhin sind die sedierenden Eigenschaften des Quetiapins für die geringere Dosis in der Verumgruppe verantwortlich.

Sedierung war die am häufigsten beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkung (16,7%), die ausschließlich in der Verumgruppe auftrat ( $p=0,02$ ). Schwindel wurde ebenfalls nur in der Verumgruppe beobachtet, der jedoch mit 5,6% nicht signifikant

häufiger als in der Placebogruppe war ( $p=0,48$ ). Die sedierenden Effekte von Quetiapin erklären sich aus der hohen Affinität zum H1-Rezeptor. Diese nehmen allerdings im Verlauf ab, was an einer Toleranzentwicklung in der Interaktion mit dem Rezeptor liegt [Goldstein et al. 2000]. Die anderen häufiger beobachteten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Übelkeit, konnten vor allem dem Citalopram angelastet werden [Baldwin und Johnson 1995].

Die aufgestellte Hypothese, dass die Kombinationsbehandlung mit Citalopram und Quetiapin, in Bezug auf antidepressive Effekte und Rückgang von somatischen Symptomen gegenüber Citalopram und Placebo bei Patienten mit somatischer Depression (Major Depression mit somatischen Symptomen) überlegen sei, bestätigte sich anhand der primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen nicht.

Entgegen der Annahme kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer deutlichen Abnahme somatischer und psychischer Symptome im Beobachtungszeitraum. Zum Studienende zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil eines Behandlungsansatzes. Die Zusatzmedikation mit Quetiapin ging trotz insgesamt guter Verträglichkeit jedoch mit vermehrten Nebenwirkungen einher.

Im folgendem, werden die erhobenen Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen, mit denen ausgewählter Studien verglichen und diskutiert.

### 5.2.1 Antidepressiva mit dualem Wirkansatz

Duloxetin, ein Antidepressivum mit dualem Wirkansatz (SNRI) wurde hinsichtlich der Wirksamkeit bei somatischen Symptomen bei Major Depression randomisiert, doppelblind sowie aktiv- und/oder placebokontrolliert untersucht.

Die folgenden vorgestellten Studien verglichen Duloxetin mit dem SSRI Paroxetin anhand der HAMD-17 zur Einschätzung des Schweregrades der Depression und Erfassung der Studienteilnehmer mit Remission (HAMD-17-Gesamtpunkte  $\leq 7$ ) und Response (HAMD-17-Gesamtpunkte  $\leq 50\%$ ). Zur Beurteilung von Veränderungen somatischer Symptome (Schmerzen und nichtschmerzhaft Symptome) über den Beobachtungszeitraum, kamen die Visuelle Analogskala (VAS), das Somatic Symptom Inventory (SSI) und die HAMD-17 Unterskala Angst/Somatisierung sowie in einer Studie der Symptom Questionnaire (SQSS) und das Brief Pain Inventory (BPI) zum Einsatz.

Goldstein et al. [2004] fanden in einem achtwöchigen Vergleich von Duloxetin 40 mg oder 80 mg und dem SSRI Paroxetin 20 mg mit jeweils 353 Probanden, eine signifikante Überlegenheit von Duloxetin 80 mg gegenüber Placebo und Paroxetin hinsichtlich einer Reduktion der HAMD-17-Punktwerte. Im Vergleich zu Paroxetin waren in der Gruppe mit Duloxetin 80 mg die HAMD-17 Gesamtpunkte nach 8 Wochen um durchschnittlich 2,39 Punkte signifikant geringer (-8,61 vs -6,22).

Ebenfalls zeigte sich eine signifikante Überlegenheit in der Abnahme der gemessenen Gesamt-Schmerzstärke anhand der Visuellen Analogskala (VAS) sowie des Punktwertes der HAMD-17 Unterskala Angst/Somatisierung gegenüber Placebo. Paroxetin und Duloxetin 40 mg unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant gegenüber Placebo.

Dreißig Prozent der Probanden erreichten in der Placebogruppe eine Remission, unter Paroxetin erreichten 37% und unter Duloxetin 80 mg 50% eine Remission.

Die Response- und Remissionsrate (LOCF) unter Duloxetin 80 mg waren signifikant höher als unter Placebo, allerdings nicht signifikant höher gegenüber Paroxetin.

In einer weiteren Studie von Detke und Mitarbeitern [2004] mit Duloxetin 80 mg (n= 95) oder 120 mg (n= 93), Paroxetin 20 mg (n= 86) und Placebo (n= 93) bei der Akuttherapie einer Major Depression im Vergleich, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

anhand Reduktion mittlerer HAMD-17 Punktwerte nach 8 Wochen zwischen Duloxetin (80 mg und 120 mg) und Paroxetin (-11,01 vs -11,68) bei signifikanten Vorteilen gegenüber Placebo.

Körperliche Symptome, gemessen anhand des Somatic Symptom Inventory (SSI), der HAMD-17 Unterskala Angst/Somatisierung und Visuellen Analogskala (VAS) waren sowohl unter Duloxetin, als auch unter Paroxetin gegenüber Placebo signifikant gebessert. Allerdings wurden keine wesentlichen signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und Paroxetin gefunden.

Die Remissionsrate in der Duloxetingruppe von 46% unterschied sich nicht signifikant gegenüber der Paroxetingruppe von 44%.

Parahia et al. [2006] untersuchten ebenfalls über 8 Wochen Duloxetin 80 mg (n= 93) und 120 mg (n= 103) im Vergleich zu Paroxetin 20 mg (n= 97) und Placebo (n= 99). In beiden Studienarmen mit Duloxetin verringerte sich der HAMD-17-Gesamtpunktwert statistisch signifikant gegenüber Placebo, nicht aber gegenüber der Vergleichsgruppe mit Paroxetin (-12,14 vs -11,92).

Die Gesamt-Schmerzstärke, gemessen anhand der VAS reduzierte sich signifikant bei Duloxetin 80 mg, allerdings nicht unter einer Dosis von 120 mg als auch in der Paroxetingruppe und Placebogruppe. Ein signifikanter Unterschied fand sich zwischen der Duloxetin- und Paroxetin-Untersuchungsgruppe nicht.

Die mit dem Somatic Symptom Inventory (SSI-28) erfassten somatischen Symptome, unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Ausprägung und Häufigkeit gegenüber Placebo und zwischen der Duloxetingruppe (80 mg und 120 mg) und Paroxetingruppe.

Eine Remission erreichten in der Duloxetingruppe (80 mg) 44%, in der Paroxetingruppe 43% und mit Placebo 33%. Die Response- und Remissionsraten in den Behandlungsgruppen mit Duloxetin und Paroxetin unterschieden sich nicht signifikant von Placebo. Es zeigten sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und Paroxetin.

In einer Studie von Lee et al. [2007] wurde der SNRI Duloxetin 60 mg (n= 238) allein gegen den SSRI Paroxetin 20 mg (n=240) über 8 Wochen verglichen. Dabei offenbarte sich eine annähernd gleich starke Reduktion der mittleren HAM-17-Gesamtpunkte (-11,74 vs -11,77), der Gesamt-Schmerzstärke, gemessen mittels VAS sowie der Gesamtpunkte des Somatic Symptom Inventory (SSI-28) und der Unterskala

Angst/Somatisierung der HAMD-17. Duloxetin war gegenüber Paroxetin statistisch nicht signifikant überlegen.

Die Remissionsrate betrug unter Duloxetin 49% und unter Paroxetin 50%. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen gefunden.

Während in den zuvor zitierten Studien auch Patienten mit der Diagnose einer Major Depression ohne prominente somatische Symptome eingeschlossen und Veränderungen in den entsprechenden Ratingskalen (VAS, SSI) ausgewertet wurden, randomisierte Brannan et al. [2005] in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie 282 Patienten mit einer Major Depression und begleitenden Schmerzsymptomen. Dabei war anhand des Brief Pain Inventory (BPI) ein mittlerer Schmerz-Score  $\geq 2$  zum Studieneinschluss erforderlich.

Die Veränderungen mittlerer Gesamtwerte der somatischen Subskala des Symptom Questionnaire (SQSS) sowie dem mittleren Schmerzwert vom Brief Pain Inventory (BPI), unterschieden sich nach 7 Wochen Behandlung mit Duloxetin 60 mg nicht signifikant zur Placebogruppe.

Einen signifikanten Vorteil für die mit Duloxetin behandelten Probanden, fanden Brannan und Mitarbeiter bei der Gesamt-Schmerzstärke, gemessen mittels VAS.

Zusammenfassend zeigten sich uneinheitliche Ergebnisse in der Wirksamkeit von Duloxetin auf Schmerzsymptome und nicht schmerzhaften somatischen Symptomen im Rahmen einer Major Depression. Im Vergleich zum SSRI Paroxetin konnten in den Untersuchungen von Goldstein et al. [2004], Detke et al. [2004], Parahia et al. [2006] und Lee et al. [2007] keine signifikanten Vorteile von Duloxetin hinsichtlich somatischer Symptome gefunden werden.

Spielmanns [2008] sah in seiner Metaanalyse von 5 Studien mit Duloxetin einen nichtsignifikanten analgetischen Effekt von Duloxetin und fand keine hinreichenden Belege für ein Antidepressivum mit analgetischen Eigenschaften bei Patienten mit einer Major Depression. Mit Ausnahme der Studie von Goldstein et al. [2004], zeigten sich keine signifikante Überlegenheit von Duloxetin gegenüber Paroxetin in der Abnahme der mittleren HAMD-17-Gesamtpunkte zum Studienende. In keiner der vorgestellten Studien remittierten signifikant mehr Probanden unter Duloxetin als unter Paroxetin.

Eine umfassende Metaanalyse vom Institut für Qualität u. Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG 2009] zur Wirksamkeit von SNRI bei Major Depression,

offenbarte unter Duloxetin eine signifikante Besserung somatischer Symptome gegenüber Placebo mit nur geringer Effektstärke, wohingegen zu Paroxetin kein signifikanter Unterschied bestand. Bei niedriger Heterogenität der Studienergebnisse, fanden sich auch keine Vorteile in der Remissionsrate (HAMD-17  $\leq$  7) unter Duloxetin gegenüber anderen Antidepressiva (SSRI). Insgesamt besitzt die Therapie mit Duloxetin keine eindeutige Überlegenheit gegenüber dem SSRI Paroxetin bei Depression mit somatischen Symptomen.

Die Reduktion mittlerer Gesamtwerte anhand der HAMD-17 im Beobachtungszeitraum von 6 bis 8 Wochen, war im Bereich von 10 bis 12 Punkten in den Studien von Detke et al. [2004], Parahia et al. [2006] und Lee et al. [2007], mit den denen dieser Studie vergleichbar. Die Remissionsraten erstreckten sich von 44% bis 50% unter der Behandlung mit Duloxetin und von 37% bis 50% mit Paroxetin. Diese waren wesentlich höher als die eigenen Remissionsraten in der vorliegenden Studie von 21,1% (Quetiapin+Citalopram) und 35,3% (Placebo+Citalopram).

Möglicherweise hätte in der eigenen Untersuchung ein Beobachtungszeitraum von 8 Wochen, wie in den zitierten Studien, zu einer höheren Remissionsrate zum Studienende geführt. Eine Behandlung mit Duloxetin oder Venlafaxin hat den Vorteil, dass es sich um eine Monotherapie handelt und mit einem Präparat hemmende Wirkungen auf die Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme erzeugt werden. Eine eindeutige Überlegenheit bei der Behandlung somatischer Symptome ließ sich anhand der zitierten Studien jedoch nicht nachweisen. Durch eine Kombination eines SSRIs wie Citalopram mit Quetiapin werden neben der Hemmung der Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme noch weitere Wirkeffekte an verschiedenen Rezeptoren erzeugt [Goldstein et al. 2008]. Eine daraus resultierende Überlegenheit in der Behandlung einer Major Depression mit somatischen Symptomen fand sich jedoch nicht.

Da die zitierten Untersuchungen andere Ratingskalen zur Erfassung somatischer Symptome benutzten ist nur ein eingeschränkter Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung möglich.

## 5.2.2 Einsatz von Quetiapin bei der Major Depression

Für Quetiapin konnten im Vorfeld in mehreren Studien positive Wirkungen auf affektive Symptome nachgewiesen werden [Calabrese et al. 2005, Kasper 2004, Adityanjee und Schulz 2002].

Dabei waren die Mechanismen der antidepressiven Aktivität von Quetiapin unklar.

DeVane und Nemeroff [2001] identifizierten mindestens 20 Metabolite von Quetiapin.

Davon rückte der Metabolit N-Desalkylquetiapin (Norquetiapin) besonders in das Interesse der Forschung, da er Ähnlichkeit in der chemischen Struktur zu Antidepressiva (z.B. Desipramin) besitzt. Jensen et al. [2008] postulierten, dass N-Desalkylquetiapin durch eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme und einem partiellen 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus antidepressive Effekte besitzt. Weiterhin wurden antidepressivartige Effekte durch N-Desalkylquetiapin mit dem Tail Suspension Test anhand eines Mausmodells (VMAT2, heterozygot) gefunden. In einer Übersicht von Goldstein und Mitarbeitern [2008] über die verschiedenen psychopharmakologischen Eigenschaften von Quetiapin wurden kombinierte Wirkeffekte an verschiedenen Rezeptoren, wie ein Antagonismus an Dopamin-(D<sub>2</sub>) und Serotonin-(5-HT<sub>2A</sub>) Rezeptoren sowie eine Affinität zu 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung durch N-Desalkylquetiapin benannt.

Hinter relevanten Messgrößen der folgenden vorgestellten Studien sind zum Vergleich die eigenen Werte in Klammern angegeben.

### 5.2.2.1 Quetiapin als Kombinationstherapie mit einem SSRI

In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie [Garakani et al. 2008], wurden 114 Patienten mit einer Major Depression mit Fluoxetin und zusätzlich Quetiapin oder Placebo über 8 Wochen behandelt. Das Studiendesign in Form einer Kombinationsbehandlung (2-Zügeltherapie) gleicht dem der vorliegenden Untersuchung.

Die Studienteilnehmer hatten mittlere MARDS-Gesamtwerte von 30,08 (25,2) bei Studienbeginn.

In beiden Gruppen zeigten sich signifikante Verbesserungen anhand MADRS, CGI-S und CGI-I. Signifikante Vorteile oder schnelleres Ansprechen einer Behandlungsgruppe wurden nicht gefunden.

76,3 % (69,4%) der Studienteilnehmer vollendeten den Beobachtungszeitraum von 8 Wochen. Eine Remission erreichten 56,1% (27,8%) der Patienten, davon 49,2% (21,1%) mit Quetiapin und 63,2% (35,3%) mit Placebo. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht gefunden.

Die mittlere Dosis von Quetiapin betrug 47,3 mg/d (300 mg/d) und unterschied sich nicht signifikant von Placebo mit 54,58 mg/d (433,33 mg/d).

Im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung, hatten die Studienteilnehmer einen etwas höheren mittleren Ausgangswert der MADRS sowie höhere Remissionsraten in beiden Studienarmen. Die nach prominenten körperlichen Symptomen selektierte Patientenpopulation mit schwerer zu erreichender Remission, könnte zu den geringeren Remissionsraten in der vorliegenden Studie geführt haben.

Die Ergebnisse nach 8 Wochen, waren mit denen dieser Studie vergleichbar. Eine signifikant stärkere Abnahme der depressiven Symptomatik wurde in der Quetiapin-Gruppe ebenfalls nicht gefunden.

Es wurden weiterhin keine signifikanten Unterschiede in Veränderungen des Körpergewichtes gefunden und in der Quetiapin-Gruppe war Sedierung ebenfalls signifikant häufiger beobachtet worden.

Garakani und Mitarbeiter legten in ihrer Studie kein besonderes Augenmerk auf somatische Symptome, so dass hierzu keine Aussage vorlag.

Weiterhin kam im Unterschied zur vorliegenden Studie der SSRI Fluoxetin zum Einsatz. Der Dosisbereich von 25 mg bis 100 mg der Studienmedikation war wesentlich geringer gewählt als in der vorliegenden Studie (300 mg bis 600 mg). Es konnte lediglich ein positiver Effekt auf vorhandene Schlafstörungen in der Verumgruppe beobachtet werden. Dabei kam es nicht zu einem schnelleren Erreichen einer Response oder Remission.

Die Behandlung einer depressiven Episode mit einem Antidepressivum und einem zusätzlichen Psychopharmakon wurde auch hinsichtlich einer Beschleunigung des Wirkungseintritts untersucht. Die Kombination mit atypischen Antipsychotika oder dem COX-2-Hemmer Celecoxib führte in einigen Studien zu einer schneller einsetzenden

antidepressiven Wirkung [Dubé et al. 2007, Schüle et al. 2007, Uchida et al. 2005, Nery et al. 2008].

Akhondzadeh und Mitarbeiter [2009] fanden in einem gleichen Studiendesign bei 40 Patienten mit einer Major Depression zwar eine signifikant höhere Abnahme der HAMD-Gesamtpunkte nach 6 Wochen für die Kombination Fluoxetin + Celecoxib gegenüber Fluoxetin + Placebo, aber nach 1 Woche war bereits in beiden Behandlungsgruppen eine signifikante Reduktion der HAMD-Gesamtpunkte sichtbar, ein schnelleres Ansprechen fand sich in der Verumgruppe nicht.

#### 5.2.2.2 Quetiapin als Augmentation bei therapieresistenter Depression

In einer Übersicht über die Augmentation mit Antipsychotika bei therapieresistenter Depression zeigten sich Hinweise auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für Response und Remission bei denen, die mit einem atypischen Antipsychotikum behandelt wurden, als bei denjenigen die mit Placebo behandelt wurden. Dabei fand sich ein deutlich erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Gruppe, die Antipsychotika erhielten. [Shelton und Papakostas 2008]. Größere Studien die eine Effektivität von atypischen Antipsychotika zusätzlich zu einem Antidepressivum nachweisen sind allerdings noch gering.

McIntyre et al. [2007b] untersuchten 58 Patienten mit einer Major Depression mit prominenten Angstsymptomen und Residualsymptomen über 8 Wochen. Zum Studieneinschluss kamen Patienten, bei denen die gegenwärtige depressive Episode seit mindestens 6 Wochen mit einem SSRI oder Venlafaxin in therapeutischer Dosis unzureichend behandelt worden war und ein Punktwert von  $\geq 18$  in der HAMD-17 zu Studienbeginn vorlag. In einem doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studiendesign erhielten die Patienten zum vorbestandenen Antidepressivum (52% Citalopram) entweder Quetiapin oder Placebo. Die Studienmedikation wurde von 50 mg beginnend innerhalb von 3 Wochen auf 200 mg aufdosiert und nachfolgend individuell zwischen 200 mg und 600 mg angepasst.

62% (63,2%) der Studienteilnehmer der Quetiapingruppe und 55% (76,5%) der Placebogruppe beendeten die Studie nach 8 Wochen.

Die Quetiapingruppe erhielt eine mittlere Dosis von nur 182 mg/d (300 mg/d).

Nach 8 Wochen war der mittlere HAMD-17 Gesamtpunktwert in der Quetiapingruppe um 12,6 (12,32) Punkte und in der Placebogruppe um 6 (10,71) Punkte gesunken. Der Vorteil um 6,6 Punkte war statistisch signifikant.

31% (21,1%) in der Verumgruppe erreichten eine Remission, während in der Placebogruppe 17% (35,3%) remittierten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die Verbesserungen im CGI-I Score (durchschnittlich 1 Punkt Differenz) und im CGI-S Score waren in der Quetiapingruppe signifikant größer als in der Placebogruppe.

Sedierung war die am häufigsten aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung. Es wurden keine Angaben gemacht, ob eine Sedierung signifikant häufiger in der Quetiapingruppe auftrat.

In der Quetiapingruppe betrug die mittlere Gewichtsänderung in der 8. Woche +2,36 kg (+2,29 kg) und in der Placebogruppe -0,29 kg (+0,2 kg). Der Unterschied war nicht signifikant. Eine geringe Gewichtssteigerung in der Verumgruppe war auch in der eigenen Untersuchung beobachtet worden.

Die Autoren postulieren aufgrund der Effektivität von Quetiapin bei Kernsymptomen und Angstsymptomen der Depression eine antidepressive sowie anxiolytische Wirksamkeit, die nicht nur durch schlaffördernde Eigenschaften erklärt sei.

In einer Studie von Chaput et al. [2008] unterzogen sich 22 Patienten mit therapieresistenter Major Depression einer 12-wöchigen Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT). Als Einschlusskriterium galt eine Nonresponse unter einem ausreichend hoch dosierten Antidepressivum und unter anschließender Lithiumaugmentation. Begleitend zur Kognitiven Verhaltenstherapie wurden 22 Patienten randomisiert und jeweils 11 Patienten mit Quetiapin und 11 Patienten mit Placebo unter doppelblinden Bedingungen 12 Wochen lang behandelt. Während in der Verumgruppe (KVT + Quetiapin) die mittleren Gesamtwerte der HAMD um 7,5 (12,32) Punkte und der MADRS um 8,5 Punkte (14,28) signifikant sanken, fanden sich in der Placebogruppe (KVT + Placebo) keine signifikanten Verbesserungen. Zwischen Verum- und Placebogruppe fand sich ein signifikant höherer Abfall der mittleren HAMD-Punkte in der Verumgruppe.

Verbesserungen, gemessen anhand des CGI-S und CGI-I unterschieden sich nicht signifikant.

In der Verumgruppe komplettierten mit 10 von 11 Probanden (12 von 19) signifikant mehr die Studie, als mit 5 von 11 Probanden in der Placebogruppe (13 von 17).

Quetiapin trug bei den Patienten zur Verbesserungen der depressiven Symptomatik bei, was vermutlich auch die Teilnahmefähigkeit zur Psychotherapie verbessern konnte.

Die durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation in der Verumgruppe betrug 147,7 mg (300 mg/d) und war mit 209,1 mg (433,33 mg/d) in der Placebogruppe höher (nicht signifikant). In beiden Gruppen wurde eine nicht signifikante Erhöhung des Körpergewichtes beobachtet. Von allen beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, war Sedierung signifikant häufiger in der Verumgruppe.

Bauer und Mitarbeiter [2009] untersuchten in ihrer sechswöchigen randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie die retardierte Form von Quetiapin (Quetiapin XR) bei Patienten mit einer Major Depression, die nicht auf ein Antidepressivum repondierten. Dabei wurden jeweils 163 Patienten zusätzlich zum Antidepressivum mit Placebo, 167 Patienten mit Quetiapin XR 150 mg und 163 Patienten mit Quetiapin XR 300 mg 6 Wochen behandelt. Im Verlauf sanken die MADRS-Gesamtpunkte statistisch signifikant um durchschnittlich 15,26 beziehungsweise 14,94 (14,28) in der Quetiapin XR-Gruppe 150 mg und 300 mg gegenüber um 12,21 (12,63) in der Placebogruppe. Auch die HAMD-Gesamtwerte sanken statistisch signifikant in der Quetiapingruppe um 13,81 beziehungsweise 13,56 (12,32) gegenüber 11,13 (10,71) in der Placebogruppe. Eine Remission (MADRS Gesamtwert  $\leq 8$ ) nach 6 Wochen erreichten 36,1% mit Quetiapin XR 150 mg, 31,1% mit Quetiapin XR 300 mg und 23,8% mit Placebo. Lediglich der Unterschied zwischen Quetiapin XR 150 mg und Placebo war statistisch signifikant. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Erschöpfung und Sedierung. Diese wurden in beiden Verumgruppen zahlreicher beobachtet als in der Placebogruppe. Das Körpergewicht stieg im Mittel in den Verumgruppen um 0,9 beziehungsweise 1 Kilogramm (+2,29 kg), während es in der Placebogruppe gleich blieb (+0,2 kg). Angaben zur Signifikanz hinsichtlich unerwünschter Wirkungen und Körpergewicht waren nicht vorhanden.

In den Studien von McIntyre et al. [2007b] und Chaput et al. [2008] offenbarten sich eine signifikant stärkere Abnahme der durchschnittlichen HAMD-Gesamtpunkte in der Verumgruppe nach 8 Wochen. Chaput et al. [2008] fanden jedoch nur moderate Verbesserungen in den Wirksamkeitsvariablen. Bauer et al. [2009] fanden eine signifikant höhere Abnahme der durchschnittlichen MADRS- und HAMD-Gesamtpunkte

in der Verumgruppe nach 6 Wochen bei annähernd identischen Endwerten und ähnlichen Ausgangswerten wie in der vorliegenden Studie. Die weit höhere Patientenanzahl könnte zur Detektion statistisch signifikanter Ergebnisse beigetragen haben. Der klinische Effekt einer Zugabe von Quetiapin XR war in der Studie von Bauer und Mitarbeitern [2009] nur gering. Weiterhin ist bei der primär kombinierten Behandlung mit einem Antidepressivum die gefundene antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin schwerer zu detektieren ("Deckeneffekt"), als bei einer Monotherapie oder bei einem sequenziellen Vorgehen. Da die Probanden durch das Einschlusskriterium einer mehrwöchigen Vorbehandlung ohne ausreichende Response vorselektiert waren, könnten dadurch Effekte von Quetiapin besser aufgedeckt worden sein, die sich bei der primären Kombinationsbehandlung mit Quetiapin anhand der vorliegenden Studie und der von Garakani et al. [2008] nicht zeigten.

Ergebnisse über somatische Symptome bei der Major Depression, lagen wegen fehlender Berücksichtigung und Erfassung nicht vor, so dass dazu kein Vergleich möglich war. Das Vorhandensein prominenter somatischer Symptome ist mit geringeren Remissionsraten assoziiert [Karp et al. 2005, Papakostas et al. 2004, Leuchter et al. 2009], was möglicherweise zur geringeren Remissionrate und zum schlechteren Ansprechen bei der Patientenpopulation der vorliegenden Studie geführt hat.

Im Vergleich fanden McIntyre et al. [2007b] und Chaput et al. [2008] ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Gewicht und in der Remissionsrate. Das Körpergewicht stieg in allen zitierten Studien und in der eigenen Untersuchung unter der Medikation mit Quetiapin an. Sedierung war ebenfalls signifikant häufiger von Probanden aus der Verumgruppe beklagt worden.

In der Studie von Bauer et al. [2009] zeigten sich lediglich minimale Gewichtsveränderungen nach 6 Wochen. Nur in der Gruppe mit Quetiapin XR 150 mg fand sich eine signifikant höhere Remissionsrate und trotz der Gabe einer Retardform von Quetiapin fanden sich auch hier häufiger unerwünschte Wirkungen wie Sedierung und Schläfrigkeit in der Verumgruppe.

Zum Beginn der vorliegenden Studie lagen noch keine ausreichenden Erfahrungen zur Dosierung von Quetiapin bei der Major Depression vor (Pilotstudie). Die durchschnittliche Quetiapindosis war in den zitierten Studien unterschiedlich (Garakani et al. mit 47,3 mg; McIntyre et al. mit 182 mg und Chaput et al. mit 147 mg). Im Vergleich wurden in der vorliegenden Studie wesentlich höhere Dosen und eine

zügigere Aufdosierung der Studienmedikation gewählt. Dies könnte zu der höheren Abbruchrate durch verstärkte Nebenwirkungen in der Verumgruppe geführt haben, da Patienten mit einer Major Depression empfindlicher gegenüber unerwünschten Wirkungen scheinen und geringere Dosen ausreichen.

Die Abbruchrate waren dagegen bei McIntyre et al. [2007b] und besonders bei Chaput et al. [2008] in der Placebogruppe höher. Dabei könnten im Gegensatz erwünschte leichte sedierende Effekte, zum Beispiel bei Schlafstörungen und innerer Unruhe, zur Stabilisierung und Symptomreduktion der Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, beigetragen haben und die hohe Abbruchrate in der Placebogruppe bei Chaput et al. [2008] erklären. Anhand eigener Ergebnisse zeigte sich kein spezifischer Effekt von Quetiapin bei Angst und Unruhe, da sich der Verbrauch von Lorazepam, das bedarfsweise gegen Angst und Unruhe verabreicht wurde, nicht wesentlich zur Placebogruppe unterschied.

### 5.2.2.3 Quetiapin XR als Monotherapie der Major Depression

Neuere randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien zur antidepressiven Wirksamkeit von Quetiapin XR bei der Major Depression untersuchten den Einsatz als Monotherapie.

Weisler und Mitarbeiter [2009] behandelten 723 Patienten mit Quetiapin XR 50 mg, 150 mg und 300 mg oder Placebo. Bereits am 4. Tag, als auch nach 6 Wochen, zeigte sich eine gegenüber Placebo signifikante Verringerung der mittleren MADRS-Gesamtpunktzahl bei allen Quetiapindosierungen. Anhand mittlerer HAMD-Gesamtpunkte nach 6 Wochen, fand sich ein signifikanter Vorteil für Quetiapin XR 150 mg und 300 mg gegenüber Placebo. Unter der Medikation mit Quetiapin XR wurden ähnlich niedrige Remissionsraten von 20,8% bis 26,1% gefunden, wie in der eigenen Untersuchung (21,1%). Einen statistisch signifikanten Unterschied zur Remissionsrate mit 18,5% in der Placebogruppe bestand nicht. In den Verumgruppen wurden im Gegensatz zur Placebogruppe vielfach häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Mundtrockenheit, Sedierung und Schläfrigkeit beobachtet.

In einer weiteren Studie wurde eine Monotherapie mit Quetiapin XR 150 mg und 300 mg sowie Duloxetin 60 mg gegen Placebo an 612 Patienten mit einer Major Depression getestet [Cutler et al. 2009]. Eine signifikante Reduktion mittlerer MADRS-Gesamtpunkte offenbarte sich in beiden Quetiapingruppen nach 1 Woche und nach 6

Wochen. In der Duloxetingruppe fanden sich durchgängig signifikante Verbesserungen nach 2 Wochen gegenüber Placebo. Alle aktiven Behandlungsgruppen zeigten gegenüber Placebo auch eine signifikante Reduktion der HAMD-Gesamtpunkte nach 6 Wochen. Die Remissionsrate nach 6 Wochen war mit Quetiapin XR 300 mg (32,0%) und Duloxetin 60 mg (31,9%) signifikant höher als mit Placebo (20,4%). Während in beiden Quetiapingruppen deutlich häufiger Mundtrockenheit, Sedierung und Schläfrigkeit unter der Behandlung beklagt wurden, waren es in der Duloxetingruppe überwiegend Übelkeit, Kopfschmerzen sowie auch Mundtrockenheit.

Beide Studien offenbarten eine eigene antidepressive Wirksamkeit von Quetiapin XR bei Patienten mit einer Major Depression. Bekanntermaßen zeigen die etablierten Pharmakotherapien bei der Major Depression mit Antidepressiva einen verzögerten Beginn der Symptomreduktion, so dass bis zu 4-6 Wochen vergehen, ehe die Patienten eine Response erfahren [Hansen et al. 2005]. In beiden zitierten Studien setzten unter Quetiapin innerhalb 1 Woche deutliche Symptomverbesserungen ein. Die Behandlung war jedoch mit vermehrten unerwünschten Wirkungen wie Sedierung, Schläfrigkeit und Mundtrockenheit vergesellschaftet. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Symptomreduktion nach 1 Woche in beiden Studienarmen beobachtet werden. Ein tendenzieller Vorteil zeigte sich in der Verumgruppe anhand der HAMD-17 im Zeitverlauf und signifikant nach 3 Wochen (W4), der im weiteren Verlauf nicht erhalten blieb. Gegenüber Duloxetin erwies sich Quetiapin XR in der Untersuchung von Cutler et al. [2009], als gleichwertig im Rückgang depressiver Symptome nach 4 Wochen. Eine gesonderte Berücksichtigung somatischer Symptome und deren Beeinflussung durch eine Monotherapie mit Quetiapin XR fanden nicht statt.

### 5.3 Schlussfolgerungen und Ausblicke

Die Behandlung der Major Depression mit Antidepressiva ist eine etablierte Behandlungsmethode, für die in kontrollierten Studien Responderaten von 60-70% gefunden wurden [Shelton, 1999]. Wesentlich weniger Patienten erreichen jedoch eine Remission, die mit einem weitestgehenden Fehlen von depressiven Symptomen gekennzeichnet ist. Trivedi et al. [2006] fanden Remissionsraten (HAMD  $\leq 7$ ) unter dem SSRI Citalopram von nur 28%. Anseau und Mitarbeiter [2009] fanden Remissionsraten von 28,3% in der primärärztlichen Behandlung der Depression. Die am häufigsten berichteten Residualsymptome bei Patienten ohne Remission waren somatische Symptome (92%). Somatische Symptome wie z.B. Schmerzen im Rahmen einer Major Depression wiederum, sind mit zusätzlich geringeren Remissionsraten assoziiert [Karp et al. 2005, Papakostas et al. 2004, Leuchter et al. 2009]. Dies bestätigte sich auch anhand der eigenen Ergebnisse mit einer mittleren Remissionsrate von nur 27,1%, bei der mit ausgeprägten somatischen Symptomen ausgewählten Patientenpopulation. Weiterhin stehen Depressionsschwere mit der Anzahl somatischer Symptome und deren induzierter Beeinträchtigungen im Zusammenhang [Garcia-Campayo et al. 2008]. Daraus ergeben sich unterschiedliche Vorgehensweisen in der weiteren Behandlungsstrategie, die kritisch betrachtet werden müssen.

In einem systematischen Review kamen Adli und Mitarbeiter [2005] zu der Einschätzung, dass für SSRI keine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht und demzufolge eine mögliche Hochdosisbehandlung bei fehlender Remission keine Vorteile bringt. Für den häufig bei Nonresponse angewandten Wechsel auf ein anderes Antidepressivum fehlt es an einer positiven Evidenz für die Wirksamkeit [Bschor und Baethge, 2008]. Die Zugabe eines atypischen Antipsychotikums zur Wirkungsverstärkung der antidepressiven Standardtherapie stellt eine weitere Möglichkeit in der pharmakologischen Depressionsbehandlung dar [Shelton et al. 1999, Papakostas, 2008]. In offenen Studien [Doree et al. 2007, Carta et al. 2007, Olver et al. 2008, Sagud et al. 2006, Anderson et al. 2009, Baune et al. 2007] wurde der Zugabe von Quetiapin eine positive Wirkung bescheinigt. Da Depressionen eine hohe Placebo-Response aufweisen [Walsh et al. 2002] sind allerdings verblindete und kontrollierte Studien notwendig, um Aussagen über die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode zu treffen. Bei der Behandlung affektiver Störungen werden Kombinationstherapien, besonders bei

stationärer Behandlung häufig eingesetzt [Antai-Otong 2007]. Im Allgemeinen sind Kombinationstherapien hinsichtlich unerwünschter Wirkungen jedoch immer riskanter einzuschätzen als eine Monotherapie [Gurwitz 2004].

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie, kann eine Kombinationstherapie mit Citalopram und Quetiapin bei der Major Depression und ausgeprägten somatischen Symptomen nicht empfohlen werden. Die Kombinationsbehandlung mit Quetiapin hatte keinen ausreichend zusätzlichen Effekt auf die Reduktion depressionsassoziierter somatischer Symptome und unterschied sich nicht signifikant von Placebo in der primären Wirksamkeitsvariable. Sie ging allerdings mit einer nichtsignifikanten Gewichtszunahme und signifikanter unerwünschter Sedierung einher. Ausgenommen von somatischen Symptomen, die nicht explizit erfasst wurden, fanden sich ähnliche Ergebnisse bei Garakani und Mitarbeitern [2008] in der Kombinationsbehandlung mit Quetiapin und Fluoxetin. Während dabei vermutlich die Quetiapindosis mit durchschnittlich 47,3 mg zu gering war, war sie in der vorliegenden Studie im Mittel von 300 mg zu hoch, was zu verstärkten unerwünschten Wirkungen führte und vermehrtem vorzeitigen Studienende. Bei 25 Studienteilnehmern, die den Beobachtungszeitraum von 6 Wochen vollständig durchliefen, wurde dagegen eine signifikante Reduktion mittlerer HAMD-17-Punktwerte in der Verumgruppe gefunden ( $p=0,04$ ).

Darüber hinaus besteht für Quetiapin eine Evidenz für antidepressive Wirkungen, die sich bei der Augmentation therapieresistenter Depressionen in Dosierungen mit Quetiapin (IR) von durchschnittlich 150 mg [McIntyre et al. 2007b, Chaput et al. 2008] und Quetiapin XR 150 mg bis 300 mg [Bauer et al. 2009] zeigten. Auch eine Monotherapie mit Quetiapin XR in Dosen zwischen 50 mg bis 300 mg führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Überlegenheit [Weisler et al. 2009, Cutler et al. 2009]. Allerdings konnten nur in den Untersuchungen von Cutler et al. [2009] mit Quetiapin XR 300 mg und Bauer et al. [2009] mit Quetiapin XR 150 mg signifikant höhere Remissionraten gefunden werden. Der Vorteil gegenüber der Placebogruppe war anhand der Ratingskalen (HAMD und MADRS) in allen zitierten Studien mit durchschnittlich 2 bis 3,5 Punkten Differenz gering.

Zur weiteren Überprüfung einer zusätzlichen Effektivität von Quetiapin bei der Major Depression, wären größere Studien mit Berücksichtigung somatischer Symptome und geringeren Quetiapindosen, einer langsameren Aufdosierung sowie einem sequenziellen Vorgehen bei primärer Nonresponse gerechtfertigt.

Die Berücksichtigung genetischer Bedingungen und bestimmter Marker für das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie könnte im Sinne einer individualisierten Behandlung zukunftsweisend sein [Holsboer 2008, Hennings et al. 2009]. Zum Beispiel postulierten Uhr et al. [2008], dass der Nachweis von Polymorphismen im ABCB1-Gen, das an der Regulation der Blut-Hirn-Schranke beteiligt ist, eine Voraussage zum Ansprechen auf ein bestimmtes Antidepressivum ermöglicht.

Der Einfluss von Persönlichkeitsvariablen bezüglich Genese, Verlauf und Behandlung einer Major Depression ist Bestandteil klinischer Forschung. Die Befundlage hinsichtlich des Einflusses von Persönlichkeitsvariablen auf die Response stellt sich uneinheitlich dar [Mulder 2002]. Newton-Howes et al. [2006] fanden in ihrer Metaanalyse, dass eine komorbide Persönlichkeitsstörung mit einem geringeren klinischen Behandlungsergebnis vergesellschaftet ist. Charney et al. [1981] fanden Persönlichkeitsstörungen häufiger bei Patienten mit einer nichtmelancholischen Depression, dabei muss zwischen komorbider Persönlichkeitsstörung und Persönlichkeitszügen unterschieden werden. Während zwanghafte Persönlichkeitszüge und eine Typus-Melancholicus-Persönlichkeit mit melancholisch beziehungsweise endogenomorph depressiven Patienten assoziiert waren, fanden sich histrionische, feindselige und emotional instabile Persönlichkeitszüge gehäuft bei nichtmelancholischer beziehungsweise psychogener Depression [Charney et al. 1981, Kronmüller et al. 2005]. Nach den gegenwärtigen Klassifikationssystemen wird nicht mehr zwischen endogenomorpher und psychogener (z.B. reaktiver, neurotischer) Depression unterschieden. Somit bilden die Patienten, die die Kriterien einer Major Depression erfüllen, eine heterogene Gruppe. Der Einfluss von bestimmten Persönlichkeitszügen oder einer Persönlichkeitsakzentuierung und -störung sowie das Vorliegen einer eher endogenen oder psychogenen Depression, könnten demzufolge für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit, somatische Symptome auszubilden und für ein unterschiedliches Ansprechen antidepressiver Therapien und deren Verträglichkeit von Bedeutung sein.

## 5.4 Einschränkungen

Folgende methodische Schwächen der Arbeit müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden: Die Zahl der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten war relativ klein. Der Stichprobenumfang von 36 Patienten war gemäß den Berechnungen etwas unterhalb des geschätzten erforderlichen Stichprobenumfangs von 38. Dadurch könnte es zu einer zu geringen Power mit insuffizienter Trennschärfe gekommen sein, um auch kleinere klinische Effekte nachweisen zu können.

Die eingeschlossenen Patienten durchliefen keine längere Auswaschphase bei vorhandener Vormedikation mit einem Antidepressivum.

Aufgrund mangelnder Vorerfahrung wurde der Dosisbereich für die untersuchte Patientenpopulation zu hoch und die Aufdosierungszeit zu kurz gewählt, was zu höheren Drop-out-Raten führte. Das signifikant häufigere Auftreten von Sedierung, ausschließlich in der Verumgruppe, könnte in diesen Fällen zu einer Entblindung geführt haben.

## 6. Zusammenfassung

Die Major Depression ist eine Erkrankung mit zahlreichen psychischen und körperlichen Symptomen. Körperliche Symptome sind bei einem wesentlichen Teil der Patienten mit Depression die Hauptbeschwerden. Besonders häufig treten Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Beklemmungen in der Brust, Kopfdruck, Abdominalbeschwerden, bleierne Schwere in den Extremitäten und vegetative Symptome auf. Die Anzahl körperlicher Symptome und die dadurch induzierten Beeinträchtigungen stehen im Zusammenhang mit der Depressionsschwere und führen zu einem schlechteren Ansprechen antidepressiver Therapien. Resultierende Residualsymptome sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert, da frühzeitig Rezidive, Therapieresistenz und Chronifizierung der Depression drohen. Die Datenlage zur antidepressiven Pharmakotherapie von Patienten mit Major Depression und ausgeprägten somatischen Symptomen ist dünn.

Aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils und der Untersuchungsergebnisse, die positive Wirkungen auf affektive Symptome nachwiesen, bietet der Einsatz von Quetiapin, das initial als Antipsychotikum entwickelt wurde, im Spektrum unipolarer depressiver Störungen Behandlungsoptionen. Während Quetiapin zur Behandlung der Major Depression allgemein und insbesondere bei Therapieresistenz mittlerweile evaluiert wurde, sind Daten zur initialen Kombinationstherapie rar und für Patienten mit Depression und ausgeprägten somatischen Symptomen bislang nicht vorhanden.

In der vorliegenden randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Pilotstudie an Patienten mit Depression und somatischen Symptomen sollte untersucht werden, ob nach sechs Wochen eine Kombination von Citalopram (40 mg) und Quetiapin (300-600 mg) bessere antidepressive Effekte und einen umfassenden Rückgang körperlicher Symptome aufweist als eine Kombination von Citalopram und Placebo. Dazu wurden die Daten von 36 Patienten, die die DSM-IV Kriterien für eine nicht psychotische Major Depression mit somatischen Symptomen, definiert mit einem Ausgangswert in der SCL-90-R-Subskala „Somatisierung“ größer als eine Standardabweichung über der gesunden Norm, erfasst und ausgewertet. Als primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war die Veränderung der HAMD-17 vom Ausgangswert (Baseline=W1) und nach 6-wöchiger Behandlung (W7) definiert.

Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der HAMD-Skala im Zeitverlauf, der Anteil an Patienten mit Remission (HAMD-Wert  $\leq 7$ ) und Response (Reduktion des HAMD-Wertes um 50%), die Veränderung von der Baseline zum Abschluss der Studie im Punktwert der Unterskala Somatisierung der SCL-90-R, der MADRS, des BDI, CGI sowie deren Zeitverläufe und weiterhin die benötigte kumulative Lorazepam-Komedikation, Veränderungen des Körpergewichtes und relevanter Laborparameter, die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Dosis der Studienmedikation und die Zeit bis zum Studienabbruch ausgewertet und verglichen.

Die demographischen und klinischen Ausgangswerte der beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant. Es fanden sich nach 6 Wochen in der Verum- und in der Placebogruppe eine signifikante Abnahme der mittleren Gesamtwerte in den Ratingskalen, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen. Wurden jedoch nur jene Patienten in den Berechnungen berücksichtigt, die die Studie vollständig über 6 Wochen durchliefen, so zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Verumgruppe anhand der Abnahme der HAMD-Gesamtpunkte zum Studienende ( $p=0,04$ ). Es ergaben sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Remissions- und Responseraten sowie in der Zeit bis Studienabbruch, Lorazepam-Komedikation, Körpergewicht und Laborwerte. In der Verumgruppe kam es zu einer vermehrten Gewichtszunahme (n.s.) und zu signifikant häufigerer unerwünschter Sedierung (16,7% vs. 0%;  $p=0,02$ ). Die mittlere Dosis der Studienmedikation war signifikant geringer bei Patienten, die Quetiapin erhielten (300,00 vs. 433,33 mg;  $p<0,01$ ).

Entgegen der aufgestellten Hypothese kam es bei der Kombinationstherapie mit Quetiapin und Citalopram zu keiner stärkeren Abnahme somatischer und psychischer Symptome im Beobachtungszeitraum als unter Citalopram und Placebo. Die Einnahme von Quetiapin ging mit vermehrten Nebenwirkungen einher. Eine initiale Kombinationstherapie bei der Major Depression und somatischen Symptomen mit Citalopram und Quetiapin kann anhand der Ergebnisse allgemein nicht empfohlen werden. Studien mit größeren Fallzahlen, eventuell geringeren Quetiapindosen und einem sequenziellen Vorgehen bei primärer Nonresponse bei dieser Patientengruppe scheinen anhand der Ergebnisse jedoch gerechtfertigt.

## 7.0 Literaturverzeichnis

Adityanjee, Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 13:32-38.

Adli M, Beathge C, Heinz A et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:387-400.

Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety* 2009; 0:1-5.

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

Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *J Affect Disord* 2009, doi:10.1016/j.jad.2008.12.016.

Anghelescu I, Regen F, Schindler F et al. Quetiapine as add-on therapy in the treatment of patients with major depressive disorder and somatic complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [poster]. Presented at the 2<sup>nd</sup> International Congress of Biological Psychiatry; April 17-21, 2007; Santiago, Chile.

Angst J. Fortnightly review: A regular review of the long term follow up of depression. *BMJ* 1997; 315:1143-1146.

Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:57-62.

Ansseau M, Demyttenaere K, Heyrman J et al. Objective: remission of depression in primary care. The Oreon Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:169-176.

Antai-Otong D. The art prescribing. Monotherapy antidepressant: a thing of the past? Implications for the treatment of major depressive disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2007; 43:142-145.

Aragona M, Bancheri L, Perinelli D et al. Randomized double-blind comparison of serotonergic (Citalopram) versus noradrenergic (Reboxetine) reuptake inhibitors in outpatients with somatoform; DSM-IV-TR pain disorder. *Eur J Pain* 2005; 9:33-38.

Aragones E, Labad A, Pinol JL et al. Somatized depression in primary care attenders. *J Psychosom Res* 2006; 58:145-151.

Arnou BA, Hunkeler EM, Blasey CM et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006; 68:262-268.

Axelsson DA, Birmaher B. Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress Anxiety* 2001; 14:67-78.

Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ et al. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004; 66:17-22.

Baldwin D, Johnson FN. Tolerability and safety of Citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:315-325.

Bao Y, Sturm R, Croghan TW. A national study of the effect of chronic pain on the use of health care by depressed persons. *Psychiatr Serv* 2003; 54:693-697.

Barkow K, Heun R, Üstün TB et al. Identification of somatic and anxiety symptoms which contribute to the detection of depression in primary health care. *Eur Psychiatry* 2004; 19:250-257.

Bauer M, Berghöfer A, Adli M. Akute und therapieresistente Depressionen. 2. Auflage 2005, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Bauer M, Pretorius HW, Constant EL et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:540-549.

Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen. Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Edition Psychopharmakotherapie. 2004, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Baumann P, Larsen F. The pharmacokinetics of Citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:287-295.

Baumann U. Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depressions-Skala. *Arch Psych Nervenkrankheiten* 1979; 222:359-375.

Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2007; 22:1-9.

Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. Cognitive therapy of depression. A treatment manual. 1979, Guilford Press, New York.

Beneke M, Rasmus W. „Clinical Global Impressions“ (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25:171-176.

Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 7. Auflage 2009, Springer Verlag, Heidelberg.

Berger M, van Calker D. Affektive Störungen. In: Berger M. Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. 2. Auflage 2004, 541-636, Urban und Fischer Verlag, München.

Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 15:12-17.

Blier P, Abbott FV. Putative mechanism of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:37-43.

Bouwer C, Stein DJ. Use of the selective serotonin reuptake inhibitor Citalopram in the treatment of generalized social phobia. *J Affect Disord* 1998; 49:79-82.

Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39:43-53.

Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1707-1716.

Breyer-Pfaff U, Gaertner HJ, Baumann P. Antidepressiva, Pharmakologie, therapeutischer Einsatz und Klinik der Depression. 2. Auflage 2005, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Briley M. New hope in the treatment of painful symptoms in depression. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4:42-45.

Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:275-283.

Brown SC, Glass JM, Park DC. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain* 2002; 96:279-284.

Bschor T, Baethge C. Wechsel des Antidepressivums. In: Bschor T (Hrsg.). *Behandlungsmanual therapieresistente Depression. Pharmakotherapie-somatische Therapieverfahren - Psychotherapie*. 2008, Kohlhammer, Stuttgart.

Burt VK. Plotting the course to remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12:20-25.

Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG et al. Comparative affinity of Duloxetine and Venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25:871-880.

Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1351-1360.

Carta MG, Zairo F, Mellino G et al. Add-on quetiapine in the treatment of major depressive disorder in elderly patients with cerebrovascular damage. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3:28.

Cassano GB, Rucci P, Frank E et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1264-1269.

Chaput Y, Magnan A, Gendron A. The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: a preliminary trial. *BMC Psychiatry* 2008; 8:73.

Charney DS, Nelson JC, Quinlan DM. Personality traits and disorder in depression. *Am J Psychiatry* 1981; 138:1601-1604.

Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18:173-199.

Chung MK, Kraybill DE. Headache: a marker of depression. *J Fam Pract* 1990; 31:360-364.

CIPS (Hrsg.). Internationale Skalen für Psychiatrie. 1986, 3. Auflage, Beltz Test, Weinheim.

Collins SL, Moore RA, McQuav HJ et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:449-458.

Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2945-2960.

Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000; 33:307-309.

Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:526-539.

Dahlke F, Lohaus A, Gutzmann H. Reliability and clinical concepts underlying global judgements in dementia: implications for clinical research. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28:425-432.

Davidson J, Turnbull CD, Strickland R et al. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73:544-548.

Davison GC, Neale JM. *Klinische Psychologie*. 1998, Psychologie Verlags Union, Weinheim.

Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect disord* 2006; 92:185-193.

De Nayer A, Windhager E, Irmansyah et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003; 7:59-66.

Denninger JW et al. The relationship between somatic symptoms and depression. Presented at: 155<sup>th</sup> American Psychiatric Association Annual Meeting, May 18-23, 2002; Philadelphia, Pennsylvania.

Derogatis LR. SCL-90-R. Self-Report Symptom Inventory. In Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (Hrsg.). Internationale Skalen für Psychiatrie 1986, Beltz, Weinheim.

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; 156:1007-1013.

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002a; 36:383-390.

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002b; 63:308-315.

Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:457-470.

DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:509-522.

Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-829.

Dickens C, Jayson M, Sutton C et al. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000; 41:490-499.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10), Kapitel V (F). 2000, Verlag Hans Huber.

Doree JP, Des Rosiers J, Lew V et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:333-341.

Drayer RA, Mulsant BH, Lenze EJ et al. Somatic symptoms of depression in elderly patients with medical comorbidities. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:973-982.

Dickens C, Jayson M, Sutton C et al. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000; 41:490-499.

Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-829.

Dubé S, Tollefson GD, Thase ME et al. Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2007; 9:618-627.

Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:323-331.

Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:971-982.

Endler NS. The Origins of Electroconvulsive Therapy (ECT). *Convuls Ther* 1988; 4:5-23.

Fava GA, Grandi S, Zielezny M et al. Cognitive behavioural treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1295-1299.

Fava GA, Grandi S, Zielezny M et al. Four-year outcome for cognitive behavioural treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:945-947.

Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:305-307.

Fava M, Rush AJ, Thase ME et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:106-113.

Fields HL, Heinricher MM; Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14:219-245.

Fink M. ECT has proven effective in treating depression. *Nature* 2000; 403:826.

Fink P, Hansen MS, Oxhoi ML. The prevalence of somatoform disorders among internal medical inpatients. *J Psychosom Res* 2004; 56:413-418.

Fischler B. Review of clinical and psychobiological dimensions of the chronic fatigue syndrome: differentiation from depression and contribution of sleep dysfunctions. *Sleep Med Rev* 1999; 3:131-146.

Fishbain DA. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32:305-316.

Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL et al. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997; 13:116-137.

Frank E, Grochocinski VJ, Spanier CA et al. Interpersonal psychotherapy and antidepressant medication: evaluation of a sequential treatment strategy in woman with recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:51-57.

Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:1093-1099.

Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. Contributing factors. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:1053-1093.

Franke G. Die Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version (SCL-90-R). Manual 1995, Beltz Test GmbH, Göttingen.

Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med 1994; 121:953-959.

Garakani A, Martinez JM, Marcus S et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:269-275.

García-Camayo J, Ayuso-Mateos JL, Caballero L et al. Relationship of somatic symptoms with depression severity, quality of life, and health resources utilization in patients with major depressive disorder seeking primary health care in Spain. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2008; 10:355-362.

Geerlings SW, Beekman AT, Deeg DJ et al. Physical health and the onset and persistence of depression in older adults: an eight-wave prospective community-based study. Psychol Med 2000; 30:369-380.

George MS, Nahas Z, Li X et al. Novel treatments of mood disorders based on brain circuitry (ECT, MST, TMS, VNS, DBS). Semin Clin Neuropsychiatry 2002; 7:293-304.

Glassman A, Shapiro PA, Ford DE et al. Cardiovascular health and depression. J Psychiatr Pract 2003; 9:409-421.

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine in the treatment of depression. A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:389-399.

Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3:339-349.

Goldstein JM, Nyberg S, Brecher M. Preclinical mechanisms for the broad spectrum of antipsychotic, antidepressant and mood stabilizing properties of Seroquel [abstract]. *Eur Psychiatry* 2008; 23 Suppl 2:259.

Golenhofen K. *Physiologie heute*. 2. Aufl. 2000, Urban & Fischer Verlag München, Jena; 413-414.

Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13:31-41.

Goudie AJ, Cooper GD, Halford JC. Antipsychotic-induced weight gain. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:478-487.

Greco T, Eckert T, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19:813-818.

Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 7:5-11.

Gurwitz JH. Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med* 2004; 164:1957-1959.

Haffmans PM, Timmerman L, Hoogduin CA. Efficacy and tolerability of Citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study. The LUCIFER Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:157-164.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.

Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143:415-426.

Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study. *Psychosom Med* 2004; 66:845-851.

Hautzinger M. *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen*. 6. Auflage 2003, Psychologie Verlags Union, Weinheim.

Hautzinger M, Bailer M, Worall H et al. *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Testhandbuch, 1995, 2. Auflage, Hans Huber, Bern.

Hautzinger M, Welz S. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depression im Alter. *Z Gerontol Geriat* 2004; 37:427-435.

Hedlund JL, Vieweg BW. The Hamilton Rating Scale for Depression: a comprehensive review. *J Operational Psychiat* 1997; 10:149-165.

Hennings JM, Owashi T, Binder EB et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 2009; 43:215-229.

Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U et al. Pituitary adrenal system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153:93-99.

Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH Test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28:341-356.

Hiller W, Fichter MM. High utilizers of medical care: a crucial subgroup among somatising patients. *J Psychosom Res* 2004; 56:437-443.

Hirschfeld RM. Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000a; 403:35-38.

Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000b; 61 Suppl 6:4-6.

Hirschfeld RM. The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3:244-254.

Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997; 277:333-340.

Holsboer F. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:638-646.

Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23:477-501.

Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R et al. Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder. *Horm Metab Res Suppl.* 1987; 16:80-88.

Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF et al. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985; 142:441-446.

Hung CI, Liu CY, Juang YY et al. The impact of migraine on patients with major depressive disorder. *Headache* 2006; 46:469-477.

Hurwitz EL, Morgenstern H. Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1107-1116.

Hyttel J, Arnt J, Sanchez C. The pharmacology of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:271-285.

Institut für Qualität u. Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. 2009; Nr. 55.

Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG et al. N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33:2303-2312.

Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Prog Brain Res* 1991; 88:381-394.

Juckel G, Uhl I, Padberg F et al. Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:1-7.

Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1501-1507.

Kapfhammer HP. Angststörungen. In Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag 2000a, 1181-1227, Berlin, Heidelberg, New York.

Kapfhammer HP. Somatoforme Störungen. In Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag 2000b, 1303-1385, Berlin, Heidelberg, New York.

Karp JF, Scott J, Houck P et al. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:591-597.

Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety* 2004; 20:44-47.

Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA et al. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain* 1989; 37:51-56.

Keitner GI, Ryan CE, Solomon DA. Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1412-1421.

Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44:348-360.

Kellner RA. Somatization. Theories and research. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:150-160.

Kellner RA. Symptom Questionnaire. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:268-274.

Kendler KS, Gardner CO; Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:322-327.

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC et al. Familial influences on the clinical characteristics of Major Depression: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:371-378.

Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* 2003; 33:827-838.

Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:93-100.

Kennedy SH, Lam RW. Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disord* 2003; 5 Suppl 2:36-47.

Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-3105.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:617-627.

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29:85-96.

Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M et al. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 1993; 150:734-741.

Kirmayer LJ, Young A. Culture and somatisation: clinical, epidemiological, and ethnographic perspectives. *Psychosom Med* 1998; 60:420-430.

Kirwin JL, Gören JL. Duloxetine: a dual serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for treatment of major depressive disorder. *Pharmacotherapy* 2005; 25:396-410.

Klermann GL, Weissman MM, Rounsaville B et al. Interpersonal psychotherapy of depression. 1984 Basic Books, New York.

Konstantinidis A, Hrubos W, Nirnberger G et al. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:242-247.

Koponen H, Lepola U, Leinonen E et al. Citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: an open pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:343-346.

Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36:165-213.

Kroenke K, Jackson JL, Chamberlin J. Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. *Am J Med* 1997; 103:339-347.

Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med* 1989; 86:262-266.

Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med* 1993; 153:2474-2480.

Kroenke K, Spitzer RL, deGruy FV et al. A symptom checklist to screen for somatoform disorders in primary care. *Psychosomatics* 1998; 39:263-272.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994; 3:774-779.

Kronmüller KT, Backenstrass M, Kocherscheidt K et al. Dimensions of the Typus melancholicus personality type. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:341-349.

Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imonodibenzyl-Derivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr* 1957 31; 87: 1135-1140.

Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:28-34.

Lecrubier Y. How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2002; 415:7-11.

Lee P, Shu L, Xu X et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61:295-307.

Leibowitz SF, Weiss GF, Suh JS. Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37:735-742.

Leinonen E, Lepola U, Koponen HJ et al. Citalopram controls phobic symptoms in patients with panic disorder: randomized controlled trial. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25:24-32.

Lejoyeux M, Leon E, Rouillon F. Prevalence and risk factors of suicide and attempted suicide. *Encephale* 1994; 20:495-503.

Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J et al. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997; 12:19-29.

Leuchter AF, Husain MM, Cook IA et al. Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med* 2009; 3:1-13.

Lieb R, Pfister H, Mastaler M et al. Somatoform syndromes and disorders in a representative population sample of adolescents and young adults: prevalence, comorbidity and impairments. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:194-208.

Lieb R, Zimmermann P, Friis RH et al. The natural course of DSM-IV somatoform disorders and syndromes among adolescents and young adults: a prospective-longitudinal community study. *Eur Psychiatry* 2002; 17:321-331.

Liebermann JA, Perkins DO. Quetiapine fumarate: a 5-year review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 13:3-38.

Lin EH, von Korff M, Katon W et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995; 33:67-74.

Linden M, Maier W, Achberger M et al. Psychische Erkrankungen und ihre Behandlung in den Allgemeinarztpraxen in Deutschland. *Nervenarzt* 1996; 67:205-215.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334:1-100.

Lipowski ZJ. Somatization and depression. *Psychosomatics* 1990; 31:13-21.

Lepine JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 14:4-8.

Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 1957; 135:129-141.

Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease. 1990-2020. *Nature Medicine* 1998; 4:1241-1243.

Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:30-36.

Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs* 1991; 42:730-748.

Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S et al. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain* 1994; 56:289-297.

Maier W, Philipp M. Comparative analysis of observer depression scales. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72:239-245.

Mallinckrodt CH, Watkin JG, Liu C et al. Duloxetine in the treatment of Major Depressive Disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features. *BMC Psychiatry* 2005; 5:1.

Marple RL, Kroenke K, Lucey CR et al. Concerns and expectations in patients presenting with physical complaints. Frequency, physician perceptions and actions, and 2-week outcome. *Arch Intern Med* 1997; 157:1482-1488.

McCullough JP Jr. Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J Clin Psychol* 2003; 59:833-846.

McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007b; 24:487-494.

McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO et al. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2007a; 8:1211-1219.

Megna JL, Raj Kunwar A, Wade MJ. A retrospective study of weight changes and the contributing factors in short term adult psychiatric inpatients. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18:163-167.

Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U et al. Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung. Ergebnisse der TACOS-Studie. *Nervenarzt* 2000; 71:535-542.

Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E et al. Peripheral neuropathic pain- a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5:379-389.

Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine-2c receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306:954-964.

Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 1999; 19:211-217.

Montano CB. Recognition and treatment of depression in a primary care setting. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:18-37.

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

Montgomery SA, Johnson FN. Citalopram in the treatment of depression. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:297-306.

Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ et al. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16:75-86.

Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *Am J Psychiatry* 2002; 159:359-371.

National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy W. (Ed.), *ECDEU Assessment for psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville 1976, Maryland, 217-222.

Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Sci Am* 1998; 278:42-49.

Nery FG, Monkul ES, Hatch JP et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23:87-94.

Neumann NU, Schulte RM. Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala. Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung. *Psycho* 1988; 14:911-924.

Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *BJP* 2006; 188:13-20.

Nezu AM, Perri MG. Social problem-solving therapy for unipolar depression: an initial dismantling investigation. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57:408-413.

Nicassio PM, Wallston KA. Longitudinal relationships among pain, sleep problems, and depression in rheumatoid arthritis. *J Abnorm Psychol* 1992; 101:514-520.

Nickel T. Neurobiologie der Depression. *Psychotherapie* 2002; 7:234-246.

Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1423-1428.

Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12:5-9.

Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:39-47.

Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:661-673.

Olver JS, Ignatiadis S, Maruff P et al. Quetiapine augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23:653-660.

Pagnin D, de Queiroz V, Pini S et al. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004; 20:13-20.

Papakostas GI, Petersen TJ, Denninger J et al. Somatic symptoms in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2003; 118:39-45.

Papakostas GI, Petersen TJ, Iosifescu DV et al. Somatic symptoms as predictors of time to onset of response to fluoxetine in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:543-546.

Papakostas GI, Shelton RC. Use of atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10:481-486.

Partonen T, Lonnqvist J. Seasonal affective disorder. *Lancet* 1998; 352:1369-1374.

Patris M, Bouchard JM, Bougerol T et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:129-136.

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.

Paykel ES, Ramana R, Cooper Z et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25:1171-1180.

Paykel ES, Scott J, Teasdale JD et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:829-835.

Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006; 21:367-378.

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL et al. Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54:504-514.

Posse M, Hallstrom T. Depressive disorders among somatising patients in primary health care. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:187-192.

Prudic J, Haskett RF, Mulsant B et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996; 153:985-992.

Purdon SE, Malla A, Labelle A et al. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:137-149.

Raskin J, Smith TR, Wong K et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9:29-40.

Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors. Focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000; 68:29-39.

Rief W, Schaefer S, Hiller W et al. Lifetime diagnoses in patients with somatoform disorders: which came first? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241:236-240.

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.

Rosen Y, Reznik I, Sluvis A et al. The significance of the nitric oxide in electroconvulsive therapy: a proposed neurophysiological mechanism. *Med Hypotheses* 2003; 60:424-429.

Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110:697-706.

Rush AJ. Problems associated with the diagnosis of depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl:15-22; discussion 23-25.

Rush AJ, Koran LM, Keller MB et al. The treatment of chronic depression, part 1: study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:589-597.

Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53:743-753.

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD005454.

Sackheim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 16:10-17.

Sackheim HA, Prudic J, Devanand DP et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:425-434.

Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Mück-Seler D et al. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Psychopharmacology 2006; 187:511-514.

Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. Arch Intern Med 2002; 162:19-24.

Sartorius A, Henn FA. Erhaltungselektrokrampftherapie bei depressiven Störungen. Nervenarzt 2005; 76:1363-1369.

Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y et al. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study psychological disorders in primary health care. Br J Psychiatry Suppl 1996; 30:38-43.

Sass H, Wittchen H-U, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV). 1996, Verlag Hogrefe.

Sauer N, Eich W. Somatoforme Störungen und Funktionsstörungen. Dtsch Arztebl 2007; 104:41-42.

Sauer H, Lauter H. Elektrokrampftherapie. Nervenarzt 1987; 58:201-219.

Scates AC, Doraiswamy PM. Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. Ann Pharmacother 2000; 34:1302-1312.

Schmauss M, Messer T. Augmentationsstrategien bei Therapieresistenz auf Antidepressiva - eine Übersicht. Psych Prax 2007; 34:165-174.

Schmitter M, Kress B, Ohlmann B et al. Psychosocial behaviour and health care utilization in patients suffering from temporomandibular disorders diagnosed on the basis of clinical findings and MRI examination. *Eur J Pain* 2005; 9:243-250.

Schmitz N, Hartkamp N, Kiuse J et al. The Symptom Check-List-90-R (SCL-90-R): a German validation study. *Qual Life Res* 2000; 9:185-193.

Schüle C, Baghai TC, Eser D et al. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8:112-122.

Shea MT, Elkin I, Imber SD et al. Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:782-787.

Sheehan B, Banerjee S. Review: Somatization in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:1044-1049.

Shelton RC. Treatment options for refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 4:57-61.

Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117:253-259.

Sir A, D'Souza RF, Uguz S et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1312-1320.

Simon GE, von Korff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995; 4:99-105.

Simon GE, Von Korff M. Somatization and psychiatric disorder in the NIMH Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1494-1500.

Simon GE, von Korff M, Piccinelli M et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341:1329-1335.

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83:389-400.

Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96:399-409.

Smith GR. The epidemiology and treatment of depression when it coexists with somatoform disorders, somatisation, or pain. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14:265-272.

Smith TW, O'Keeffe JL, Christensen AJ. Cognitive distortion and depression in chronic pain: association with diagnosed disorders. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62:195-198.

Schmitz N, Hartkamp N, Kiuse J et al. The Symptom Check-List-90-R (SCL-90-R): a German validation study. *Qual Life Res* 2000; 9:185-193.

Spielmanns GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2008; 77:12-16.

Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 2000; 48:894-901.

Stahl SM, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 Suppl 1:9-13.

Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 4:17-23; discussion 37-40.

Statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht für Deutschland 1998.

Stein E. Assessment and treatment of patients with ME/CFS: Clinical Guidelines for Psychiatrists. 2005, FM-CFS Canada 7-8.

Steinmeyer EM. Zur klinischen Validität des Beck-Depressionsinventars. Nervenarzt 1993; 64:717-726.

Thase ME. Summary: defining remission in patients treated with antidepressants. J Clin Psychiatry 1990; 60 Suppl 22:35-36.

Thase ME, Greenhouse JB, Frank E et al. Treatment of major depression with psychotherapy-pharmacotherapy combinations. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:1009-1015.

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol 2006; 26:600-609.

The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope 2001.

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006; 163:28-40.

Uchida H, Takeuchi H, Suzuki T et al. Combined treatment with sulpiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2005; 25:545-551.

Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. Neuron 2008; 57:203-209.

Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184:386-392.

Vavrusova L. Quetiapine in the treatment of non-psychotic depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5 Suppl 1.

Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 30:101-108.

Wade AG, Lepola U, Koponen HJ et al. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 170:549-553.

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of Major Depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287:1840-1847.

Waza K, Graham AV, Zyzanski SJ et al. Comparison of symptoms in Japanese and American depressed primary care patients. *Fam Pract* 1999; 16:528-533.

Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:769-782.

Weisler R, Joyce M, McGill L et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr* 2009; 14:299-313.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276:293-299.

Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 17:4-8; discussion 46-48.

Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35:939-944.

Wittchen H-U, Höfler M, Meister W. Prevalence and recognition of depressive syndromes in Germany primary care settings: poorly recognized and treated? *Int Clin Psychopharmacol* 2001a; 16:121-135.

Wittchen HU, Holsboer F, Jacobi F. Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *J Clin Psychiatry* 2001b; 26:23-28.

Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15:357-376.

Wittchen H-U, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17:1-11.

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M. SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft Hogrefe, Göttingen 1997.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.

Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147:14-21.

Yates WR, Mitchell J, Rush AJ et al. Clinical features of depressed outpatients with and without Co-occurring general medical conditions in STAR\*D. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26:421-429.

Young AS, Klap R, Sherbourne CD et al. The Quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:55-61.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-435.

Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9:407-416.

Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:856-864.

Zung WW, Broadhead WE, Roth ME. Prevalence of depressive symptoms in primary care. *J Fam Pract* 1993; 37:337-344.

# Erklärung

Ich, Klaus Volkmer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Quetiapin als Kombinationstherapie in der Behandlung der Major Depression mit somatischen Beschwerden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum: 10.10.2010

Unterschrift: Klaus Volkmer