

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie  
Campus Benjamin Franklin  
Direktorin: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Isabella Heuser

**HABILITATIONSSCHRIFT**

**Symptom- und verlaufsorientierte psychopharmakologische  
Interventionen bei depressiven Störungen**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Arnim Quante  
geboren am 12.07.1974 in Düsseldorf

Eingereicht: April 2014

Dekanin: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Rainer Rupprecht
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Dr. Frank Schneider

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	4
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1. Pharmakotherapie depressiver Episoden	6
1.1.1. Unipolare Depression	7
1.1.2. Unipolare Depression mit somatischem Syndrom	9
1.1.3. Unipolare Depression mit Schlafstörungen	10
1.1.4. Unipolare Depression mit agitierter und ängstlicher Symptomatik	11
1.1.5. EKT bei Therapieresistenz depressiver Episoden	12
1.2. Pharmakotherapie bei Bipolarer Störung	13
<b>2. Zielsetzungen</b>	<b>16</b>
<b>3. Eigene Arbeiten</b>	<b>17</b>
3.1. Symptomorientierte pharmakologische Behandlungen bei unipolarer Depression	17
3.1.1. Somatisches Syndrom	18
Quante A, Regen F, Schindler F, Volkmer K, Severus E, Urbanek C, Luborzewski A, Roepke S, Anghelescu I. Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. <i>Psychiatria Danubina</i> 2013 Sep;25(3):214-20	
3.1.2. Ein- und Durchschlafstörungen	26
Mews MR, Rombold F, Quante A. Efficacy and safety of low-dose doxepin in depressed patients suffering from insomnia: a retrospective, naturalistic case series analysis. <i>PrimaryCare Companion for CNS Disorders</i> 2014; 16(1):doi:10.4088/PCC.13m01567	
3.1.3. Agitierte und ängstliche Symptomatik	33
3.1.3.1. Pregabalin	33
Anderson C, George D, Quante A. Pregabalin in acute treatment of anxious depression: A case series. <i>Psychiatry Research</i> 2013; 215(1):246-248	

3.1.3.2. Lavendelölkapseln (Lasea®)	37
<p>Fissler M, Quante A. A Case Series on the use of Lavendula Oil Capsules in Patients suffering from Major Depressive Disorder and Symptoms of Psychomotor Agitation, Insomnia and Anxiety. <i>Complementary Therapies in Medicine</i> 2014; doi:10.1016/j.ctim.2013.11.008</p>	
3.2. Therapieresistenter Verlauf – EKT	45
<p>Quante A, Luborzewski A, Brakemeier EL, Merkl A, Danker-Hopfe H, Bajbouj M. Effects of 3 different stimulus intensities of ultrabrief stimuli in right unilateral electroconvulsive therapy in major depression: A randomized, double-blind pilot study. <i>Journal of Psychiatric Research</i> 2011; 45(2):174-178.</p>	
3.3. Bipolare Depression	51
3.3.1. Behandlungsstatus in Deutschland – Erhaltungstherapie	52
<p>Quante A, Zeugmann S, Regen F, Engelhardt A, Anghelescu IG. Psychopharmacological Treatment Status in Outpatients with Bipolar Disorder: A Clinical Survey in Germany. <i>Psychiatry Investigation</i> 2010; 7(3):155-162.</p>	
3.3.2. Aripiprazol bei akuter bipolarer Depression	61
<p>Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A, Schommer N, Langosch J, Born C et al. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. <i>Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental</i> 2010; 25(2):126-132.</p>	
<b>4. Diskussion</b>	<b>69</b>
4.1. Symptomorientierte Pharmakotherapie der unipolaren Depression	69
4.1.1. Quetiapin bei somatischem Syndrom	69
4.1.2. Niedrig-dosiertes Doxepin bei Schlafstörungen	70
4.1.3. Pregabalin und Lavendelölkapseln bei Agitation und Ängstlichkeit	71
4.1.4. Stimulationsintensitäten für EKT bei Therapieresistenz	72
4.2. Kombinationsbehandlungen bei Bipolarer Depression	73
4.3. Pharmakotherapie depressiver Störungen: Chancen abseits der Standardtherapie mit Antidepressiva	75
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>88</b>
<b>8. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>89</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAP	Atypische Antipsychotika
APA	American Psychiatric Association
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
EKT	Elektro-Konvulsionstherapie
GAD	Generalisierte Angststörung [anxiety disorder]
HAMA	Hamilton-Angstskala
HAMD-17	Hamilton-Depressionsskala, 17-Item-Version
ICD	International statistical classification of diseases and related health problem
MADRS	Montgomery-Asperg-Depressions-Rating-Skala
NASRI	Noradranalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer [reuptake inhibitor]
NSMRI	Nicht selektiver Monoaminwiederaufnahmehemmer [reuptake inhibitor]
RULECT	Rechts-unilaterale Elektrokonvulsionstherapie
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer [reuptake inhibitor]
STAR-D	Sequenced Treatment Alternatives to Relief Depression
WHO	World Health Organisation
5-HT2	Serotonin-2-Rezeptor

## 1. Einleitung

Affektive Störungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und nehmen laut WHO derzeit auch im Vergleich zu anderen Erkrankungen weltweit einen führenden Platz der Erkrankungen ein, die zu einer Belastung der Gesellschaft aufgrund von Beeinträchtigungen und Behinderungen führen – mit steigender Tendenz (1). In dieser Studie wird davon ausgegangen, dass insbesondere die Depression in den nächsten Jahren auf Platz 2 nach koronaren Herzerkrankungen bezüglich der Beeinträchtigungen im Leben („disability adjusted life years“) stehen wird und damit andere Erkrankungen wie Durchfallerkrankungen oder Erkrankungen der tiefen Atemwege überholen wird. Daraus resultierend ergeben sich neben der hohen ökonomischen Belastung auch Versorgungsengpässe. Nach heutiger Kenntnis werden in der primären Versorgung, also insbesondere von Haus- und Allgemeinärzten, gerade einmal nur 50 % der Patienten mit affektiven Störungen auch als solche richtig diagnostiziert (2; 3). Somit wird grob die Hälfte aller Patienten mit affektiven Erkrankungen nicht oder nicht adäquat behandelt. Bei Patienten mit depressiven Störungen im Rahmen einer bipolaren Erkrankung kommt diagnostisch erschwerend hinzu, dass erst im Langzeitverlauf die Diagnose einer bipolaren Störung häufig richtig gestellt werden kann. Nach einer Studie von Hirschfeld et al. beträgt die Prävalenz der Bipolar-I und Bipolar-II-Störung adjustiert auf die Bevölkerungsdaten der USA des Jahres 2000 3,4 %. Mit Hilfe eines Screening-Fragebogens, dem „Mood-Disorder-Questionnaire (MDQ)“, welcher an 125 000 US-Amerikaner verschickt wurde, wurden 20 % korrekt als bipolar erkrankt diagnostiziert, während 31 % fälschlicherweise als unipolar depressiv diagnostiziert wurden und 49 % weder als unipolar noch als bipolar erkrankt diagnostiziert wurden (4). Diese Daten zeigen, dass Nachholbedarf bezüglich der Aufklärung in der Allgemeinbevölkerung, der korrekten Diagnostik durch Ärzte und der anschließenden Behandlung besteht.

Unipolare depressive Störungen und bipolare Störungen gehören zu den häufigsten affektiven Erkrankungen. Neben den typischen Hauptfaktoren einer depressiven Episode, nämlich Anhedonie, niedergedrückte Stimmung und Antriebslosigkeit, kann eine Depression mit einer Reihe anderer Symptome einhergehen. Häufige begleitende Symptome sind somatische Beschwerden inklusive Schmerzsyndrome, Schlafstörungen sowie ängstlich-agitierte Symptomatik. Bei der Pharmakotherapie depressiver Störungen ist die Berücksichtigung dieser Symptome von großer Bedeutung, da sie einen unmittelbaren Einfluss auf den Verlauf

der Erkrankung haben und Therapieresistenz fördern können. Schwerpunkt dieser Arbeit war einerseits die Untersuchung zusätzlicher pharmakologischer Therapieoptionen auf bestimmte komorbide Symptome bei Patienten mit depressiven Episoden, sowie andererseits die Untersuchung einer pharmakologischen Kombinationstherapie bei bipolar depressiv erkrankten Patienten, die auf eine Monotherapie nicht ausreichend respondierten. Des Weiteren wurden bestimmte Stimulationsparameter einer EKT bei depressiven Patienten, die auf eine Pharmakotherapie nicht ausreichend angesprochen haben, untersucht.

### **1.1. Pharmakotherapie depressiver Episoden**

Die Pharmakotherapie depressiver Störungen (unipolar und bipolar) gestaltet sich nicht immer ganz einfach. So konnte in der viel zitierten STAR-D-Studie („Sequenced Treatment Alternatives to Relief Depression“) nachgewiesen werden, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit unipolarer Depression auf den ersten pharmakologischen Therapieversuch auch eine Remission zeigen (5). Auch nach Wechsel des Antidepressivums, einer Augmentation mit einer anderen Substanzklasse oder einer Kombinationsbehandlung (Schritt 2-4 in der STAR-D-Studie) konnte bei einer Vielzahl der Patienten keine Remission erzielt werden. Auch konnte in dieser Studie bestätigt werden, dass die nicht remittierten Patienten häufiger einen Rückfall erlitten. In weiteren Metaanalysen von RCTs (randomisierte, kontrollierte Studien) zeigte sich, dass Antidepressiva um nur 20-30 % effektiver als Plazebo sind (6; 7). In anderen kritischen Metaanalysen zum Thema Wirksamkeit von Antidepressiva wurde gezeigt, dass Antidepressiva bei leichten und mittelschweren depressiven Episoden in der akuten Behandlung keinen klinischen Vorteil gegenüber Plazebo haben, dies hat sich erst bei schweren depressiven Episoden gezeigt (8; 9). Zusammengefasst ist zu postulieren, dass Antidepressiva zumindest bei leichten Formen der Depression zumindest in der Akutbehandlung nicht bei jedem Patienten besser als Plazebo wirken.

Ein weiteres Problem bei der Behandlung mit Antidepressiva ist die Wirklatenz von 1 bis 3 Wochen, so dass vor Wirkeintritt eine symptomorientierte Therapie bei Symptomen wie Ängstlichkeit, Agitiertheit, Schmerzsyndromen und Schlafstörungen meist mit Benzodiazepinen zum Einsatz kommt. Benzodiazepine haben jedoch vielfältige Nebenwirkungen und haben ein Abhängigkeitspotential, so dass der Einsatz limitierend ist und sorgfältig abgewogen werden muss.

Aufgrund dessen ist es wünschenswert, andere medikamentöse, aber auch psychotherapeutische Therapieoptionen zu etablieren, die gezielt und akut auf bestimmte Symptome bei depressiv erkrankten Patienten wirken. Weiterhin wären Pharmaka wünschenswert, die bezüglich der depressiven Symptomatik rasch wirksam sind, zum anderen aber auch das Risiko eines Rückfalls mindern können. Bezüglich der schnellen Wirksamkeit und der Herbeiführung einer Remission waren die Ergebnisse der STAR-D-Studie eher unbefriedigend. Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche plazebo-kontrollierte, randomisierte Studien, die insbesondere die Kombinationsbehandlung von Antidepressiva mit Lithium oder atypischen Antipsychotika (AAP) untersuchten und zu guten Resultaten bezüglich der antidepressiven Wirksamkeit kamen.

AAP werden sowohl als Stimmungsstabilisatoren (vorwiegend bei bipolaren Patienten) oder im Rahmen von Augmentationsstrategien (unipolare und bipolare Patienten) eingesetzt. Dies vor allen Dingen dann, wenn eine Monotherapie mit einem Antidepressivum (unipolar depressive Patienten) zu keinem ausreichenden Erfolg geführt hat, aber auch bei wahnhaften Syndromen, Schlafstörungen und agitierter Symptomatik.

### **1.1.1. Unipolare Depression**

Bei der unipolaren Depression werden Kombinationsbehandlungen von Beginn an nicht empfohlen. In der Regel wird erst dann eine Kombination empfohlen, wenn vorherige monotherapeutische Therapieversuche mit einem Antidepressivum nicht oder nicht ausreichend wirksam waren. In mehreren Studien im Rahmen des STAR-D-Projektes wurden bezüglich der pharmakologischen Intervention bei unipolarer Depression frustrane Ergebnisse publiziert. So konnte im ersten Schritt, nämlich der Monotherapie mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), nur eine Remissionsrate von knapp 40 % erreicht werden (5). Auch in den weiteren Therapieschritten, die den Wechsel des Antidepressivums auf ein anderes Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus vorsah oder aber die Kombination von zwei Antidepressiva oder aber die Augmentation mit Lithium, konnten nur schwache Remissionsraten erzielt werden. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass ca. 15 – 30 % aller unipolar depressiven Patienten die Kriterien einer Therapieresistenz erfüllen (10). Die Kriterien einer Therapieresistenz sind dann erfüllt, wenn ein Patient auf mindesten 2 Antidepressiva verschiedener Wirkklassen in ausreichender Dosis und adäquater Dauer keine Response gezeigt hat (11). Dieser Umstand bedarf der Erforschung neuer pharmakologischer

Interventionen – neue Innovationen seitens der pharmakologischen Industrie wurden jedoch in den letzten Jahren nicht mehr auf den Markt gebracht. Vielmehr wurden in klinischen Studien, ähnlich wie bei bipolaren Störungen, insbesondere AAP in Hinblick auf zusätzliche antidepressive Effekte überprüft – meist in Kombination mit einem Antidepressivum. In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit wurden insgesamt 14 plazebo-kontrollierte Studien zusammengefasst, in denen AAP als „add-on“ zu einem Antidepressivum bei therapieresistenten unipolar depressiven Patienten untersucht wurden (12). Für Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol konnte ein zusätzlicher antidepressiver Effekt nachgewiesen werden. Limitierend waren jedoch auch zusätzliche Nebenwirkungen, die häufiger als in den Plazebogruppen zu einer reduzierten Therapieadhärenz führten. Im Gegensatz zu Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon ist Quetiapin (als retard-Variante) seit 2012 das einzige AAP, welches in der Indikation Therapieresistenz als „add-on“ zu einem Antidepressivum in Deutschland zugelassen ist. Alle anderen AAP können daher bisher nur im „off-label“-Bereich eingesetzt werden.

Studien mit Fokus auf bestimmte Symptome bei depressiven Patienten sind rar, da die meisten pharmakologischen Studien als Endpunkt die Gesamtverbesserung depressiver Syndrome haben, meist gemessen anhand von Depressions-Rating-Skalen. Symptome wie Unruhe, Agitation, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und andere somatische Symptome wie Schmerz werden nach unserer Literaturrecherche anhand dieser Rating-Skalen zwar berücksichtigt, jedoch nicht einzeln ausgewertet, so dass es in der Regel schwierig ist, Aussagen über Wirkungen von Pharmaka auf bestimmte Symptome zu machen. Die Analyse von Einzel-Items bei Depressionsskalen wird aus diesem Grunde auch von anderen Autoren favorisiert und klassische Rating-Skalen wie die Hamilton-Depressionsskala aufgrund des Ungleichgewichts der Aussagekraft bestimmter Symptome kritisiert (13-15). Der Gebrauch von Benzodiazepinen bei den genannten Symptomen ist häufig und liegt zwischen 18 % (in der primären Versorgung) und 27 % (wenn von Fachärzten behandelt) (16). In einer anderen Studie aus China wurde ermittelt, dass 36,2 % der Patienten mit unipolarer Depression sogar langfristig bzw. auf Dauer Benzodiazepine erhalten (17).

In einigen der von uns durchgeführten Arbeiten fokussierten wir uns auf bestimmte Symptome, die mit einer depressiven Episode einhergehen können und überprüften in einer prospektiven Studie sowie 3 retrospektiven Verlaufsbeobachtungen die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Pharmaka auf ausgewählte depressions-assoziierte Symptome. Symptome wie Ängstlichkeit, Agitiertheit und Schlafstörungen verlängern häufig den Krankheitsverlauf und können Therapieresistenz fördern (18; 19). Bei Therapieresistenz kann



eine EKT indiziert sein. Die EKT ist effektiv in der Behandlung von therapieresistenten Depressionen, sie ist jedoch mit kognitiven Nebenwirkungen behaftet. Daher wird der Fokus zunehmend auf Verträglichkeit gesetzt und Nebenwirkungen wie kognitive Defizite mit verschiedenen Stimulationsparametern korreliert.

### **1.1.2. Unipolare Depression mit somatischem Syndrom**

Schmerzen sowie andere körperliche Missempfindungen sind bei depressiv erkrankten Patienten sehr häufig (20). Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung leiden depressive Patienten ca. 4 x häufiger an mindestens 1 Schmerzsyndrom. Auch konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Schmerzsymptome mit einem erhöhten Risiko, an einer Depression zu erkranken, assoziiert ist (21). Somatische Symptome sind häufig auch Residualsymptome und stellen damit ein großes Problem bezüglich der Rückfallwahrscheinlichkeit in eine depressive Episode dar. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Vorhandensein von Residualsymptomen die Rückfallwahrscheinlichkeit deutlich erhöht ist (22; 23). Davon auch betroffen sind anhaltende Schlafstörungen (19). Aus diesem Grund sollte es ein vorrangiges Ziel sein, bei jedem Patienten mit depressiven Störungen eine vollständige Remission zu erzielen und jegliche Begleit- und Residualsymptomatik konsequent zu behandeln (24).

Es gibt bisher nur wenige klinische Studien mit Fokus auf somatische Syndrome bei depressiven Patienten. Standardtherapien mit einem modernen Antidepressivum wie einem Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) sind häufig nicht ausreichend wirksam auf Schmerzsymptome (25). Neben trizyklischen Antidepressiva, die sowohl eine Noradrenalin- als auch eine Serotoninwiederaufnahmehemmung (NASRI) bewirken (wie zum Beispiel Amitriptylin), wurden aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils zuletzt vor allem die modernen dualen Antidepressiva wie Duloxetin, Venlafaxin und auch Mirtazapin beforscht, die ebenfalls die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin beeinflussen (25; 26). Das AAP Quetiapin weist auf der einen Seite antidepressive Effekte, vornehmlich durch den 5HT<sub>2</sub>-Antagonismus, auf und hat auch eine ausgeprägte Affinität zu dem Noradrenalintransporter (27), welchen Quetiapin hemmt. Somit besitzt Quetiapin ähnlich den NASRI ebenfalls potentiell schmerzmodulierende Eigenschaften. Quetiapin ist seit 2012 in der Kombination zu einem Antidepressivum zur Augmentation bei therapieresistenten depressiven Patienten zugelassen und könnte aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften

gerade bei der Subpopulation von depressiven Patienten mit somatischem Syndrom eine gute Ergänzung in der Pharmakotherapie depressiver Störungen sein.

### **1.1.3. Unipolare Depression und Schlafstörungen**

Depressive Patienten leiden häufig an Ein- und Durchschlafstörungen. Es konnte gezeigt werden, dass Schlafstörungen häufig durch depressive Episoden bedingt sind bzw. Schlafstörungen auch ein Auslöser von depressiven Episoden sein können (28). Auch konnte gezeigt werden, dass der Krankheitsverlauf depressiver Patienten durch Schlafstörungen negativ beeinflusst wird (29). In den Leitlinien der „American Psychiatric Association“ (APA) werden für die Behandlung von komorbiden Schlafstörungen bei Patienten mit Depression verschiedene pharmakologische Interventionen empfohlen, insbesondere schlafanstoßende Antidepressiva wie nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmemerker (trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Trimipramin) und andere Antidepressiva wie Mirtazapin, Trazodon, Nefazodon oder Agomelatin. Bei unzureichender Wirksamkeit dieser Substanzen werden aber auch Benzodiazepine bzw. Benzodiazepin-Analoga (Zolpidem und Zopiclon) empfohlen. Benzodiazepine und Benzodiazepin-Analoga haben ein Abhängigkeitspotential und führen zu weiteren Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, rebound, kognitiven Einschränkungen und teilweise auch paradoxen Effekten wie Unruhe (30). Der Gebrauch von trizyklischen Antidepressiva, Antihistaminika oder aber der neueren Antidepressiva wie Mirtazapin ist ebenfalls mit Nebenwirkungen behaftet: insbesondere anticholinerge und antihistaminerge Effekte führen zu Nebenwirkungen wie kognitiven Defiziten, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit und kardiovaskulären Nebenwirkungen (30-32).

Ein weiterer nicht-selektiver Monoamin-Wiederaufnahmemerker ist Doxepin. Doxepin hat in niedriger Dosierung einen ausgeprägten antagonistischen Effekt auf den H1 Histaminrezeptor und wirkt damit sedierend (33). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Doxepin in niedriger Dosierung (zwischen 1 mg und 6 mg) positive Effekte auf den Schlaf bei Gesunden mit primärer Insomnie hat – dies bei einem Nebenwirkungsspektrum, welches mit der Plazebo-Kontrolle vergleichbar war (34; 35). In den Studien konnten unter der Einnahme von niedrig dosiertem Doxepin keine kognitiven Defizite, keine rebound-Effekte, keine paradoxen Reaktionen und keine Gewichtszunahme bei Patienten mit

Insomnie festgestellt werden. In einer weiteren plazebo-kontrollierten Studie konnte dieses Ergebnis bei älteren Patienten mit chronischer Insomnie repliziert werden (36).

Die Wirksamkeit von niedrig dosierten Doxepin bei Patienten mit Depression und komorbider Schlafstörung wurde bisher noch nicht untersucht. Da gerade depressive Patienten sehr häufig Schlafstörungen aufweisen und in der Regel pharmakologisch SSRI oder SNRIs zur antidepressiven Therapie eingesetzt werden, die zumindest initial keinen schlafanstoßenden Effekt haben, wäre eine zusätzliche Behandlung mit Doxepin aufgrund der Wirksamkeit und Verträglichkeit eine gute Option zur Behandlung der Insomnie.

#### **1.1.4. Unipolare Depression mit agitierter und ängstlicher Symptomatik**

Agitation ist ein häufig auftretendes Begleitsymptom bei Depressionen und zählt nach ICD-10 ebenfalls zu dem somatischen Syndrom. Begleitet wird diese Unruhe bei depressiven Patienten häufig von Angstsymptomen (37). In der nationalen U.S.-Komorbiditätsstudie konnte gezeigt werden, dass 58 % der Patienten mit unipolarer Depression auch an einer Angststörung leiden (38). Depressive Patienten klagen aber auch häufig über ängstliche und agitierte Syndrome, ohne die Kriterien einer Angststörung zu erfüllen (39). Für diese Subpopulation von Patienten wurde auch der Begriff der „ängstlichen Depression“ verwendet (40). Pharmakologisch werden diese Patienten neben einer Therapie mit Antidepressiva häufig, zumindest initial, mit Benzodiazepinen behandelt (41). Diese sind zwar von Beginn an effektiv in der Behandlung von ängstlichen und agitierten Symptomen, haben jedoch bei längerem Gebrauch ein Abhängigkeitspotential.

Pregabalin, ein Gamma-Aminobuttersäure-Analogon, zeigte in mehreren Studien eine akute Wirksamkeit auf Angstsymptome bei Patienten mit generalisierter Angststörung – dies bei guter Verträglichkeit und einem als sehr gering einzustufenden Abhängigkeitspotentials (42; 43). Die akuten angstlösenden Effekte wurden in 2 Studien im Vergleich zu Benzodiazepinen auch als gleichwertig wirksam eingestuft (42; 42). Studien zur Wirksamkeit von Pregabalin auf ängstliche und agitierte Syndrome bei Patienten mit unipolarer Depression sind bisher noch nicht durchgeführt worden. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der akuten Wirksamkeit bei Patienten mit generalisierter Angststörung kann hypothetisiert werden, dass Pregabalin auch bei ängstlicher und agitierter Symptomatik im Rahmen von depressiven Störungen akut wirksam ist und so gegebenenfalls Benzodiazepine eingespart werden könnten.

Agitierte und ängstliche Symptomatik bedingen häufig auch Schlafstörungen. Auch zur Behandlung dieser Ein- und Durchschlafstörungen werden häufig initial Benzodiazepine eingesetzt, da sie einen raschen anxiolytischen und sedierenden Effekt haben. Andererseits werden insbesondere Psychopharmaka in der Allgemeinbevölkerung kritisch gesehen oder gar als schädlich eingestuft (44). Aus diesem Grunde wächst die Nachfrage nach pflanzlichen Alternativpräparaten zunehmend. Für die Behandlung der depressiven Episode ist beispielsweise Johanniskraut schon viele Jahre in Deutschland zugelassen.

Ein weiteres Phytopharmakon, welches bei Symptomen wie Unruhe und Ängstlichkeit eine Wirkung gezeigt hat, ist ein Lavendelölpräparat (Lasea®), welches als Kapsel oral eingenommen wird. Das seit 2009 zugelassene Arzneimittel gegen „Unruhezustände“ zeigte in 2 plazebo-kontrollierten Studien seine Wirksamkeit auf Angstsymptome: in einer Studie konnte bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung (GAD) ein ähnlich guter anxiolytischer Effekt wie mit der Vergleichssubstanz (0,5 mg Lorazepam) erzielt werden (45). In dieser Studie zeigte sich auch, dass das Lavendelöl in einer Dosis von 80 mg sowohl auf ängstliche Symptomatik als auch auf den Schlaf eine ähnliche Wirksamkeit hatte wie das Benzodiazepin Lorazepam. In einer anderen Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome Agitiertheit und Ruhelosigkeit bei Patienten mit subsyndromaler GAD im Gegensatz zu Plazebo gezeigt werden (46). In einer weiteren offenen Studie zeigte sich bei einer Gabe von 80 mg Lavendelöl bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung, Neurasthenie und Somatisierungsstörung ein deutlich positiver Effekt auf die Symptome Ruhelosigkeit, Unruhe und Schlafstörungen (47).

Studien zur Überprüfung der Effektivität von oral eingenommenem Lavendelöl bei depressiven Patienten mit Angstsymptomen wie Unruhe, Rastlosigkeit und Schlafstörungen sind bisher noch nicht existent. Lavendelöl könnte eine gute Alternative zu Benzodiazepinen in der Behandlung von Agitation, Ängstlichkeit und Schlafstörungen bei Patienten mit Depressionen sein.

### **1.1.5. EKT bei Therapieresistenz depressiver Episoden**

Wie bereits in der STAR-D-Studie gezeigt, sprechen nicht alle Patienten auf eine pharmakologische und psychotherapeutische Behandlung an. Auch nach Wechsel des Antidepressivums oder einer Kombination aus verschiedenen Psychopharmaka (inklusive Augmentationen zum Beispiel mit Lithium oder AAP) liegen die Response-Raten bei knapp 70 %, das heißt ein überwiegender Teil der Patienten mit Depression profitiert nicht

ausreichend und wird damit als therapieresistent bezeichnet. Sofern die Kriterien einer Therapieresistenz erfüllt sind (s. o.) oder aber eine Unverträglichkeit bestimmter Psychopharmaka vorliegt, kann eine Elektrokonvulsionstherapie (EKT) indiziert sein. In einer Metaanalyse konnte die sehr gute Effektivität bei unipolarer Depression, die auch im Vergleich zur Pharmakotherapie signifikant besser war, nachgewiesen werden (48). Nachteil der EKT ist jedoch die hohe Rückfallrate nach der Behandlung sowie kognitive Defizite während und auch bis zu Monate nach der Therapie. Insbesondere das semantische Gedächtnis, sowie Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen werden durch die EKT in Mitleidenschaft gezogen (49; 50). Gegenstand von aktuellen Studien ist daher nicht mehr die bereits gut nachgewiesene Effektivität der EKT, sondern vor allen Dingen die Verträglichkeit in Hinblick auf kognitive Fertigkeiten. Sowohl die Effektivität als auch die kognitiven Nebenwirkungen sind in erster Linie von der Impulsbreite, der Platzierung der Elektroden sowie der Dosierung der elektrischen Stimulation abhängig (51). Die Stimulation rechts unilateral (RULECT) mit einem ultrakurzem Impuls (0,3 Millisekunden) hat sich dabei als effektiv und gut verträglich erwiesen – insbesondere in Hinblick auf das autobiographische Gedächtnis und die verbale Gedächtnisleistung (52). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Intensität der Stimulation oberhalb der Krampfschwelle einen Einfluss auf die antidepressive Wirksamkeit hat: eine höhere Stimulationsintensität führt zu einem zu besseren antidepressiven Effekten, andererseits jedoch auch zu mehr kognitiven Nebenwirkungen (53; 54). Studien, die verschieden hohe Intensitäten einer RULECT hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit untersuchen, sind bisher noch nicht existent.

## **1.2. Pharmakotherapie bei Bipolarer Störung**

Während bei unipolar depressiven Patienten pharmakologisch eine Monotherapie mit einem Antidepressivum als first-line-Therapie empfohlen wird, verhält es sich bei bipolar depressiven Patienten anders: Aufgrund des switch-Risikos wird zunächst immer eine Medikation mit einem Stimmungsstabilisierer empfohlen und erst bei fehlender Wirksamkeit gegebenenfalls auch ein Antidepressivum. Dies führt dazu, dass bipolare Patienten in zunehmendem Maße mit mehr als einem Medikament behandelt werden: waren es zwischen 1980 und 1984 noch 10 % der bipolaren Patienten, die mit mehr als einem Medikament behandelt wurden, wuchs die Anzahl auf 45 % zwischen 1990 und 1994 (55). Dabei spielen zunehmend auch AAP eine Rolle, die mittlerweile als Stimmungsstabilisierer eingesetzt

werden und in allen Phasen der bipolaren Störung zum Einsatz kommen. Es existieren zahlreiche Studien für nahezu jedes AAP, mit Ausnahme von Amisulprid, die die Wirksamkeit des jeweiligen AAP als Antimanikum und auch Phasenprophylaktikum zeigen konnten. So konnte beispielsweise für Olanzapin eine gute antimanische Wirksamkeit bei weniger Nebenwirkungen als Haloperidol nachgewiesen werden (56). Aber auch in der Rückfallprophylaxe zeigte sich im Langzeitverlauf eine vergleichbare Wirksamkeit von Olanzapin im Vergleich zu Valproinsäure, welches ähnlich wie Lithium schon seit Jahrzehnten in allen Behandlungsphasen der bipolaren Störung eingesetzt wird (57; 58). Zuletzt konnte für Olanzapin auch eine antidepressive Wirksamkeit bei bipolaren Depressionen nachgewiesen werden, dies in Kombination mit Fluoxetin, einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) (59).

Auch andere AAP wurden in Hinblick auf Wirksamkeit in allen Phasen der bipolaren Störung untersucht. So konnte neben Olanzapin auch für Quetiapin, Aripiprazol, Clozapin und zuletzt auch für Asenapin, auch in der Monotherapie, eine Wirksamkeit auf manische Episoden sowie zur Rückfallprophylaxe nachgewiesen werden (60-63). Bezüglich der bipolaren Depression konnte neben Olanzapin auch für Quetiapin und Aripiprazol eine Wirksamkeit in der Monotherapie nachgewiesen werden (64; 65).

Mittlerweile sind in den USA fast alle gängigen AAP für die Behandlung der Manie sowie zur Rückfallprophylaxe zugelassen. Für die Behandlung der bipolaren Depression sind hingegen nur Quetiapin sowie die Olanzapin-Fluoxetin-Kombination zugelassen (66).

Neben der Erforschung der Wirksamkeit von AAP in der Monotherapie wurden und werden zahlreiche Studien durchgeführt, die auch die Kombination von AAP mit den klassischen Stimmungsstabilisierern oder Antidepressiva in Hinblick auf verschiedene Phasen der bipolaren Störung untersuchten. Hauptfokus dieser Studien war neben der Untersuchung auf die Effektivität dieser Kombinationen auch die Schnelligkeit des Wirkeintritts im Vergleich zu einer Monotherapie. So wird postuliert, dass vor allen Dingen bei der Therapie der manischen Phase Symptomverbesserungen häufig nur langsam in Erscheinung treten und Residualsymptome lange fortbestehen (67). Ziel einer Kombinationsbehandlung von Beginn an sollte ein schnellerer Wirkeintritt bei möglichst wenig Nebenwirkungen sein (68). Während in dem Review von Zarate et al. aus dem Jahre 2003 noch davon gesprochen wurde, dass Kombinationsbehandlungen in allen Phasen der bipolaren Störung eher selten Anwendung finden und es nur wenige Studien dazu gibt, werden Kombinationsbehandlungen heutzutage in den wichtigen Leitlinien wie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, der CANMAT-Leitlinie (Canadian Network for Mood and

Anxiety Treatments) und auch der APA-Leitlinie (American Psychiatric Association) insbesondere bei schweren Formen der manischen Phase empfohlen (69-71). Bipolare Patienten werden also zunehmend mittels einer Kombinationstherapie behandelt, wobei es jedoch kaum Daten zu den tatsächlichen Zahlen über den derzeitigen Behandlungsstatus gibt. Auch ist bisher nicht bekannt, ob Mehrfachkombinationen aus verschiedenen Psychopharmaka einen Einfluss auf die Lebensqualität bzw. -zufriedenheit haben.

In Hinblick auf die Behandlung der bipolaren Depression gibt es ebenfalls zahlreiche Studien, die zeigen konnten, dass eine Kombinationsbehandlung effektiver sein kann als eine Monotherapie. So konnte vor allen Dingen für Quetiapin, Olanzapin und Aripiprazol eine zusätzliche Wirksamkeit nachgewiesen werden, wenn diese AAP zusätzlich zu einem Stimmungsstabilisierer (Lithium oder Valproat) oder einem Antidepressivum (Olanzapin plus Fluoxetin) als „add-on“ dazugegeben wurden (59; 72-74). Aripiprazol, welches sich bisher als einziges in Deutschland verfügbares AAP über einen partialen dopaminagonistischen Wirkmechanismus auszeichnet, konnte sowohl bei unipolar depressiven als auch bei bipolar depressiven Patienten eine antidepressive Wirksamkeit – sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit einem Stimmungsstabilisierer – nachweisen (65; 75; 76).

Der Einsatz von Antidepressiva bei bipolar erkrankten Patienten wird in der Literatur zwiespältig diskutiert. So wird gerade bei non-response auf einen Stimmungsstabilisierer ein Antidepressivum empfohlen, andererseits aber auch vor dem erhöhten switch-Risiko, welches damit einhergehen kann, gewarnt (77). Die Monotherapie mit einem Antidepressivum bei bipolarer Depression wird unter keinen Umständen empfohlen. Auch zeigte eine andere Studie, dass der Einsatz von Antidepressiva als „add-on“ auf einen Stimmungsstabilisierer keine zusätzlichen positiven Effekte auf die depressive Symptomatik gezeigt hat (74). Diese kontroversen Ergebnisse führen zu der Frage, ob gegebenenfalls Dreifachkombinationen aus Stimmungsstabilisierer, Antidepressivum und AAP zu einer schnelleren response und effektiveren Wirksamkeit führen könnten. Randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien zu diesen Dreifachkombinationen zur Behandlung der bipolaren Depression sind jedoch noch nicht erforscht.

## 2. Zielsetzungen

Die Ziele der in der Habilitationsschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren:

- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin „add on“ zu Citalopram auf somatische Symptome in der Behandlung von depressiven Patienten mit somatischem Syndrom.
- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von niedrig dosiertem Doxepin zur akuten Schlafverbesserung bei depressiven Patienten.
- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pregabalin zusätzlich zu einem Standard-Antidepressivum auf ängstliche Symptomatik bei Patienten mit ängstlicher Depression.
- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lavendelölkapseln zu einer antidepressiven Standardtherapie auf ängstliche Symptomatik und Schlafstörungen bei Patienten mit Depression.
- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von verschiedenen hohen Stimulationsintensitäten bei rechts unilateraler EKT mit ultrakurzem Impuls bei therapieresistenten depressiven Patienten.
- Überblick über den derzeitigen pharmakologischen Behandlungsstatus und der Zufriedenheit von ambulanten Patienten mit bipolaren Störungen in Deutschland.
- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreierkombination bestehend aus Aripiprazol, einem SSRI und einem Stimmungsstabilisierer bei Patienten mit bipolarer Depression, die auf einen Stimmungsstabilisierer alleine keine ausreichende Response gezeigt haben.



### **3. Eigene Arbeiten**

#### **3.1. Symptomorientierte pharmakologische Behandlungen bei unipolarer Depression**

In unseren eigenen Arbeiten wurden spezifische Pharmakotherapien in Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit auf die depressions-assoziierten Symptome Schmerz, Ängstlichkeit, Agitiertheit und Schlafstörungen bei unipolar depressiven Patienten untersucht.

### 3.1.1. Somatisches Syndrom

Quante A, Regen F, Schindler F, Volkmer K, Severus E, Urbanek C, Luborzewski A, Roepke S, Anghelescu I. Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatr Danub.* 2013 Sep;25(3):214-20.

[http://www.hdbp.org/psychiatria\\_danubina/pdf/dnb\\_vol25\\_no3/dnb\\_vol25\\_no3\\_214.pdf](http://www.hdbp.org/psychiatria_danubina/pdf/dnb_vol25_no3/dnb_vol25_no3_214.pdf)

Somatische Symptome inkl. Schmerzsymptome treten häufig bei Patienten mit Depressionen auf (78). Die pharmakologische Therapie mit einem Antidepressivum führt häufig nicht zu einer ausreichenden Besserung insbesondere dieser Schmerzsymptomatik. Dies führt häufig zu einem längeren Krankheitsverlauf und häufigeren Rückfällen (22). Das Rezeptorbindungsprofil von Quetiapin hat über einen 5HT-2-Antagonismus antidepressive Eigenschaften, weswegen es mittlerweile auch schon als Augmentationsbehandlung bei therapieresistenten depressiven Patienten zugelassen ist. Aufgrund seiner starken Affinität zum Noradrenalintransporter, welches Quetiapin hemmt, hypothetisierten wir auch schmerzmodulierende Eigenschaften und testeten prospektiv und plazebo-kontrolliert die zusätzliche Gabe von Quetiapin auf den SSRI Citalopram, welcher pharmakologisch kaum schmerzmodulierende Eigenschaften hat, in Hinblick auf Wirksamkeit auf Schmerzsymptome im Rahmen einer Depression. 41 Patienten wurden insgesamt eingeschlossen (n=20 in Plazebogruppe, n= 21 in Quetiapin-Gruppe, Dosis von Quetiapin 300 – 600 mg/Tag). Wir konnten jedoch in dem Untersuchungszeitraum von 6 Wochen keine Unterschiede zwischen Plazebo und Quetiapin bezüglich der somatischen Symptome anhand des Items für Schmerz auf der Hamilton-Depressionsskala feststellen. Auch die Response-Raten waren in beiden Gruppen gleich. Benzodiazepine wurden signifikant weniger häufig in der Quetiapin-Gruppe eingesetzt.

Die zusätzliche Gabe von Quetiapin „add-on“ zu Citalopram hat keinen zusätzlich positiven Effekt auf somatische Symptome bei depressiven Patienten. Der Einsatz von Quetiapin in dieser Fragestellung scheint daher nicht empfehlenswert zu sein.

### 3.1.2. Ein- und Durchschlafstörungen

Mews MR, Rombold F, Quante A. Efficacy and safety of low-dose doxepin in depressed patients suffering from insomnia: a retrospective, naturalistic case series analysis. *Primary Care Companion for CNS Disorders* 2014; 16(1):doi:10.4088/PCC.13m01567.  
<http://www.psychiatrist.com/PCC/article/Pages/2014/v16n01/13m01567.aspx>

Ein- und Durchschlafstörungen sind bei Patienten mit Depressionen sehr häufig. Während die zur Behandlung häufig eingesetzten schlafanstoßenden Antidepressiva häufig mit teilweise nicht tolerablen Nebenwirkungen behaftet sind und Benzodiazepine zusätzlich auch ein Abhängigkeitspotential haben (30), zeigte sich niedrig dosiertes Doxepin in vorherigen Studien bei Patienten mit Insomnien als nebenwirkungsfrei und effektiv (34). Wir hypothesierten daher, dass niedrig dosiertes Doxepin auch bei Patienten mit unipolarer Depression und komorbiden Schlafstörungen effektiv in der akuten Behandlung der Schlafstörungen – also in der ersten Woche - bei gleichzeitig guter Verträglichkeit sein würde. Dafür analysierten wir retrospektiv die Daten der stationären depressiven Patienten, die niedrig dosiertes Doxepin zur Therapie der Schlafstörungen erhielten und werteten die Einzel-Items der Hamilton-Depressionsskala für Einschlafen, Durchschlafen und Früherwachen für einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Wochen aus. Insgesamt konnten wir 17 depressive Patienten in diese Analyse einbeziehen. Bezüglich der akuten Effekte konnten wir jedoch keine signifikanten Verbesserungen des Schlafes innerhalb der ersten Woche feststellen (79). Niedrig dosiertes Doxepin scheint somit für die akute Behandlung von Schlafstörungen bei depressiven Patienten weniger geeignet zu sein als zur Behandlung von Schlafstörungen bei Gesunden

### **3.1.3. Agitierte und ängstliche Symptomatik**

Neben Schmerzsymptomen und Schlafstörungen begleiten auch agitierte und ängstliche Symptome Patienten mit unipolarer Depression sehr häufig. Auch hier werden initial häufig Benzodiazepine eingesetzt, um diese Symptomatik akut und effektiv zu bekämpfen (41). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und des Abhängigkeitspotentials wären alternative pharmakologische Interventionen wünschenswert.

#### **3.1.3.1. Pregabalin**

Anderson C, George D, Quante A. Pregabalin in acute treatment of anxious depression: A case series. *Psychiatry Research* 2013; 215(1):246-248.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.007>

Pregabalin erwies sich in vorangegangenen Studien effektiv und verträglich bei der Behandlung der generalisierten Angststörung (GAD) (43;80). Aufgrund dieser positiven Studien und der klinischen Beobachtung hypothesierten wir, dass Pregabalin auch bei Patienten mit Depression und ängstlich-agitierter Symptomatik akut wirksam ist und analysierten retrospektiv die Daten von stationären depressiven Patienten, die aufgrund einer ausgeprägten ängstlich-agitierten Symptomatik unter naturalistischen Bedingungen mit Pregabalin behandelt worden. Wir schlossen nur Patienten mit ein, die wöchentlich sowohl mit der Hamilton-Depressionsskala als auch mit der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) geratet worden, um eine genauere Aussage über die Effekte von Pregabalin auf Angstsymptomatik machen zu können. 7 Patienten konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Bereits in der ersten Woche reduzierte sich der HAMA-Score bei allen Patienten. In dem gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Wochen konnten wir bei der Hälfte der Patienten eine über 50 %ige Reduktion des HAMA-Scores feststellen. Zuvor eingesetzte Benzodiazepine (n=2) konnten unter Pregabalin problemlos abgesetzt werden und Nebenwirkungen wurden bei keinem Patienten beobachtet.

Pregabalin scheint akut auf ängstliche Symptomatik auch im Rahmen von depressiven Episoden wirksam zu sein und empfiehlt sich daher für weitere, größere plazebo-kontrollierte Studien.

### 3.1.3.2. Lavendelölkapseln (Lasea®)

Fissler M, Quante A. A Case Series on the use of Lavendula Oil Capsules in Patients suffering from Major Depressive Disorder and Symptoms of Psychomotor Agitation, Insomnia and Anxiety. *Complementary Therapies in Medicine* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2013.11.008>

Einige Patienten haben Bedenken, Psychopharmaka einzunehmen und fragen explizit nach pflanzlichen Alternativen. Bezüglich ängstlich-agitierter Symptomatik zeigte sich die Einnahme von Lavendelölkapseln im Vergleich zu der Einnahme des Benzodiazepins Lorazepam in niedriger Dosis gleich gut wirksam (45). Da Lorazepam neben anxiolytischen Effekten auch sedierende Eigenschaften aufweist, hypothetisierten wir, dass die Einnahme von Lavendelölkapseln auf Agitation, ängstliche Symptomatik und Schlafstörungen einen positiven Effekt auch bei depressiven Patienten haben könnte. Wir analysierten daher retrospektiv die Daten von stationären depressiven Patienten, die für ihre ängstlich-agitierte Symptomatik und Schlafstörungen nach einer pflanzlichen Alternative fragten und Lavendelölkapseln erhielten. Anhand der Einzel-Items der Hamilton-Depressionsskala für Schlaf und Ängstlichkeit untersuchten wir die Effektivität von Lavendelölkapseln unter naturalistischen Bedingungen auf die Symptome Agitation, psychische Ängstlichkeit und Schlafstörungen in einem Zeitraum von 3 Wochen. 8 Patienten konnten in diese Analyse einbezogen werden. Zu Verbesserungen kam es bereits in der ersten Woche bei den Symptomen Agitation (n=6), psychische Ängstlichkeit (n=5) und körperliche Angstsymptome (n=4). Nur bei 3 Patienten verbesserten sich auch die Schlafstörungen. Nebenwirkungen zeigten sich bei keinem Patienten.

Lavendelölkapseln scheinen für die akute Behandlung von ängstlicher Symptomatik und Agitation auch bei depressiven Patienten gut wirksam zu sein. Dieses Ergebnis sollte jedoch in größeren, plazebo-kontrollierten Studien repliziert werden, um genauere Aussagen machen zu können.

### **3.2. Therapieresistenter Verlauf – EKT**

Quante A, Luborzewski A, Brakemeier EL, Merkl A, Danker-Hopfe H, Bajbouj M. Effects of 3 different stimulus intensities of ultrabrief stimuli in right unilateral electroconvulsive therapy in major depression: A randomized, double-blind pilot study. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45(2):174-178.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.006>

Die konsequente pharmakologische und psychotherapeutische Behandlung depressiver Patienten führt bei einer Vielzahl von Patienten nicht zu einer Remission, ca. 15-30 % aller behandelten depressiven Patienten weisen eine Therapieresistenz auf (5; 10). Für diese Patienten kann eine Elektrokonvulsionsbehandlung (EKT) in Betracht gezogen werden. In einer Vielzahl von Studien konnte in der Vergangenheit die Effektivität dieser Stimulationstherapie nachgewiesen werden, Studien bezüglich der Verträglichkeit folgten. Es hat sich gezeigt, dass die RULECT mit ultrakurzem Impuls effektiv und bezüglich kognitiver Nebenwirkungen besser verträglich ist (52). Da höhere Stimulationsintensitäten auch mit einem besserem outcome auf die Depressionssymptomatik assoziiert sind, überprüften wir prospektiv und randomisiert 3 hohe Stimulationsintensitäten (4-fach, 7-fach und 10-fach oberhalb der Krampfschwelle) hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Insgesamt wurden 41 Patienten eingeschlossen und für die Dauer von 9 EKT-Sitzungen mittels der Hamilton-Depressionsskala (Effektivität) und einer neuropsychologischen Testbatterie (kognitive Nebenwirkungen) untersucht. Die 4-fache Stimulationsintensität hat sich dabei am günstigsten erwiesen.

Eine RULECT mit 4-facher Stimulationsintensität sollte aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit in der klinischen Routine zum Einsatz kommen.

### **3.3. Bipolare Depression**

Anders als unipolar depressiv erkrankte Patienten werden bipolare Patienten aufgrund des switch-Risikos nicht primär mit einem Antidepressivum, sondern mit einem Stimmungsstabilisierer behandelt. Da dies insbesondere bei Patienten mit bipolarer Depression nicht immer ausreichend ist, werden zunehmend Kombinationsbehandlungen (2 und mehr Psychopharmaka) eingesetzt und auch von gängigen Leitlinien empfohlen. AAP kommen dabei immer häufiger zum Einsatz, jedoch gibt es praktisch keinerlei plazebo-kontrollierte Studien mit Focus auf Wirksamkeit und Effektivität von potentiell besser wirksamen Dreifachkombinationen. Auch wurde bisher nicht untersucht, wie häufig Kombinationstherapien in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden und wie zufrieden Patienten mit ihrer Medikation sind.

### 3.3.1. Behandlungsstatus in Deutschland - Erhaltungstherapie

Quante A, Zeugmann S, Regen F, Engelhardt A, Anghelescu IG. Psychopharmacological Treatment Status in Outpatients with Bipolar Disorder: A Clinical Survey in Germany. *Psychiatry Investigation* 2010; 7(3):155-162.

<http://dx.doi.org/10.4306/pi.2010.7.3.155>

Aktuelle Daten über den derzeitigen Behandlungsstatus von stabilen, ambulanten bipolaren Patienten und deren Zufriedenheit mit ihrer Medikation sind rar, so dass wir eine Befragung von bipolaren Patienten mithilfe von ambulanten Nervenärzten durchführten, um Einblick darüber zu erhalten, ob Kombinationsbehandlungen in der Erhaltungstherapie in Deutschland häufig sind und wie zufrieden die Patienten mit ihrer Medikation, auch in Abhängigkeit der Art und Anzahl der Medikationen, sind. Insgesamt haben 356 ambulante bipolare Patienten an der Umfrage teilgenommen. 54,3 % dieser Patienten wurden monotherapeutisch behandelt, 45,9 % mit einer Kombinationsbehandlung. Unter den Patienten mit einer Kombinationsbehandlung wurden 64,1 % auch mit einem Antidepressivum behandelt. Patienten mit gemischten Episoden oder einem rapid-cycling-Verlauf erhielten häufiger Kombinationsbehandlungen als Patienten mit „reinen“ Bipolar-I oder Bipolar-II-Störungen. Eine Monotherapie nur mit einem Antidepressivum wurde weniger häufig verordnet, 6,2 % der Patienten mit Bipolar-I-Störung und 11,9 % der Patienten mit Bipolar-II-Störung erhielten nur ein Antidepressivum. 14,1 % aller Patienten waren mit der aktuellen Medikation weniger zufrieden, die Mehrzahl der Patienten (84,2 %) war hingegen insgesamt zufrieden mit ihrer Medikation. Bezüglich der Lebensqualität waren nur 5,9 % aller Patienten insgesamt unzufrieden. Es zeigte sich aber ein Trend, dass Patienten mit einer Kombinationstherapie etwas weniger zufrieden waren als Patienten mit einer Monotherapie.

Die medikamentöse Behandlung bipolarer Patienten in Deutschland ist zum größten Teil „lege artis“, knapp die Hälfte der Patienten wird mit einer Kombination behandelt. Die meisten Patienten sind jedoch zufrieden und haben keine ausgeprägten Einschränkungen in ihrer Lebensqualität.



### 3.3.2. Aripiprazol bei akuter bipolarer Depression

Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A, Schommer N, Langosch J, Born C, Angheliescu I, Wolf J. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2010; 25(2):126-132.

<http://dx.doi.org/10.1002/hup.1096>

Bipolare Depressionen (Bipolar-I und Bipolar-II-Störungen) sollten leitliniengerecht zunächst monotherapeutisch mit einem Stimmungsstabilisierer behandelt werden. Wenn dies allerdings zu keiner Besserung führt, wird eine Kombinationsbehandlung empfohlen. Diese kann, basierend auf durch Studien belegte Daten, beispielsweise mit einem anderen Stimmungsstabilisierer, wie zum Beispiel Lamotrigin, erfolgen, mit einem Antidepressivum oder aber mit einem AAP (70). Ob bei fehlender Wirksamkeit einer Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisator eine Kombination aus Stimmungsstabilisator, Antidepressivum und AAP (in unserem Falle Aripiprazol, welches sich in vorherigen Studien bei bipolarer Depression als wirksam gezeigt hat (72; 75)), schneller wirksam und effektiv bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit und geringem switch-Risiko als eine Zweifachkombination ist, überprüften wir prospektiv und plazebo-kontrolliert. 23 Patienten wurden inkludiert und erhielten randomisiert Aripiprazol (n=12) oder Plazebo (n=11) zu einem Stimmungsstabilisierer und Citalopram. Nach 6 Wochen der Behandlung zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. In den Depressionsskalen HAMD-17 und MADRS zeigten sich keine Unterschiede nach 6 Wochen, die Anzahl der Patienten, bei denen eine Remission erzielt werden konnte, war in beiden Gruppen gleich (n=6 in beiden Gruppen). Bezüglich der Verträglichkeit zeigten sich mehr Nebenwirkungen in der Aripiprazol-Gruppe, jedoch zeigte sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Dreifachkombination bestehend aus Stimmungsstabilisierer, Citalopram und Aripiprazol ist nicht schneller wirksam und effektiver als die Zweifachkombination aus Stimmungsstabilisierer und Citalopram und sollte daher nicht in der akuten Behandlung der bipolaren Depression zum Einsatz kommen.

## **4. Diskussion**

In unseren Arbeiten konnten wir positive und negative Ergebnisse für die von uns untersuchten Pharmakotherapien auf bestimmte Symptome finden. Der Umstand, dass die meisten Studien zum Thema Pharmakotherapie den Fokus nur auf Therapieresponse legen, Studien mit Fokus auf bestimmten Symptomen einer Depression jedoch kaum existent sind, insbesondere auch in Hinblick auf das Rezidivrisiko bei nicht remittierten Patienten, machen diese Arbeit als Anstoß zur intensiveren Beforschung der symptom- und verlaufsorientierten Pharmakotherapie bei Depression so wichtig. Da einige der hier diskutierten Studien retrospektive Analysen sind und auch die prospektiven Studien eine niedrige Fallzahl haben, sind unsere Ergebnisse nur als erste Hinweise darauf zu verstehen, dass die Pharmaka einen potentiellen Nutzen haben könnten oder umgekehrt bei negativen Ergebnissen, und dass weitere Studien mit größerer Fallzahl und randomisierten, plazebokontrollierten Design durchaus empfehlenswert sind. Zunächst werden die hier einbezogenen Studien etwas intensiver diskutiert und abschließend über die Chancen einer symptom- und verlaufsorientierten Pharmakotherapie abseits der Standardtherapie mit Antidepressiva diskutiert.

### **4.1. Symptom- und verlaufsorientierte Pharmakotherapie der unipolaren Depression**

Nachfolgend werden zunächst die von uns untersuchten pharmakotherapeutischen Interventionen bei bestimmten depressions-assoziierten Symptomen sowie verschiedene Stimulationsintensitäten einer RULECT bei depressiven Patienten diskutiert.

#### **4.1.1. Quetiapin bei somatischem Syndrom**

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Quetiapin wurde hypothetisiert, dass es bei depressiven Patienten einen positiven Einfluss auf somatische Beschwerden und den Krankheitsverlauf haben könnte. Dies konnte jedoch in unserer Studie so nicht bestätigt werden (81). Es konnte kein Unterschied auf somatische Beschwerden (gemessen anhand des HAMD-Einzel-Items 13) zwischen den beiden Gruppen (Quetiapin plus Citalopram und Plazebo plus Citalopram) festgestellt werden. Auch ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Response-Rate feststellen. Dieses Ergebnis könnte dem Design geschuldet sein: alle Patienten erhielten von Beginn an in suffizienter Dosis das

Antidepressivum Citalopram, welches innerhalb des Studienzeitraumes von 6 Wochen seine Wirkung entfaltet und somit zu einer deutlichen Besserung aller Depressionssymptome inklusive somatischer Beschwerden, geführt haben könnte. Bezüglich der Verträglichkeit zeigte sich auch ein eher negatives Ergebnis: 4 Patienten in der Quetiapin-Gruppe traten aufgrund von Schwindel in den ersten 2 Wochen von der Studie zurück. Dieser Umstand mag der raschen Dosisescalation laut Protokoll (Aufdosierung auf 300 mg bis zum 4. Tag der Studie) geschuldet sein. Andere Nebenwirkungen wie Müdigkeit und orthostatische Hypotension traten bei 10 % der mit Quetiapin behandelten Patienten auf. Positiv ist zu erwähnen, dass insgesamt weniger Benzodiazepine in der Quetiapin-Gruppe eingenommen wurden (0.42 mg/Tag Lorazepam versus 0.91 mg/Tag in der Plazebo-Gruppe).

Aus den in dieser Studie gewonnenen Erkenntnissen könnte eine weitere Studie mit verändertem Design sinnvoll sein: Patienten mit Depression und somatischem Syndrom sollten erst nach einer antidepressiven Pharmakotherapie, die bei dieser Subpopulation mit einem SSRI erfolgen sollte, eingeschlossen werden, sofern keine Remission erreicht werden konnte und das somatische Syndrom weiterhin klinisch manifest ist. Die folgende Augmentationstherapie mit Quetiapin sollte in einem plazebo-kontrollierten Design mit einer langsameren Dosisescalation innerhalb eines Zeitraumes von 6 Wochen erfolgen. In Anbetracht der neuen Zulassung von Quetiapin als Augmentationstherapie bei Patienten mit therapieresistenter Depression wäre ein solches Vorgehen schon heute in der klinischen Praxis möglich. Denkbar wäre auch ein monotherapeutischer Ansatz von Quetiapin in der Behandlung der unipolaren Depression mit somatischem Syndrom. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte nämlich gezeigt werden, dass die Monotherapie mit Quetiapin effektiv in der Behandlung von unipolar depressiven älteren Patienten ist und gegenüber Plazebo signifikant überlegen ist (82). Studien mit besonderem Fokus auf zusätzliche somatische Symptome sind derzeit jedoch noch nicht existent.

#### **4.1.2. Niedrig-dosiertes Doxepin bei Schlafstörungen**

Aufgrund der positiven Effekte von niedrig dosiertem Doxepin bei Patienten mit primären und chronischen Insomnien bei Nebenwirkungen vergleichbar mit Plazebo schien der Einsatz von niedrig dosiertem Doxepin auch bei depressiven Patienten mit Schlafstörungen vielversprechend. Niedrig dosiertes Doxepin wurde unter naturalistischen Bedingungen zur Schlafinduktion eingesetzt und retrospektiv analysiert. In dem Beobachtungsraum von bis zu 4 Wochen konnte bei depressiven Patienten jedoch kein positiver Effekt auf den Schlaf

(Einschlafen, Durchschlafen, Früherwachen) festgestellt werden. Es zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Baseline und Woche 3 bei Rechnung mit dem Summenscore aller 3 Schlafitems (79). Die hypothetisierten Akuteffekte von niedrig dosiertem Doxepin bezüglich Ein- und Durchschlafstörungen konnten wir jedoch trotz naturalistischer Bedingungen nicht zeigen. Bei keinem der Patienten konnten Nebenwirkungen durch die Gabe von niedrig dosiertem Doxepin beobachtet werden, so dass wir die in den bisher veröffentlichten Studien gute Verträglichkeit bestätigen können. Aufgrund der niedrigen Fallzahl und des naturalistischen Designs sollten diese Ergebnisse jedoch nicht überbewertet werden. Eine prospektive, plazebo-kontrollierte Studie unter Polysomnographie zur Objektivierung von Einschlafzeit, Schlafdauer und Schlaftiefe bei Patienten mit Depression und anhaltenden Schlafstörungen wäre daher wünschenswert.

#### **4.1.3. Pregabalin und Lavendelölkapseln bei Agitation und Ängstlichkeit**

Neben bekannten Phytopharmaka wie Baldrian, welches in einer Studie bei Gesunden mit primärer Insomnie ähnlich gute Ergebnisse auf die subjektive Schlafqualität wie das Benzodiazepin Oxazepam zeigte (83), konnte auch für die Inhalation von Lavendelaroma ein positiver Effekt auf den Schlaf bei gesunden Frauen gezeigt werden (84). Eine systematische Untersuchung der Effektivität von oral eingenommenem Lavendelöl in Kapselform auf den Schlaf ist derzeit jedoch nicht verfügbar. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Lavendelöl positive Effekte bei Patienten mit generalisierter Angststörung und Unruhe hat und von der Effektivität vergleichbar mit der Gabe von einer niedrigen Dosis Lorazepam (0,5 mg) auf die Symptome einer GAD ist (45;46). In unserer retrospektiven Analyse untersuchten wir die Effekte von Lavendelölkapseln bei Patienten mit Depression mit zusätzlichen Symptomen von Angst und Schlafstörungen (85). Bezüglich der Schlafstörungen zeigte sich jedoch nur bei weniger als der Hälfte der Patienten (3 von 8 Patienten) eine Verbesserung der Ein- und Durchschlafstörungen, während sich die Symptome Agitation und psychische Ängstlichkeit (gemessen anhand des Items 9 und 10 der HAMD-17-Skala) bei mehr als der Hälfte der Patienten verbesserte (6 von 8 Patienten). Somit scheint oral verabreichtes Lavendelöl in der Akutbehandlung einen positiven Effekt auf Agitation und Ängstlichkeit auch bei depressiven Patienten zu haben, jedoch scheinen sich Schlafstörungen nur bei wenigen depressiven Patienten zu bessern. Nebenwirkungen wurden von keinem der Patienten berichtet, so dass oral verabreichtes Lavendelöl hinsichtlich der Verträglichkeit zu überzeugen scheint. Das naturalistische Design sowie die sehr geringe Fallzahl erlauben jedoch keine konkrete

Aussage bezüglich der Wirksamkeit von Lavendelöl auf ängstliche Symptome und Schlafstörungen bei depressiven Patienten. Sie erlauben jedoch zumindest eine Rechtfertigung für zukünftige, prospektive Studien mit Plazebokontrolle, die sich derzeit in Planung befinden. Neben den Akuteffekten sollten dabei auch Langzeiteffekte Berücksichtigung finden, um auch Empfehlungen über die Dauer der Einnahme von Lavendeölkapseln abgeben zu können.

Bei Pregabalin zusätzlich zu einer antidepressiven Medikation konnten wir zeigen, dass es bereits in der ersten Woche bei allen Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Angstsymptomatik, gemessen anhand der Hamilton-Angstskala (HAMA) (86; 87), führt. In dem gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Wochen zeigte die Hälfte der Patienten eine Reduktion des HAMA von über 50 %. Somit kann angenommen werden, dass Pregabalin ängstliche Symptomatik auch bei depressiven Patienten innerhalb einer Woche effektiv reduziert und somit Benzodiazepine eingespart werden können. Untermauert wird diese Beobachtung auch dadurch, dass bei 3 Patienten, die vor der Gabe von Pregabalin Lorazepam erhielten, dieses innerhalb des Beobachtungszeitraumes abgesetzt werden konnte und es zu keiner Verschlechterung der Symptomatik gekommen ist (gemessen anhand der HAMA und HAMD-Skala). Da Antidepressiva in der Regel erst mit einer Latenz von 1 bis 3 Wochen zu wirken beginnen, ist der hier gezeigte Effekt auf die Angstsymptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Pregabalin zuzuschreiben. Das Ergebnis dieser Studie sollte jedoch zurückhaltend interpretiert werden, da es sich um eine retrospektive Analyse in einem naturalistischen Setting handelt und die Fallzahl sehr gering ist. Dennoch sind die Ergebnisse vielversprechend und bieten eine Basis für weitere Studien, die prospektiv und plazebo-kontrolliert durchgeführt werden sollten.

#### **4.1.4. Stimulationsintensitäten für EKT bei Therapieresistenz**

Bezüglich der Wirksamkeit ist die EKT schon seit Jahren etabliert, allerdings spielen kognitive Defizite als Nebenwirkung eine große Rolle. Die RULECT hat sich dabei als nebenwirkungsärmer herausgestellt, allerdings gab es bisher noch keine Studie, die den Fokus auf verschiedene Stimulationsintensitäten einer RULECT gelegt hat. Wir untersuchten daher randomisiert 3 verschiedene Intensitäten bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei therapieresistenten depressiven Patienten und konnten zeigen, dass die Stimulation mit einer 4-fach erhöhten Intensität oberhalb der Krampfschwelle genauso gut wirksam ist wie die

Stimulation mit höheren Intensitäten. Allerdings ist die Stimulation mit der 4-fachen Intensität bezüglich kognitiver Defizite besser verträglich (88), so dass wir eine RULECT mit einer 4-fachen Stimulationsintensität anhand unserer Daten empfehlen können. In anderen kontrollierten, randomisierten Studien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine bilaterale Stimulation jedoch effektiver sei als eine RULECT (89). In dieser Studie wurden allerdings keine neuropsychologischen Testungen durchgeführt, so dass zu den kognitiven Nebenwirkungen keine Aussage gemacht wurde. In einer anderen Studie wiederum konnte bezüglich Wirksamkeit und auch kognitiven Nebenwirkungen kein Unterschied zwischen einer unilateralen und einer bilateralen Stimulation festgestellt werden (90). Nach unserer Meinung wäre ein direkter Vergleich zwischen einer RULECT mit 4-facher Stimulationsintensität und einer bilateralen Stimulation bezüglich der Effektivität und den kognitiven Nebenwirkungen interessant und sollte Gegenstand einer weiteren Studie sein.

#### **4.2. Kombinationsbehandlungen bei Bipolarer Depression**

Kombinationstherapien mit mindestens 2 Psychopharmaka werden je nach Phase und Verlauf bei bipolaren Störungen zunehmend eingesetzt, aktuelle Zahlen dazu waren jedoch nicht vorhanden. Um herauszufinden, wie bipolare Patienten in Deutschland derzeit ambulant pharmakologisch behandelt werden, haben wir mit einem selbst entwickelten Fragebogen eine Umfrage mithilfe deutscher Psychiater und Nervenärzte bei Patienten mit bipolarer Störung durchgeführt. Neben der Form der bipolaren Störung (Bipolar-I, Bipolar-II oder gemischte Episode) und der aktuellen Pharmakotherapie (Monotherapie, Kombinationstherapie) wurde auch die Zufriedenheit der Patienten bezüglich der aktuellen Therapie erfragt (91). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der ambulant behandelten Patienten insgesamt mit der Medikation und auch der Lebensqualität zufrieden waren, auch wenn sie mit einer Kombination behandelt wurden. Bipolare Patienten mit gemischten Episoden oder einem rapid-cycling-Verlauf in der Anamnese erhielten meist Kombinationen (in der Mehrzahl mit Lithium oder Valproat plus Antipsychotikum oder Antidepressivum). Ein geringer Anteil an Patienten wurde nicht leitliniengerecht monotherapeutisch mit einem Antidepressivum behandelt – hier besteht unserer Ansicht nach Verbesserungsbedarf, insbesondere sollten Patienten mit Bipolar-I-Störungen keine Monotherapie mit einem Antidepressivum erhalten. Antidepressiva erhielten am häufigsten Patienten mit Bipolar-II-Störungen, meist in Kombination mit einem anderen Medikament. Nach derzeitigem

Forschungsstand und kürzlich auch von der APA in die Leitlinie zur Behandlung bipolarer Patienten aufgenommen, sind Antidepressiva insbesondere bei Patienten mit Bipolar-2-Störung eher indiziert als bei Patienten mit Bipolar-I-Störung oder Patienten mit gemischten Episoden, da das switch-Risiko in eine manische Episode geringer ist (69; 92; 93). Dem folgend sollte die Behandlung der bipolaren Depression bei allen bipolaren Patienten zunächst mit einem Stimmungsstabilisierer (inklusive Antipsychotikum) behandelt werden und erst im Verlauf bei unzureichender Wirksamkeit auf die depressive Symptomatik eine Kombination gegebenenfalls auch mit einem Antidepressivum erfolgen. In der von uns durchgeführten Studie gingen wir einen Schritt weiter und untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Dreierkombination bei bipolar depressiven Patienten, die auf einen Stimmungsstabilisierer alleine nicht ausreichend angesprochen haben (94). Wir schlossen sowohl Bipolar-I als auch Bipolar-II-Patienten ein und hypothetisierten, dass die zusätzliche Gabe von Aripiprazol schneller antidepressiv wirkt und gleichzeitig einen switch in eine manische Phase besser verhindert als ein Stimmungsstabilisierer allein. Hintergrund dieser Überlegung war auch, dass Aripiprazol in vorherigen Studien auch in der Monotherapie gute Wirksamkeit auf depressive Symptomatik beweisen konnte und auch bei der Behandlung der manischen Episode effektiv ist und daher auch in dieser Indikation zugelassen ist (72; 73; 76; 95). Unsere plazebo-kontrollierte Studie konnte allerdings keinen zusätzlichen Effekt von Aripiprazol als „add-on“ zu Citalopram und einem Stimmungsstabilisierer (Lithium oder Valproat) belegen. Gemessen anhand der Hamilton-Depressionsskala respondi­erten alle eingeschlossenen Patienten gleichermaßen gut, die Anzahl der remitter war in beiden Gruppen gleich und lag bei insgesamt 67 %. Dies liegt unserer Ansicht daran, dass schon die medikamentöse Behandlung in der Kontrollgruppe (Antidepressivum plus Stimmungsstabilisierer) ausreichend effektiv war. Negativ, aber statistisch nicht signifikant, fiel auf, dass 2 Patienten in der Aripiprazol-Gruppe aufgrund von Akathisie die Studie vorzeitig beendeten. Einen switch in eine manische Episode wurde in dem Zeitraum von 6 Wochen bei keinem Patienten beobachtet. Allerdings war die Anzahl der Patienten gering, so dass keine endgültigen Schlüsse bezüglich der Effektivität von Aripiprazol in Kombination mit einem Stimmungsstabilisierer und einem Antidepressivum aus der Studie gezogen werden sollten. Gerade eine Langzeitbeobachtung dieser Dreifachkombination wäre insbesondere bezüglich der switch-Rate interessant und auch bei Patienten mit einem rapid cycling-Verlauf in der Anamnese. Aktuell wird nämlich bei Patienten mit einem rapid-cycling-Verlauf die Medikation mit einem Antidepressivum in den gängigen Leitlinien nicht empfohlen (69; 70). Prospektive, randomisierte und plazebo-kontrollierte Studien, die eine Dreifachkombination

in dieser Fragestellung untersuchten, sind derzeit nicht existent. In der Augmentationsbehandlung unipolar depressiver Patienten auf ein Antidepressivum scheint Aripiprazol jedoch eine gute Effektivität zu zeigen (76), so dass auch anhand dieser Studien wieder deutlich wird, dass die pharmakologischen Interventionen bei unipolaren und bipolaren depressiven Patienten unterschiedlich gehandhabt werden sollten.

#### **4.3. Pharmakotherapie depressiver Störungen: Chancen abseits der Standardtherapie mit Antidepressiva**

Die pharmakologische Behandlung depressiver Störungen stellt aufgrund des häufig nicht ausreichenden Therapieerfolges durch Antidepressiva, der hohen Ansprechrates durch Placebo und der Wirklatenz von Antidepressiva eine große Herausforderung dar. Die pharmakologische Behandlung nach dem Kielholz-Schema, wonach die medikamentöse Therapie mit trizyklischen Antidepressiva je nach Symptomatik der Depression erfolgen soll (Behandlung der antriebsgehemmten Depression mit einem antriebssteigernden Antidepressivum und die Behandlung einer agitierten Depression mit einem sedierenden Antidepressivum), gilt zwar als veraltet, wird jedoch in Grundzügen nach den heutigen Leitlinien noch immer in abgewandelter Form empfohlen ((96; 97). Die Monotherapie mit einem Antidepressivum hat aber den Nachteil, dass bestimmte Symptome wie Schmerzen, Unruhezustände, Schlafstörungen oder Ängstlichkeit häufig nicht akut und ausreichend behandelt werden. Da Antidepressiva in der Regel nicht sofort, sondern mit einer Latenz von mindestens 2 Wochen zu wirken beginnen, bedarf es häufig einer zusätzlichen pharmakologischen Behandlung, die gezielt auf bestimmte Symptome, die mit der depressiven Episode assoziiert sein können, wirksam ist. Benzodiazepine sollten aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen jedoch nur zurückhaltend eingesetzt werden. Eine symptomorientierte Pharmakotherapie von Beginn an mit einem Antidepressivum und einem weiteren Pharmakon, welches kein Antidepressivum und Benzodiazepin ist, könnte zukünftig bei einigen Patienten symptomabhängig empfohlen werden. In den hier zusammengefassten Studien konnte für Pregabalin und Lavendelöl bei agitierten und ängstlicher Symptomatik in der Akutbehandlung ein positiver Effekt gezeigt werden, dies allerdings nur retrospektiv und unter naturalistischen Bedingungen und bei einer niedrigen Fallzahl. Dennoch sind diese positiven Ergebnisse als eine erste Grundlage für weitere, prospektive Studien anzusehen. Zusätzliches Quetiapin hingegen konnte in unserer prospektiven Studie für die Indikation „Depression mit somatischem Syndrom“ nicht überzeugen. Auch fanden wir keine positiven



Ergebnisse für niedrig dosiertes Doxepin bei komorbiden Schlafstörungen. Diese Studien sollten jedoch auch nicht zu pessimistisch stimmen und lohnen der weiteren Analyse in größer angelegten Studien – insbesondere das Einsparen von Benzodiazepinen (in der Quetiapin-add-on-Studie) und die fehlenden Nebenwirkungen (in der Doxepin-Studie) als positive Nebeneffekte unserer Arbeiten könnten weitere Studien lohnenswert machen. Bei Therapieresistenz hat sich die EKT bewährt und die RULECT mit ultrakurzem Impuls und 4-facher Intensität oberhalb der Krampfschwelle scheint am günstigsten bezüglich Effektivität und Nebenwirkungen zu sein.

Bei der bipolaren Depression sind Kombinationsbehandlungen weitaus häufiger als bei unipolaren Depressionen. Bezüglich der Erhaltungstherapie bei bipolaren Patienten kann anhand der von uns erhobenen Daten subsumiert werden, dass Kombinationstherapien in Deutschland keine Seltenheit sind und die Mehrzahl der Patienten mit der Medikation insgesamt zufrieden sind.

Während in der Akuttherapie Zweifachkombinationen mittlerweile etabliert sind und gute Wirksamkeit in allen Phasen der bipolaren Störung zeigen, sind Dreifachkombinationen ab initio kaum untersucht. Diese Lücke konnten wir durch die Aripiprazol „add-on“-Studie zu Citalopram und einem Stimmungsstabilisierer etwas verkleinern, wobei wir aber auch zeigen konnten, dass die Dreifachkombination der Zweifachkombination bezüglich des primären Endpunktes nicht überlegen war und insgesamt auch nicht schneller wirkte. Ebenso wie bei den unipolaren Depressionen sollte auch eine symptomorientierte Pharmakotherapie bei bipolaren Depressionen in zukünftigen Studien überprüft werden. Gegebenfalls kann durch die kurzzeitige Verschreibung einer anderen Medikation (nicht Antidepressivum, nicht Benzodiazepin) ein Vorteil für die akute Behandlung und damit für den Therapieerfolg erreicht werden. Gerade in Hinblick auf die Pharmakotherapie depressiver Störungen mangelt es seit vielen Jahren an Innovationen, so dass sich der Fokus nicht nur auf Antidepressiva, sondern auch auf andere zur Verfügung stehende pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen richten sollte. Die Kombinationsbehandlung mit einem AAP ist eine bereits etablierte Therapiestrategie bei uni- und bipolarer Depression, ebenso die EKT bei Therapieresistenz. Pregabalin und Lavendelöl-Kapseln beispielsweise könnten sich bei Symptomen wie Agitiertheit und Ängstlichkeit in Zukunft bewähren.

Es ist zu subsumieren, dass die symptomorientierte Therapie zusätzlich zu einer antidepressiven Standardtherapie insbesondere in der akuten Phase, nämlich dann, wenn ein Antidepressivum noch nicht wirkt, durchaus Sinn macht. Während wir bei unipolaren depressiven Patienten in der Akutphase der symptomorientierten Behandlung durchaus

positive Ergebnisse durch einige Interventionen präsentieren konnten, haben wir bipolare Patienten in dieser Fragestellung nicht untersucht, um die Patientengruppe nicht zu heterogen werden zu lassen. Zukünftige Studien sollten diese pharmakologischen Akutinterventionen jedoch auch bei bipolaren Patienten untersuchen. Ebenso sollten zukünftige EKT-Studien auch bei therapieresistenten bipolaren Patienten in Hinblick auf Verträglichkeit untersucht werden, um absehen zu können, ob unsere Ergebnisse auch auf bipolar depressive Patienten übertragbar sind. Vice versa wären auch Studien zur Untersuchung von Dreifachkombinationen in der akuten Behandlung unipolarer Depressionen interessant. Insbesondere Patienten, die auf ein Standard-Antidepressivum nicht ausreichend respondieren, könnten von einer zusätzlichen Gabe von AAP und/oder den von uns untersuchten Pharmaka Pregabalin oder Lavendelöl je nach Symptomatik profitieren. Solche Studien sind jedoch sehr aufwendig, da praktisch für jedes zu testende Medikament auch eine Placebokontrolle durchgeführt werden müsste und auch Vergleichssubstanzen zum Einsatz kommen müssten. Dies ist bei Dreifachkombinationen praktisch kaum mehr durchführbar.

Bei jeglicher Pharmakotherapie sollte auch der Placeboeffekt bedacht werden. Die negativen Metaanalysen über die Wirksamkeit von Antidepressiva von Kirsch et al. und Fourniet et al. geben natürlich Anlass zum Nachdenken (8; 9). In diesen Analysen kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Antidepressiva bei leichten und mittelgradigen depressiven Episoden keinen klinischen Vorteil gegenüber Placebo haben. Diese Placeboeffekte sind langjährig bekannt und führen dazu, dass randomisierte, kontrollierte Studien häufig kritisiert werden, da die Effektstärke sehr gering sei. Gute Ansprechraten auf Placebo finden sich jedoch nicht nur bei Studien zur Untersuchung von Antidepressiva, sondern beispielsweise auch bei placebo-kontrollierten Studien zur Überprüfung von Parkinson-Medikamenten (98). Daher sollte neben den rein pharmakokinetischen und -dynamischen Aspekten von Antidepressiva bei der Behandlung von depressiven Störungen der Placeboeffekt berücksichtigt und auch ausgenutzt werden, um die additiven positiven Effekte der Placeboresponse und der Pharmakotherapie zu nutzen. Dabei sollte dem Behandler bewusst sein, dass alleine durch Psychoedukation schon ein positiver Effekt erreicht werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Depressive Episoden im Rahmen von unipolaren und bipolaren Störungen gehen mit einer Vielzahl von Symptomen einher: neben den Hauptsymptomen wie Anhedonie, depressive Grundstimmung und Antriebslosigkeit sind Symptome wie Ängstlichkeit, Unruhe, Schlafstörungen und somatische Beschwerden inklusive Schmerzsyndrome sehr häufig. Trotz einer Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten kann nicht bei jedem Patienten eine Remission erreicht werden, die Depression kann chronisch verlaufen und bestimmte Symptome können einen Einfluss auf diesen chronischen Verlauf haben. Da die Standardtherapie mit Antidepressiva (unipolare Depression) beziehungsweise Stimmungsstabilisierer alleine oder in Kombination (bipolare Depression) erst mit einer Latenz zu wirken beginnt und meist nicht gezielt auf bestimmte Symptome wirkt, werden häufig initial Benzodiazepine oder Antidepressiva-Kombinationen eingesetzt – dies insbesondere bei Symptomen wie Unruhe, Ängstlichkeit, Schlafstörungen und somatischem Syndromen. Ziel dieser Arbeit war es, nebenwirkungsarme und gut wirksame pharmakologische Alternativen für die genannten Symptome in der Akutbehandlung von depressiven Patienten zu überprüfen. Dabei überprüften wir prospektiv und plazebo-kontrolliert Quetiapin als „add-on“ zu einem Antidepressivum bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit depressiver Episode und somatischem Syndrom. Nach 6 Wochen der Behandlung fand sich jedoch kein Unterschied in den beiden Gruppen. In weiteren naturalistischen Studien überprüften wir retrospektiv die akute Wirksamkeit und Verträglichkeit von niedrig-dosiertem Doxepin bei Schlafstörungen, von zusätzlichem Pregabalin bei ängstlich-agitierter Symptomatik und von zusätzlichen Lavendelölkapseln bei den Symptomen Unruhe, Ängstlichkeit und Schlafstörungen jeweils bei Patienten mit Depressionen. Aufgrund des naturalistischen settings analysierten wir die Daten retrospektiv anhand von routinemäßig durchgeführten Rating-Skalen. Während wir für niedrig-dosiertes Doxepin keinen unmittelbaren akuten positiven Effekt auf Schlafstörungen feststellen konnten, waren die Ergebnisse für Pregabalin und Lavendelölkapseln hinsichtlich der Wirksamkeit auf Agitation und Unruhe vorwiegend positiv.

Insbesondere bei therapieresistenten Patienten kann die Depression einen chronischen Verlauf haben. Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist eine wirksame Therapieform bei Therapieresistenz, häufige Nebenwirkungen sind allerdings kognitive Defizite. In einer weiteren Studie untersuchten wir daher die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer EKT mit

bestimmten Parametern: Stimulation rechts unilateral mit ultrakurzem Impuls und überprüften randomisiert 3 hohe Stimulationsintensitäten. Es stellte sich heraus, dass die 4-fache Intensität genauso gut wirksam ist wie noch höhere Intensitäten, aber insgesamt mit weniger kognitiven Nebenwirkungen behaftet ist.

Die pharmakologische Behandlung von Patienten mit akuter bipolarer Depression unterscheidet sich von unipolar depressiven insoweit, dass eine Monotherapie mit einem Antidepressivum nicht angezeigt ist, sondern zunächst ein Stimmungsstabilisierer empfohlen wird. In einer Umfrage in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Nervenärzten konnten wir zeigen, dass fast die Hälfte aller bipolaren Patienten in der Erhaltungstherapie mit einer Kombination aus 2 oder mehr Psychopharmaka in Behandlung ist, Patienten mit einer Monotherapie jedoch zumindest trendweise zufriedener mit ihrer Lebensqualität waren. Dreifachkombinationen in der Akutbehandlung der bipolaren Depression wurden bisher kaum überprüft. In einer plazebo-kontrollierten Studie überprüften wir die Hypothese, dass eine Dreifachkombination von Aripiprazol als „add-on“ zu einem Stimmungsstabilisierer und Antidepressivum bei Patienten mit bipolarer Depression, die auf eine Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisierer nicht ausreichend respondierten, besser und schneller respondieren als mit einer Zweifachkombination. Diese Dreifachkombinationstherapie war allerdings der Zweifachkombination aus Stimmungsstabilisierer und Antidepressivum (plus Plazebo) nicht überlegen, insbesondere zeigten sich keine zusätzlichen akuten Verbesserungen durch Aripiprazol.

Die medikamentöse Therapie depressiver Störungen sollte ergänzend zu den Standardtherapien mit Antidepressiva vor allen Dingen in der akuten Behandlung symptomorientiert ausgerichtet sein. Hier bedarf es weiterer Studien, die sich auf alternative Behandlungsstrategien jenseits der Benzodiazepine für Symptome wie Agitation, Ängstlichkeit, somatische Symptome und Schlafstörungen fokussieren. Bei Therapieresistenz und Indikation für eine EKT sollte diese aufgrund der weniger ausgeprägten kognitiven Nebenwirkungen mit einer mittleren Intensität (4-fach über der Krampfschwelle) durchgeführt werden. Dreifachkombinationen bestehend aus Stimmungsstabilisierer, Antidepressivum und Antipsychotikum sind in der akuten Behandlung der bipolaren Depression einer Zweifachkombination bestehend aus Stimmungsstabilisierer und Antidepressivum nicht überlegen und sollten daher nicht von Beginn an angewendet werden, zumal sich bipolare Patienten mit einer Monotherapie selbst etwas lebenszufriedener einschätzen als solche mit einer Kombinationsbehandlung.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-1504.
- (2) Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD et al. Treating major depression in primary care practice - Eight-month clinical outcomes. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53(10):913-919.
- (3) Wittchen HU, Hofler M, Meister W. Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated? *International Clinical Psychopharmacology* 2001; 16(3):121-135.
- (4) Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64(2):161-174.
- (5) Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Report* 2007; 9(6):449-459.
- (6) Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression - Variable, substantial, and growing. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2002; 287(14):1840-1847.
- (7) Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: A meta-analysis. *Annals of Family Medicine* 2005; 3(5):449-456.
- (8) Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *Plos Medicine* 2008; 5(2):260-268.
- (9) Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity A Patient-Level Meta-analysis. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2010; 303(1):47-53.
- (10) Nierenberg AA, White K. What Next - A Review of Pharmacological Strategies for Treatment Resistant Depression. *Psychopharmacology Bulletin* 1990; 26(4):429-460.
- (11) Souery D, Lipp O, Massat I, Mendlewicz J. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. In: Amsterdam J, Hornig M, Nierenberg AA, editors. *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge: University Press, 2001: 3-29.
- (12) Erbe S, Gutwinski S, Bschor T. Augmentation of Antidepressants with Atypical Antipsychotics in Non-Delusional Unipolar Depressed Patients with Non-Response

to Antidepressant-Monotherapy A Systematic Review About Randomized Placebo Controlled Trials. *Psychiatrische Praxis* 2012; 39(2):57-63.

- (13) Licht RW, Qvitzau S, Allerup P, Bech P. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111(2):144-149.
- (14) Bech P. The Instrumental Use of Rating-Scales for Depression. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17(1):22-28.
- (15) Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton depression rating scale: Has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(12):2163-2177.
- (16) Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, Balkom Av, Nolen WA, Hoogendijk WJG. Treatment inadequacy in primary and specialized care patients with depressive and/or anxiety disorders. *Psychiatry Research* 2013; 210(2):594-600.
- (17) Li YH, Xiang YT, u YA, hu L, u X, ilbourne AM et al. Long-Term Benzodiazepine Use in Patients With Major Depressive Disorder in China. *Perspective Psychiatric Care* 2013;(doi: 10.1111/ppc.12035. [Epub ahead of print]).
- (18) Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68(7):1062-1070.
- (19) Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37(1):9-15.
- (20) Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60(1):39-47.
- (21) Kroenke K., Spitzer RL, Williams JB, Linzer M, Hahn SR, deGruy FV 3rd et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994; 3(9):774-779.
- (22) Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual Symptoms After Partial Remission - An Important Outcome in Depression. *Psychological Medicine* 1995; 25(6):1171-1180.
- (23) Cornwall PL, Scott J. Partial remission in depressive disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 95(4):265-271.
- (24) Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63(4):305-307.
- (25) Perahia DGS, Quail D, Desai D, Montejo AL, Schatzberg AF. Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: Effects on painful physical symptoms of depression. *Journal of Psychiatric Research* 2009; 43(5):512-518.

- (26) Kang EH, Lee IS, Chung SK, Lee SY, Kim EJ, Hong JP et al. Mirtazapine versus venlafaxine for the treatment of somatic symptoms associated with major depressive disorder: A randomized, open-labeled trial. *Psychiatry Research* 2009; 169(2):118-123.
- (27) Goldstein JM, Christoph G, Grimm S, Liu JW, Widzowski D, Brecher M. Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. *Biological Psychiatry* 2007; 61(8):124S-125S.
- (28) Sivertsen B, Salo P, Mykletun A, Hysing M, Pallesen S, Krokstad S et al. The Bidirectional Association Between Depression and Insomnia: The HUNT Study. *Psychosomatic Medicine* 2012; 74(7):758-765.
- (29) Mendlewicz J. Sleep disturbances: Core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009; 10(4):269-275.
- (30) Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *British Journal of General Practice* 2008; 58(551):417-422.
- (31) Proctor A, Bianchi MT. *Clinical pharmacology in sleep medicine*. 914178 ed. 2012.
- (32) Sullivan S. Update on emerging drugs for insomnia. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2012; 17(3):295-298.
- (33) Stahl SM. Selective Histamine H-1 Antagonism: Novel Hypnotic and Pharmacologic Actions Challenge Classical Notions of Antihistamines. *Cns Spectrums* 2008; 13(12):1027-1038.
- (34) Roth T, Rogowski R, Hull S, Schwartz H, Koshorek G, Corser B et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep* 2007; 30(11):1555-1561.
- (35) Roth T, Durrence HH, Jochelson P, Peterson G, Ludington E, Rogowski R et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a model of transient insomnia. *Sleep Medicine* 2010; 11(9):843-847.
- (36) Scharf M, Rogowski R, Hull S, Cohn M, Mayleben D, Feldman N et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in Elderly Patients With Primary Insomnia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(10):1557-1564.
- (37) Keller MB, Hanks DL. Anxiety Symptom Relief in Depression Treatment Outcomes. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995; 56:22-29.
- (38) Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: Results from the US National Comorbidity Survey. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168:17-30.

- (39) Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W et al. The Dsm-Iv Field Trial for Mixed Anxiety-Depression. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151(8):1153-1162.
- (40) Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. *Psychological Medicine* 2004; 34(7):1299-1308.
- (41) Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders* 2001; 65(2):173-177.
- (42) Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(3):533-540.
- (43) Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder - Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25(2):151-158.
- (44) Hillert A, Sandmann J, Ehmig SC, Weisbecker H, Sobota K, Kepplinger HM et al. Psychopharmacological Drugs As Represented in German Newspapers and Popular Magazines - Results of A Systematic Analysis of Articles Illustrations. *Nervenarzt* 1995; 66(11):835-844.
- (45) Woelk H, Schlafke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 2010; 17(2):94-99.
- (46) Kasper S, Gastpar M, Muller WE, Volz HP, Moller HJ, Dienel A et al. Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology* 2010; 25(5):277-287.
- (47) Uehleke B, Schaper S, Dienel A, Schlaefke S, Stange R. Phase II trial on the effects of Silexan in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorder or somatization disorder. *Phytomedicine* 2012; 19(8-9):665-671.
- (48) Carney S, Cowen P, Geddes J, Goodwin G, Rogers R, Dearness K et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9360):799-808.
- (49) Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(6):581-590.
- (50) Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *J ECT* 2008; 24(1):3-9.



- (51) Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993; 328(12):839-846.
- (52) Prudic J. Strategies to minimize cognitive side effects with ECT: aspects of ECT technique. *J ECT* 2008; 24(1):46-51.
- (53) Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5):425-434.
- (54) McCall WV, Dunn A, Rosenquist PB, Hughes D. Markedly suprathreshold right unilateral ECT versus minimally suprathreshold bilateral ECT: antidepressant and memory effects. *J ECT* 2002; 18(3):126-129.
- (55) Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62(12):975-980.
- (56) Tohen M, Goldberg JF, Arrillaga AMGP, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60(12):1218-1226.
- (57) Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: A 47-week study. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(7):1263-1271.
- (58) Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: A 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162(7):1281-1290.
- (59) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60(11):1079-1088.
- (60) Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T et al. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Annals of General Psychiatry* 2007; 6(27).
- (61) McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states (vol 11, pg 673, 2009). *Bipolar Disorders* 2010; 12(3):350.
- (62) McIntyre R, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek T, Szegedi A et al. Long-Term Asenapine Treatment for Bipolar Disorder: A Double-Blind 40-Week Extension Study. *European Psychiatry* 2010; 25.

- (63) McIntyre RS. Aripiprazole for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Review. *Clinical Therapeutics* 2010; 32:S32-S38.
- (64) Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162(7):1351-1360.
- (65) Thase ME, Bowden CL, Nashat M, Eudicone JM, Marcus R, Mcquade RD et al. Aripiprazole in bipolar depression: a pooled, post-hoc analysis by severity of core depressive symptoms. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2012; 16(2):121-131.
- (66) Freye MA. Clinical practice. Bipolar disorder - a focus on depression. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(1):51-59.
- (67) Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vagero M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *Journal of Affective Disorders* 2007; 100:S55-S63.
- (68) Zarate CA, Quiroz JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disorders* 2003; 5(3):217-225.
- (69) Pfennig A, Bschor T, Baghai T, Braunig P, Brieger P, Falkai P et al. S3 guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders. Development process and essential recommendations. *Nervenarzt* 2012; 83(5):568-+.
- (70) Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11(3):225-255.
- (71) Podawiltz A. A review of current bipolar disorder treatment guidelines. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012; 73(3).
- (72) Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2008.
- (73) Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, Straus JL, Dago PL, Karaffa M. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(2):574-577.
- (74) Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1711-1722.
- (75) McElroy SL, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, Stanford K, Martens B et al. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial. *J Affect Disord* 2007; 101(1-3):275-281.

- (76) Marcus RN, Mcquade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS et al. The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Second Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2):156-165.
- (77) Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN. The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord* 2000; 2(3 Pt 2):256-260.
- (78) Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 2000; 33(6):307-309.
- (79) Mews MR, Rombold F, Quante A. Efficacy and safety of low-dose doxepin in depressed patients suffering from insomnia: a retrospective, naturalistic case series analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014.
- (80) Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbhoff DL, Bielski RJ et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder - A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(9):1022-1030.
- (81) Quante A, Regen F, Schindler F, Volkmer K, Severus E, Urbanek C et al. Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatr Danub* 2013; 25(3):227-235.
- (82) Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W et al. Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Tolerability of Extended Release Quetiapine Fumarate (Quetiapine XR) Monotherapy in Elderly Patients with Major Depressive Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21:769-784.
- (83) Dorn M. Baldrian versus oxazepam: Efficacy and tolerability in non-organic and non-psychiatric insomniacs: A randomised, double-blind, clinical, comparative study. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2000; 7(2):79-84.
- (84) Chien LW, Cheng SL, Liu CF. The Effect of Lavender Aromatherapy on Autonomic Nervous System in Midlife Women with Insomnia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012.
- (85) Fissler M, Quante A. A Case Series on the use of Lavendula Oil Capsules in Patients suffering from Major Depressive Disorder and Symptoms of Psychomotor Agitation, Insomnia and Anxiety. *Complement Ther Med* 2013; doi:10.1016/j.ctim.2013.11.008
- (86) Anderson C, George D, Quante A. Pregabalin in acute treatment of anxious depression: A case series. *Psychiatry Res* 2013; 215(1):246-248.
- (87) Hamilton M. The Assessment of Anxiety-States by Rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959; 32(1):50-55.
- (88) Quante A, Luborzewski A, Brakemeier EL, Merkl A, Danker-Hopfe H, Bajbouj M. Effects of 3 different stimulus intensities of ultrabrief stimuli in right unilateral

- electroconvulsive therapy in major depression: A randomized, double-blind pilot study. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45(2):174-178.
- (89) McCormick LM, Brumm MC, Benede AK, Lewis JL. Relative Ineffectiveness of Ultrabrief Right Unilateral Versus Bilateral Electroconvulsive Therapy in Depression. *Journal of Ect* 2009; 25(4):238-242.
- (90) Eschweiler GW, Vonthein R, Bode R, Huell M, Conca A, Peters O et al. Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): A short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders* 2007; 101(1-3):149-157.
- (91) Quante A, Zeugmann S, Regen F, Engelhardt A, Anghelescu IG. Psychopharmacological Treatment Status in Outpatients with Bipolar Disorder: A Clinical Survey in Germany. *Psychiatry Investigation* 2010; 7(3):155-162.
- (92) Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM et al. Bipolar Mixed States: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report of Symptom Structure, Course of Illness, and Diagnosis. *American Journal of Psychiatry* 2013; 170(1):31-42.
- (93) Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and Safety of Long-Term Fluoxetine Versus Lithium Monotherapy of Bipolar II Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Substitution Study. *American Journal of Psychiatry* 2010; 167(7):792-800.
- (94) Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A, Schommer N, Langosch J, Born C, Anghelescu I, Wolf J. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2010; 25(2):126-132.
- (95) Keck PE, Jr., Calabrese JR, Mcquade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4):626-637.
- (96) Kielholz P. Classification of Depressions and the Activity Profile of the Anti-Depressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology* 1979; 3(1-3):59-63.
- (97) Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2010.
- (98) Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54(3):710-714.

## **7. Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Ion Anghelescu für seine Unterstützung bei der Umsetzung meiner Forschungsprojekte bedanken. Erst durch ihn habe ich die Möglichkeit erhalten, das Forschungsgebiet der Psychopharmakologie intensiv kennen und schätzen zu lernen. Er war bis zuletzt ein supportiver fachlicher Mentor, der mir mit Lob und Kritik zur Seite stand und letztlich für das nötige Durchhaltevermögen in der Umsetzung meiner Forschungstätigkeit gesorgt hat.

Ich möchte weiterhin Frau Prof. Dr. Isabella Heuser für ihre Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit danken. Auch hat sie wesentlich dazu beigetragen, das Fach Psychiatrie für mich als das klinisch und wissenschaftlich interessanteste und spannendste Fachgebiet zu machen.

Weiterhin gilt ein besonderer Dank an Frau Sara Zeugmann, Herrn Prof. Dr. Malek Bajbouj und Herrn Dr. Jürgen Wolf, mit deren Hilfe einige Forschungsprojekte erst möglich wurden.

Ich danke auch meinen Kollegen Frau Dr. Franziska van Hall, Frau Dr. Francesca Regen, Herrn Adrian Kraschewski und Herrn Dr. Alexander Luborzewski für die jahrelange freundschaftliche Zusammenarbeit. Ebenso möchte ich meiner Forschungsgruppe (Dr. Christina Anderson, Maria Fißler, Marie Mews, Deborah Tauch und Felicitas Rombold) für die tatkräftige Unterstützung in der Umsetzung einiger wissenschaftlichen Arbeiten danken.

Ein Dank gilt auch allen Patienten für die Teilnahme an unseren wissenschaftlichen Studien.

Ein herzlicher Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Katharina Quante, für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Ohne sie wäre ich niemals so weit gekommen. Ebenso danke ich meiner Schwester Frau Dr. Mara Quante, meinem Bruder Herrn Dr. Gero Quante und meiner Tochter Hannah Savina Peters für die nötige Portion Motivation.

Abschließend danke ich meiner Verlobten, Frau Franziska Leitzke, die jederzeit mit Rat, Tat und viel Wärme für mich da war. Sie hat immer an mich geglaubt und bedingungslos zu mir gehalten.

## 8. Eidesstattliche Erklärung

Nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. wird,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

---

Datum

---

Unterschrift