

Diplomarbeit

**Pharmakologische und konservative Therapie
sowie deren Zusammenspiel bei der Behandlung
von Depression im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

Iris Klausner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe

Graz, am 23.09.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.09.2020

Iris Klausner eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meinen Dank Herrn Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler aussprechen, der mich bei der Verfassung meiner Diplomarbeit betreut hat. Die verlässliche, schnelle Kommunikation und der professionelle Umgang haben mir bei der Anfertigung meiner Arbeit sehr geholfen.

Des Weiteren gilt mein Dank insbesondere auch meinen Eltern, die es mir einerseits ermöglicht haben, das Medizinstudium zu absolvieren und mich vielmehr noch über die vielen Jahre hinweg in jeder Hinsicht stets unterstützt haben.

Ich möchte mich besonders auch bei meinem Freund Lukas bedanken, der mir in den letzten vier Jahren immer zur Seite gestanden und mich durch unzählige Gespräche immer wieder aufgebaut und gestützt hat.

Ebenso gilt mein Dank meinem Bruder René und Bianca, die mir beide bei der Verschriftlichung geholfen haben.

Letztlich möchte ich mich bei Marie, Alexander und Attila für die wunderschöne gemeinsame Studienzeit bedanken, die mir viele unvergessliche Erinnerungen bereitet hat.

Vielen Dank.

Zusammenfassung

Bis vor wenigen Jahrzehnten galt die Depression noch überwiegend als Erkrankung des Erwachsenenalters. (1) Erst seit kurzer Zeit besteht ein Bewusstsein über die Häufigkeit von depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter als auch ein Verständnis über ihr besonders variables Krankheitsbild in dieser Altersgruppe. (2) Ihre steigende Prävalenz, ihr hohes Komorbiditäts- und Chronifizierungsrisiko als auch diverse mit ihr assoziierte Langzeitfolgen geben überdies Anlass eine bestmögliche Therapie für betroffene junge Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. (3) Im Rahmen dieser Arbeit wurden mittels einer systematischen Literaturrecherche Ergebnisse aus diversen wissenschaftlichen Studien sowie Meta-Analysen, aktuelle Leitlinien und Fachliteratur zusammengetragen. Dabei wurde versucht, nicht nur die Effizienz der einzelnen pharmakologischen, konservativen als auch Kombinationstherapien aufzuzeigen, sondern auch Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden herauszuarbeiten. Letztlich zeigte sich, dass die therapeutische Empfehlung aktueller Behandlungsleitlinien der Depression im Kindes- und Jugendalter weitgehend mit den diversen Forschungsergebnissen übereinstimmt. Bei Jugendlichen ist eine Behandlung durch eine Psychotherapie, vorzugsweise eine kognitive Verhaltenstherapie, bestenfalls in Kombination mit einer medikamentösen Begleittherapie mit dem Wirkstoff Fluoxetin anzuraten. Bei Kindern sollte zunächst eine reine psychotherapeutische Behandlung erfolgen. Im Einzelfall ist eine Hinzunahme von Fluoxetin gut abzuwägen, zumal die Evidenzlage hier sehr beschränkt ist. (4) Die nähere Betrachtung der Ergebnisse aus den einzelnen Forschungsarbeiten konnte ferner auch zeigen, dass zwischen den verschiedenen therapeutischen Ansätzen nur geringe Unterschiede hinsichtlich ihrer Effizienz vorliegen. Dies ist insofern positiv, als dass es in besonderen Fällen eine individuell abgestimmte Behandlung zulässt, beispielsweise abhängig von finanziellen, sozialen und zeitlichen Gegebenheiten als auch persönlichen Bedürfnissen der jungen Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen.

Abstract

Until a few decades ago depression was mainly considered an adult disease. (1) Only recently awareness of the frequency of depressive disorders in childhood and adolescence as well as an understanding of their particularly variable clinical picture in this age group has been established. (2) Its increasing prevalence, its high risk of comorbidity and chronification as well as the various long-term consequences associated with it are further reasons to ensure the best possible therapy for young patients. (3) Within the scope of this work results from various scientific studies as well as meta-analyses, current guidelines and specialist literature were compiled by means of a systematic literature search. The aim was not only to show the efficiency of the individual pharmacological, conservative and combination therapies, but also to work out the advantages and disadvantages of the different methods. Ultimately, it was shown that the therapeutic recommendations of current treatment guidelines for depression in childhood and adolescence are largely consistent with the various research findings. In adolescents, psychotherapeutic treatment, preferably cognitive-behavioural therapy, at best in combination with concomitant drug therapy with the active substance fluoxetine, is recommended. Children should first be treated by means of psychotherapy only. In individual cases, the additional administration of fluoxetine should be carefully considered, especially as the evidence is very limited. (4) A closer look at the research also showed that there are only slight differences between the various therapeutic approaches in terms of their efficiency. This is positive in so far as it allows an individually adapted treatment in special cases, for example depending on financial, social and temporal circumstances as well as the personal needs of young patients and their caregivers.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Glossar und Abkürzungen.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Vorbemerkung.....	1
1.2 Krankheitsbild der Depression im Kindes- und Jugendalter.....	2
1.2.1 Unterschiedliche Symptomatik der Altersgruppen.....	2
1.3 Epidemiologie.....	4
1.4 Ätiologie.....	5
1.4.1 Genetische Risikofaktoren.....	6
1.4.2 Biologische Risikofaktoren.....	7
1.4.3 Psychosoziale Risikofaktoren.....	8
1.5 Diagnostik.....	9
1.5.1 ICD-10 Klassifikation.....	9
1.5.2 Differentialdiagnosen.....	12
1.5.3 Diagnostische Mittel.....	13
1.5.4 Komorbiditäten.....	13
1.5.5 Prognose.....	14
2 Material und Methoden.....	15
3 Ergebnisse.....	16
3.1 Pharmakologische Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter.....	16
3.1.1 Das serotonerge System.....	16
3.1.2 Biosynthese und Stoffwechsel von Serotonin.....	17
3.1.3 Funktionen von Serotonin.....	18
3.1.4 Rezeptorspezifische Wirkung von Serotonin.....	22
3.1.5 Selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRIs).....	23
3.1.6 Effizienz der einzelnen SSRIs bei der Therapie von Depression.....	28

3.1.7	Forschungsstand zu alternativen Wirkstoffen	30
3.2	Konservative Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter .	31
3.2.1	Psychotherapeutische Verfahren.....	31
3.2.2	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	32
3.2.3	Interpersonelle Psychotherapie (IPT)	36
3.2.4	Systemische Familientherapie	38
3.2.5	Psychodynamische Therapieverfahren	39
3.2.6	Effizienz der einzelnen psychotherapeutischen Verfahren bei der Therapie von Depression im Kindes- und Jugendalter.....	42
3.2.7	Neurobiologische Therapieverfahren.....	44
3.2.8	Effizienz der einzelnen neurobiologischen Verfahren bei der Therapie von Depression im Kindes- und Jugendalter.....	48
3.3	Effizienz von Kombinationstherapien aus pharmakologischen und konservativen Methoden	51
3.4	Kosteneffizienz einzelner Therapiemethoden.....	53
4	Diskussion	55
4.1	Abschlussstatement.....	58
	Literaturverzeichnis	60

Glossar und Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
BDI-II	Beck Depressions-Inventar-II
bzw.	beziehungsweise
BDNF	<i>brain derived neurotrophic factor</i>
CDRS-R	<i>Children's Depression Rating Scale-Revised</i>
CGAS	<i>Children's Global Assessment Scale</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Improvement</i>
CYP	Cytochrom-P450
DIKJ	Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche
EEG	Elektroenzephalogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
HAM-D	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HAWIK-IV	Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
K-SADS-P/L	<i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-aged children - Present episode Version / Lifetime Version</i>
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
LSD	Lysergsäurediethylamid
MARDS	<i>Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>
mC	Millicoulomb
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NO	Stickstoffmonoxid

NSC	Nucleus suprachiasmaticus
OCT	organische Kationentransporter
REM	<i>rapid eye movement</i>
SERT	Serotonintransporter
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin- Rückaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahmehemmer
TADS	<i>Treatment for Adolescents With Depression Study</i>
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Serotonerge Systeme im ZNS. Die serotonergen Kerngebiete und Projektionen sind in Rot dargestellt; Cb = Cerebellum; Hyp = Hypothalamus; Ag = Amygdala; HC = Hippocampus; Th = Thalamus; RK = Raphekerne; St = Striatum
.....17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome der Depression10

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Die Prävalenz der Depression im Kindes- und Jugendalter nimmt seit vielen Jahren stetig zu. Eine adäquate Behandlung, um eine Chronifizierung als auch diverse Langzeitfolgen möglichst zu minimieren, würde somit für die Betroffenen besonders bedeutsame Auswirkungen haben. Dementsprechend könnten assoziierte Folgen, wie eine höhere Anzahl an depressiven Episoden oder ein größeres Hospitalisierungs-, Komorbiditäts- als auch Substanzmissbrauchsrisiko, durch geeignete, rasche und effektive therapeutische Maßnahmen reduziert werden. (3) Aber auch zeitnahe Auswirkungen der Krankheit, wie weniger Freundschaften und soziale Unterstützung, versäumte bildungs- und berufsbezogene Gelegenheiten, somatische Beschwerden oder ein Abfall von schulischen Leistungen, können durch eine erfolgreiche Behandlung eingeschränkt beziehungsweise im besten Fall vermieden werden. (5) Einen überaus wichtigen Aspekt stellt zudem das besonders erhöhte Suizidrisiko für depressive Jugendliche dar. Die Wahrscheinlichkeit einen ersten Suizidversuch zu begehen, ist bei jenen 14 Mal höher im Vergleich zu gesunden Personen in dieser Altersgruppe. Letztlich versuchen mehr als die Hälfte der Jugendlichen, die mit einer depressiven Störung diagnostiziert wurden, sich das Leben zu nehmen. (6) Neben der Verminderung des verbundenen Leidensdrucks der jungen Patientinnen und Patienten kann überdies durch eine erfolgreiche Therapie auch auf gesellschaftlicher Ebene ein Nutzen gezogen werden, da ein psychisch gesunder Mensch einerseits mehr zum kollektiven Wohlergehen beitragen kann und andererseits weniger Kosten für das Gesundheits- und Sozialsystem verursacht. (7) Die Relevanz einer bestmöglichen Behandlung von Depressionen bei Minderjährigen ist somit größer als je zuvor und soll im Rahmen dieser Arbeit näher beleuchtet werden. Dabei gilt es die Ergebnisse aus diversen relevanten Studien und Meta-Analysen näher zu beleuchten, diese mit aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Depression im Kindes- und Jugendalter zu vergleichen sowie herauszuarbeiten, welche Vor- und Nachteile diverse Methoden aufweisen.

1.2 Krankheitsbild der Depression im Kindes- und Jugendalter

Die Depression zeichnet sich in jeder Lebensphase vor allem durch ihre drei Hauptsymptome aus. Diese sind eine ausgeprägte Herabgestimmtheit über die meiste Zeit des Tages, Interessensverlust und Freudlosigkeit sowie Antriebslosigkeit und schnelle Ermüdbarkeit. Die Bestimmung des Schweregrades nach ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Version 10*) erfolgt anhand der Anzahl an zusätzlichen typischen Symptomen. Diese sind beispielsweise Schlafstörungen, ein reduziertes Selbstwertgefühl und geringes Selbstvertrauen, Appetitsteigerung beziehungsweise -mangel oder kognitive Einschränkungen. Besonders vor dem Erwachsenenalter können jene, abhängig vom Alter der Betroffenen, sehr unterschiedlich sein, deshalb benötigt es hier ein genaues Wissen über mögliche Ausdrucksformen einer depressiven Erkrankung. Häufig auftretende Folgen sind Leistungsprobleme, sozialer Rückzug und Zukunftsängste. Eine daraus resultierende Deprivation von entwicklungsnotwendigen Stimulatoren kann die Reifung des Kindes verlangsamen. Meist sind daher sprachliche, (psycho-) motorische, kognitive als auch soziale Entwicklungsverzögerungen bemerkbar, die mit einem weiteren Verlust von Selbstvertrauen einhergehen. Eine Unterbrechung dieses Zyklus durch die richtige therapeutische Behandlung ist zudem wichtig, um einen, häufig in weiterer Folge auftretenden, zusätzlich nachteiligen Substanzmissbrauch sowie suizidale Handlungen vermeiden zu können. (8,9)

1.2.1 Unterschiedliche Symptomatik der Altersgruppen

Mit zunehmendem Alter der Patientinnen und Patienten ähnelt die depressive Symptomatik der Minderjährigen immer stärker jener der Erwachsenen, jedoch ist bei der Diagnosestellung der Depression bei jüngeren Kindern Vorsicht geboten. Die Symptomatik stellt sich bei den Betroffenen oft divergent verglichen mit der adoleszenten Gruppe dar. (8,9) Aufgrund dieses Umstandes kommt es, verglichen mit Erwachsenen, öfter zu ausbleibenden Diagnosestellungen in der Praxis. (10) Ein umfassendes Wissen über diese Unterschiede ist demzufolge für die Detektion der Störung und somit auch für die entsprechende Therapieplanung

essenziell. So wird im Folgenden auf die altersspezifische Beschreibung der psychopathologischen als auch somatischen Anzeichen eingegangen.

1.2.1.1 Krankheitsbild im Kleinkindalter

Im besonders jungen Alter äußern sich depressive Symptome oft in Form von übermäßigem Schreien, Unruhe und Weinen. Des Weiteren besteht oft Desinteresse, Passivität, Apathie und Ausdrucksarmut bei den betroffenen Kindern. Unvermittelte Weinattacken, Irritabilität und Agitation können ebenso Hinweise für eine depressive Symptomatik sein. Des Weiteren können auch eine reduzierte Kreativität, Fantasie und Ausdauer sowie übermäßige Anhänglichkeit, Albernheit und selbststimulierendes Verhalten auftreten. Auf somatischer Ebene kommt es häufig zu Ein- und Durchschlafstörungen aufgrund von unzulänglichen Selbstberuhigungsstrategien, Essstörungen und -verweigerungen mit Gewichtsverlust sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit. (8)

1.2.1.2 Krankheitsbild im Vorschulalter

Die depressive Symptomatik zeigt sich mit Fortschreiten des Alters häufig in Form von vermehrtem Weinen, Reizbarkeit, aggressiven Durchbrüchen und Explosibilität. Zudem kommt es oft zu Hypomimie, gestischer sowie generell motorischer Passivität, Introversion, Interessenslosigkeit und Freudlosigkeit. Des Weiteren sprechen eine ausgeprägte Irritabilität, eine geringe Frustrationstoleranz, soziale als auch kognitive Entwicklungsverzögerungen, eine verstärkte Aufmerksamkeitssuche sowie autostimulatives Verhalten für eine Depression. Somatisch treten oft eine sekundäre Enuresis beziehungsweise Enkopresis, regressiver Sprachgebrauch, motorische Entwicklungsrückstände sowie Schlaf- und Essstörungen auf. (8)

1.2.1.3 Krankheitsbild im Schulkindalter

Von Beginn der Schulzeit bis zum Eintritt in die Adoleszenz tritt weiterhin vermehrtes Weinen auf, zudem können die Kinder oft über Gefühle wie Traurigkeit, Lust und Antriebslosigkeit, Desinteresse und Rückzug selbst berichten. Des Weiteren kommt es zu Trotz und Abwehr, (auto-)aggressivem

Verhalten, Konzentrationsproblemen und Schulversagen oder einer gesteigerten Suche nach Zuwendung. Ebenso werden häufig Ängste vor dem Tod und Langeweile beschrieben. Zusätzlich können Sorgen und gegebenenfalls lebensmüde Gedanken geäußert werden. Auf körperlicher Ebene zeigen sich oft Schlaf- und Essstörungen, somatische Beschwerden, wie Bauch oder Kopfschmerzen, und regressives Verhalten. (8,9)

1.2.1.4 Krankheitsbild im Jugendalter

Ähnlich der adulten depressiven Symptomatik kommt es hier zu Teilnahmslosigkeit, Verzweiflung, Wut, läppischem Affekt, Verweigerung, Lust- und Antriebslosigkeit, Desinteresse und Rückzug. Verlangsamung von Denken beziehungsweise Handeln und kognitive Einschränkungen können zu Leistungsproblemen führen. Apathie, Angst, Ekel, Selbstunsicherheit, Selbstvorwürfe, Grübeln, Zukunftsängste und Suizidalität stellen ebenso häufige Symptome dar. Schlaf- und Essstörungen sind auch in dieser Altersgruppe zumeist stark ausgeprägt. Dazu kommen psychosomatische Beschwerden, Morgentiefs, Früherwachen sowie eine Unfähigkeit zu Entspannung und Erholung. (8) Des Weiteren kommt es bei adoleszenten Patientinnen und Patienten vermehrt zu Substanz- und Alkoholabusus. (9)

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von depressiven Störungen liegt im Alter von 8 bis 12 Jahren bei rund 2.8%, bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren wird bei rund 5.6% eine entsprechende Diagnose gestellt (11), wobei teilweise auch von höheren Raten bis zu 10% ausgegangen wird. (9) Dabei ist es wichtig anzumerken, dass unter den adoleszenten Patientinnen und Patienten zweimal so viele Betroffene weiblich sind, wohingegen bei Kindern bisher keine geschlechtsspezifischen Häufigkeitsunterschiede verzeichnet werden konnten. (9,12,13) Die Ein-Jahres-Prävalenz im Alter von 13 bis 18 Jahren beträgt bei Mädchen 3% und bei Jungen 1%. (14) Der individuelle Krankheitsverlauf stellt sich häufig ausgesprochen unterschiedlich dar. (9) Einerseits sind depressive Episoden bei Minderjährigen oft vergleichsweise kürzer, dabei remittiert ein Drittel der Betroffenen innerhalb von 3

Monaten. Jedoch ist davon auszugehen, dass bei bis zu 80% eine latente Persistenz der Krankheit besteht und es ebenso sehr häufig zu Rezidiven kommt. (8) Des Weiteren weisen fast zwei Drittel der jungen Patientinnen und Patienten ab dem Schulkindalter zumindest eine weitere bestehende psychiatrische Erkrankung auf. Dabei handelt es sich in einem ähnlichen Ausmaß vorwiegend um begleitende Verhaltensstörungen oder anderen Störungen der Emotionalität. Im Vorschulalter liegt die Komorbiditätsrate bei rund 75%, jedoch werden hierbei fast ausschließlich zusätzliche Verhaltensstörungen, wie die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Störungen im Sozialverhalten oder oppositionelle Verhaltensstörungen, diagnostiziert. (1)

1.4 Ätiologie

Der Depression im Kindes- und Jugendalter wird eine multifaktorielle Genese zugeschrieben. Dies bedeutet, dass die Entstehung der Krankheit in der Regel durch mehrere Einflussfaktoren in unterschiedlicher Gewichtung bedingt ist. Eine Untersuchung der einzelnen Komponenten stellt sich jedoch nicht als einfach umsetzbar dar, da viele Faktoren miteinander korrelieren beziehungsweise teilweise einander bedingen. (15) Anhand von kontrollierten Studien mit gut überlegten Designs war es dennoch möglich, einige Erkenntnisse zur Entstehung der Depression bei Kindern und Jugendlichen aufzuzeigen. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben. Das Diathese-Stress-Modell stellt einen pragmatischen Ansatz dar, der jene ätiologischen Komponenten in Einklang zu bringen versucht und somit eine umfassende theoretische Grundlage schafft. Dieses besagt, dass alle Personen eine vorbestehende, unterschiedlich ausgeprägte Vulnerabilität, konstituiert durch genetische, endokrinologische, biologische sowie Umweltfaktoren, aufweisen. Diese individuelle Prädisposition würde wiederum mit psychologischen und sozialen Stressoren interagieren. Erst diese Wechselwirkung kann in weiterer Folge eine depressive Symptomatik hervorrufen. (16)

1.4.1 Genetische Risikofaktoren

Auf biologischer Ebene gibt es Hinweise für genetische Dispositionen, jedoch liegen diesbezüglich teilweise uneinheitliche Befunde vor. So lässt sich in Studien beispielsweise eine deutlich stärkere Assoziation der Depression zwischen Familienmitgliedern verzeichnen, wenn die Eltern des Kindes die Symptome einschätzen im Gegensatz zu einer Selbstbeurteilung. Generell besteht ein bis zu 50%iges Risiko für den Nachwuchs eines depressiven Elternteils die selbige Erkrankung zu entwickeln. (8) Dabei ist jedoch wichtig zu beachten, dass auch nicht-vererbte Faktoren eine wesentliche Rolle bei diesem Zusammenhang spielen. Eine Adoptionsstudie zeigte dennoch ein erhöhtes Risiko von Kindern mit depressiven Müttern für die Entwicklung einer Depression, auch wenn jene bei einer nicht-biologischen Mutter aufwuchsen. (17) Andere ältere Adoptionsstudien konnten zuvor keine Evidenz diesbezüglich hervorbringen. (13) Trotz variierender Befundlage, herrscht in der betreffenden wissenschaftlichen Literatur weitgehend Konsens darüber, dass eine genetische Vulnerabilität in vielen Fällen bestehen kann, dabei würde vor allem bei schweren Depressionen und frühem Krankheitsbeginn eine besonders hohe Vererbbarkeit vorherrschen. (8,18) Grund für die bisher unvollständigen Modelle sind neben der multifaktoriellen Genese auch die unbekannte Anzahl von disponierenden Genen. Des Weiteren wird von diversen Gen-Gen und Gen-Umweltinteraktionen ausgegangen, die ebenso Einfluss nehmen können. In den bisher durchgeführten Kopplungsstudien gab es keine Region, die sich in allen Untersuchungen als relevant für die Entstehung einer unipolaren Depression herausstellte. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Chromosomenregion 15q25-q26, welche als eine wichtige Kandidatenregion aus vielen Untersuchungen hervortrat, vor allem von Bedeutung ist. In Assoziationsstudien wurden bis dato in erster Linie Gene des serotonergen Systems untersucht. Die Konzentration auf diesen Bereich erfolgte einerseits, weil bei depressiven Patientinnen und Patienten in mehreren Hirnregionen Störungen der serotonergen Funktionen nachgewiesen werden konnten sowie aufgrund der, anhand von zahlreichen Studien bewiesenen, Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRIs) bei depressiven Erkrankungen. Jene Substanzen wirken auf den Serotonintransporter (SERT), welcher das Hormon

aus dem synaptischen Spalt resorbiert. Bei Trägern des 5-HT SLC6A4-Gens auf Chromosom 17q, welches die Funktion des SERT beeinflusst, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression beschrieben. Diese Assoziation konnte sich jedoch wiederum nicht in allen betreffenden Studien belegen lassen. Weitere molekulargenetische Faktoren, die sich im wissenschaftlichen Diskurs für die Entwicklung einer Depression als relevant darstellten, jedoch ebenso zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen führten, sind der Nervenwachstumsfaktor *brain-derived neurotropic factor* (BDNF) sowie die Nukleotidvariation Val⁶⁶Met-Polymorphismus. (18)

1.4.2 Biologische Risikofaktoren

Schlafstörungen sind nicht nur Resultat von depressiven Episoden, es gibt auch einige Ergebnisse aus Untersuchungen, die auf eine relevante Bedeutung von unregelmäßigen Schlafgewohnheiten und abnormen Phasen des *rapid eye movement* (REM) für die Entwicklung sowie für ein Wiederauftreten von depressiven Störungen deuten. (13,19) Dabei zeigte sich vor allem eine besondere Relevanz von erhöhten Schlaflatenzzeiten, reduziertes *rapid eye movement*, sowie verlängerte REM-Phasen. (13,20) Das neuroendokrine System betreffend zeigte sich bei depressiven Kindern eine höhere Prolaktinausschüttung verglichen mit der gesunden Kohorte. Im Gegensatz zu Erwachsenen ist diese auch nicht abgestumpft. Bezüglich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, kurz HPA-Achse (*hypothalamic pituitary adrenal*), ließen sich ebenso Abnormitäten verzeichnen, jedoch sind die pathologischen Muster hierbei relativ komplex und nehmen abhängig vom Geschlecht, dem Schweregrad der Erkrankung sowie der individuellen Vorbelastung durch Misshandlung unterschiedliche Formen an und müssen somit mit Vorsicht interpretiert werden. Des Weiteren zeigte sich in Somatotropin-Stimulationsstudien bei Kindern eine abgestumpfte Antwort, jedoch nicht bei adoleszenten Personen. (19) In einer weiteren Studie konnte ebenso eine erhöhte Somatotropinsekretion von depressiven Minderjährigen in den ersten Stunden des Nachtschlafs festgestellt werden, verglichen mit Gesunden. (8) Ebenso liegen aus Neuroimaging-Studien Beweise für strukturelle Veränderungen im frontalen Kortex

bei depressiven Kindern vor (19), hierbei wird vor allem eine Verminderung des Volumens beschrieben. (8,20)

1.4.3 Psychosoziale Risikofaktoren

Auf psychologischer Ebene stellt einerseits ein Denkstil, bei dem eine negative Fixierung auf sich selbst, auf die Umwelt sowie die Zukunft vorherrscht, einen potenziellen prädisponierenden Faktor dar. Die gelernte Hilflosigkeit, bei jener die Person davon überzeugt ist, dass die meisten Geschehnisse nicht beeinflussbar sind und sie deshalb den Umständen hilflos ausgesetzt ist, hat sich als weitere ungünstige Denkweise erwiesen. (8) Diese kann beispielsweise aus wiederholt erlebtem physischem und sexuellem Missbrauch resultieren. (13) Ebenso kann ein Mangel an positiver Verstärkung zu einer Verminderung von positivem Verhalten führen, was sich wiederum motivationsmindernd auswirkt. Eine unzulängliche Fähigkeit Probleme zu lösen sowie dependente Charakterzüge stellen des Weiteren Risikofaktoren für die Entwicklung einer depressiven Erkrankung dar. Ein häufig im Rahmen eines Aufmerksamkeitsdefizits-Hyperaktivitätssyndroms auftretender aggressiv-impulsiver Handlungsstil führt in zirka 30% der Fälle, durch vermehrt auftretende soziale Konflikte, zu einer sekundär entwickelten depressiven Störung. Eine dysfunktionale Eltern-Kind-Interaktion, meist bedingt durch eine verminderte elterliche Emotionalität, zeichnet sich vor allem durch ambivalent-unkontrollierbare Reaktionen der Eltern aus. Aufgrund der Diskrepanz in der Erwartungshaltung des Kindes haben diese unvorhersehbaren elterlichen Verhaltensweisen meist eine Frustration zur Folge, welche in hoher Frequenz die Entwicklung einer Depression begünstigt. Besonders schwerwiegende Belastungsfaktoren, welche bei 70% der Kinder und Jugendlichen vor Ausbruch der Erkrankung nachgewiesen werden können, sind der Verlust eines Elternteils, eine konfliktvolle Elternbeziehung und Scheidung, ein alleinerziehender Elternteil, psychische und körperliche Erkrankung eines Elternteils, Deprivation und längerfristige Trennungserlebnisse im ersten Lebensjahr, ein niedriger Sozialstatus, Migrationshintergrund, häusliche Gewalt sowie körperlicher und sexueller Missbrauch. Neben diesen besonders bedeutsamen Umständen, können chronische Belastungen, subjektiv gering empfundene Attraktivität,

schulische Über- beziehungsweise Unterforderung, Mangel an Zuwendung und Freundschaften, erlebtes Mobbing, Zugehörigkeit zu einer sexuellen Minderheit, Schulwechsel oder Teilleistungsschwächen ebenso Auslöser einer Depression im Kindes- und Jugendalter darstellen. (8,16)

1.5 Diagnostik

1.5.1 ICD-10 Klassifikation

Der Leitfaden zur Diagnosestellung einer Depression im Kindes- und Jugendalter ist orientiert an der ICD-10 Klassifikation und ähnelt rudimentär jenem der Erwachsenen. Das Krankheitsbild ist auch bei Kindern und Jugendlichen unter den affektiven Störungen (F3) zu finden. Es wird, ebenso wie bei den Erwachsenen, zwischen einer leichten, mittelgradigen und schweren depressiven Episode beziehungsweise rezidivierenden depressiven Störung unterschieden, wobei zusätzlich, vor allem bei höheren Schweregraden, psychotische Symptome auftreten können. Dabei ist zudem anzumerken, dass die depressive Symptomatik mindestens für zwei Wochen für eine Diagnosestellung bestehen muss. Ein Rezidiv ist zu diagnostizieren, wenn zumindest eine zweimonatige beschwerdefreie Phase zwischen den depressiven Intervallen in der Vergangenheit bestand. Neben dem Ausschluss der Ursache durch organische Grunderkrankungen, wie beispielsweise einer Anämie oder einer Schilddrüsenfunktionsstörung, sind auch psychotrope Substanzen als primäre Auslöser der Symptomatik auszuräumen. Ebenso würde eine vorausgegangene manische Episode vielmehr auf das Vorliegen einer bipolar affektiven Störung hindeuten. Tabelle 1 stellt die Kernsymptome sowie häufige weitere Symptome der Depression dar. Mithilfe dieser lässt sich in weiterer Folge auch der Schweregrad der Erkrankung bestimmen. (8,9)

Tabelle 1: Symptome der Depression

Hauptsymptome
<ul style="list-style-type: none">• Herabgestimmtheit/Traurigkeit• Interessensverlust, Freudlosigkeit, Aktivitätseinschränkungen• Schnelle Ermüdbarkeit und Antriebslosigkeit
Weitere häufige Symptome
<ul style="list-style-type: none">• Kognitive Einschränkungen (Konzentration, Aufmerksamkeit), Unentschlossenheit oder Unschlüssigkeit• Reduziertes Selbstwertgefühl, geringes Selbstvertrauen• Unangemessene Schuldgefühle, Selbstvorwürfe• Trostlose und pessimistische Zukunftsvorstellungen• Psychomotorische Agitation oder Gehemmtheit• Suizidgedanken, suizidales Verhalten• Schlafstörungen• Appetitmangel oder -steigerung mit Gewichtsveränderung bzw. Ausbleiben einer physiologischen Gewichtszunahme bei Kindern

1.5.1.1 Einteilung der Schweregrade

Eine leichte depressive Episode ist zu diagnostizieren, wenn zwei der Kernsymptome sowie mindestens zwei der weiteren Symptome präsent sind. Diese sollten mindestens für zwei Wochen in einer lediglich milden Ausprägung bestehen. Die betroffene Person weißt zumeist einen gewissen Leidensdruck auf, der Schwierigkeiten hinsichtlich der Fortführung von üblichen Arbeiten und sozialen Aktivitäten mit sich zieht, jedoch nicht zu einem völligen Ausbleiben dieser Handlungen führt. (21)

Zur Diagnosestellung einer moderaten depressiven Episode müssen zwei oder drei Kernsymptome sowie mindestens drei der weiteren Symptome vorliegen. Die Intensität jener sollte sich deutlich stärker darstellen, jedoch ist bei einer höheren Anzahl an Symptomen die hohe Ausprägung weniger essenziell. Patientinnen und Patienten in einer moderaten depressiven Episode weisen

erhebliche Schwierigkeiten bei der Verrichtung von sozialen, beruflichen beziehungsweise schulischen und häuslichen Arbeiten als auch Aktivitäten auf. Zusätzlich wird bei leichten und moderaten depressiven Episoden das Vorhandensein von einem somatischen Syndrom mitdiagnostiziert. Dazu müssen mindestens vier der folgenden Symptome vorhanden sein:

- Verlust von Interesse und Freude an Aktivitäten, die zuvor genossen werden konnten
- Verlust von emotionaler Reaktivität auf eine üblicherweise angenehme Umgebung und Geschehnisse
- Früherwachen morgens (zwei Stunden oder mehr vor üblicher Uhrzeit)
- morgendliche Verstärkung der depressiven Symptomatik
- objektiv beurteilbare psychomotorische Agitation oder Retardation
- Gewichtsverlust
- bemerkenswerter Verlust des Appetits
- bemerkenswerter Verlust der Libido

Beim Vorliegen einer schweren depressiven Episode weist die betroffene Person alle Kernsymptome sowie mindestens vier andere Symptome in einer starken Intensität auf. Sollte es zu einem plötzlichen Auftreten von besonders stark ausgeprägten Anzeichen gekommen sein, ist gegebenenfalls eine Diagnosestellung vor Beendigung der Mindestdauer von zwei Wochen gerechtfertigt. Während des Vorliegens einer schweren depressiven Episode sind die Betroffenen meist nicht fähig sozialen, schulischen beziehungsweise beruflichen sowie häuslichen Aktivitäten nachzugehen, oder lediglich in einem sehr geringen Ausmaß. (21) Personen mit schweren depressiven Störungen können auch psychotische Symptome aufweisen. Diese treten im jungen Alter vor allem in Form von Versagens-, Schuld und Versündigungsängsten auf. (8,9) Ob psychotische Symptome vorhanden sind oder nicht, sollte bei der Diagnose einer schweren depressiven Störung immer zusätzlich angeführt werden.

1.5.2 Differentialdiagnosen

Andere affektive Störungen müssen vor der Diagnosestellung einer Depression ausgeschlossen werden. Diese sind vor allem die bipolar affektive Störung sowie die schizoaffektive Störung. Dabei ist wichtig zu wissen, dass eine vorausgegangene manische Phase auf eine bipolar affektive Störung hindeuten würde. (8) Ebenso muss bei familiärer Vorbelastung hinsichtlich einer bipolaren oder psychotischen Symptomatik im Rahmen der Diagnosefindung besonders achtsam differenziert werden. (16) Um die Diagnose einer schizoaffektiven Störung stellen zu können, müssen neben den Kriterien einer affektiven Störung auch die einer Schizophrenie erfüllt sein. (22) Des Weiteren kann ein depressives Syndrom beispielsweise auch im Rahmen einer Anpassungsstörung auftreten. Zum Ausschluss dieser muss jedoch eine eindeutige zeitliche Verbindung mit einem belastenden Ereignis feststellbar sein. (8) Ähnlich dazu muss bei einer posttraumatischen Belastungsstörung ein traumatisches Ereignis in der Vergangenheit erlebt worden sein. Zudem würden hierbei bei den Betroffenen Symptome von Wiedererleben auftreten sowie ein Vermeidungsverhalten hinsichtlich Situationen vorliegen, die mit dem Ereignis in Verbindung stehen. (9) Zu den weiteren bedeutsamen Differentialdiagnosen bei Minderjährigen zählen emotionale Störungen. Diese zeichnen sich jedoch durch einen meist leichteren, fokussierten Verlauf mit eher unverhältnismäßigen, pathologischen Ausformungen von alterstypischem Verhalten aus. Ein Beispiel hierfür wäre eine massive Trennungsangst. Auch bei Angststörungen können Symptome wie Stimmungsumbrüche, Rückzugs- beziehungsweise Vermeidungstendenzen und körperliches Unwohlsein auftreten. (8) Diese zeigen sich jedoch weniger eindeutig, inkonsistenter und meist in milderer Ausprägung als bei depressiven Störungen. (23) Letztlich ist eine Depression auch des Öfteren von einer Dysthymie abzugrenzen, bei welcher die Betroffenen über mindestens zwei Jahre chronisch depressiv verstimmt sind, jedoch das Ausmaß der Schwere nicht die Kriterien einer Depression erfüllt. (9)

1.5.3 Diagnostische Mittel

Grundsätzlich ist die Erfassung der Symptomatik mittels Fragebögen möglich. Hierbei eignen sich beispielsweise das Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche (DIKJ), das Beck Depressions-Inventar-II (BDI-II), die *Children's Depression Rating Scale - Revised* (CDRS-R) oder projektive Verfahren wie beispielsweise der Wiener Satz-Ergänzungs-Test. Vor allem Jugendliche neigen jedoch zu Dissimulation. Durch das Herunterspielen oder Verheimlichen von Symptomen kommt es daher oft zu unauffälligen Testergebnissen. Es empfiehlt sich daher vor allem den Verlauf der Erkrankung und die Symptomatik im Gespräch mit dem Kind und den Eltern zu erheben. Eine Leistungsdiagnostik kann zum Ausschluss von schulischer und beruflicher Über- beziehungsweise Unterforderung dienen. Das Ergebnis eines solchen Testverfahrens, wie beispielsweise der Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-IV), ist jedoch stets im Kontext der Krankheit zu interpretieren, denn depressive Störungen können auch das individuelle Leistungsniveau beeinflussen. Laborchemisch sind somatische Ursachen durch einen Anämie-Status, Verschiebungen der Schilddrüsenhormone oder mittels eines Drogenscreenings auszuschließen. (9)

1.5.4 Komorbiditäten

Besonders bei Minderjährigen treten mit depressiven Störungen häufig auch Angststörungen auf. Dabei wird in der Literatur teilweise eine Rate von bis zu 75% beschrieben (1), wobei vor allem Mädchen besonders betroffen wären. Bei Buben wird hingegen verhältnismäßig öfter zusätzlich zur Depression eine Verhaltensstörung sowie ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) diagnostiziert. (24) Dabei scheint es vor allem im Vorfeld eher zu Verhaltensstörungen zu kommen, welche später von einer depressiven Störung begleitet werden. (25) Es wird davon ausgegangen, dass zirka 50% der depressiven Minderjährigen auch an einer Störung des Sozialverhaltens leiden. (8) Essstörungen und Substanzmissbrauch treten vor allem bei Jugendlichen häufig zusätzlich auf (9), wobei bei der letztgenannten Subgruppe besondere Vorsicht geboten ist. Jene zeigen durch ihre externalisierte Symptomatik oft kein

typisches Krankheitsbild, was meist zu einem Ausbleiben der Diagnose und entsprechender Therapie führt. Durch die hohe Impulsivität der Betroffenen kommt es in weitere Folge häufig zu ernststen Suizidversuchen. (8)

1.5.5 Prognose

Die Remissionsrate der Depression im Kindes- und Jugendalter ist mit einem Wert von etwa 33% relativ hoch. Jedoch besteht gleichzeitig ein besonders ausgeprägtes Chronifizierungsrisiko bis hin ins Erwachsenenalter von ungefähr 80%. (8) Dabei ist bisher noch nicht klar, ob das Ausmaß des Risikos mit dem Schweregrad der Erkrankung in Verbindung steht. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass junge Patientinnen und Patienten, die an einer moderaten bis schweren depressiven Störung erkranken, ein erhöhtes Risiko verglichen mit Erwachsenen aufweisen, in den darauffolgenden Jahren eine manische Episode zu erleben. (12) Grundsätzlich wird in der Literatur eine durchschnittliche Dauer einer depressiven Episode bei Kindern und Jugendlichen von 6 Monaten beschrieben. (26) Es konnte zudem festgestellt werden, dass eine längere Episodendauer vor allem mit einem frühen Beginn der Krankheit, dem Auftreten von Suizidgedanken und dem Aufsuchen einer medizinischen Behandlung assoziiert ist. Das Risiko für ein Wiederauftreten der depressiven Symptomatik innerhalb von 5 Jahren beträgt ungefähr 70%. Eine kürzere Dauer zwischen den Episoden wird vor allem mit Suizidgedanken und -versuchen in der vorausgegangenen Episode sowie einem späten Ausbruch der Krankheit in Verbindung gebracht. Zudem konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, dass die Zeit zwischen der zweiten und dritten Episode signifikant kürzer ist als zwischen der ersten und zweiten. (27)

2 Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit ist es, einerseits die konservativen als auch pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten von depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter umfassend darzustellen. Andererseits soll zudem herausgearbeitet werden, welche Vor- und Nachteile die einzelnen Ansätze beziehungsweise auch eine kombinierte Anwendung konservativer und pharmakologischer Maßnahmen mit sich bringen. Um dies zu ermöglichen, wurde fachbezogene, reliable und möglichst rezente Literatur zusammengetragen, welche diverse Fachbücher, aktuelle Leitlinien sowie Meta-Analysen und Artikel aus Fachzeitschriften umfasst. Die Recherche letzterer erfolgte vor allem mit Hilfe der Internetdatenbanken „*PubMed*“ und „*Google Scholar*“. Die, im Rahmen der Literaturrecherche erhobenen Daten hinsichtlich der verschiedenen Therapiemöglichkeiten der Depression im Kindes- und Jugendalter werden im folgenden Teil der Arbeit ausführlich dargestellt. Des Weiteren werden aktuelle Behandlungsleitlinien auf Basis der gesammelten Forschungsarbeit diskutiert und therapeutische Empfehlungen abhängig von diversen Faktoren angeführt, um so eine gute Übersicht bereitzustellen, anhand welcher die Therapieplanung im individuellen Kontext der betroffenen Person erleichtert werden sollte.

3 Ergebnisse

3.1 Pharmakologische Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter

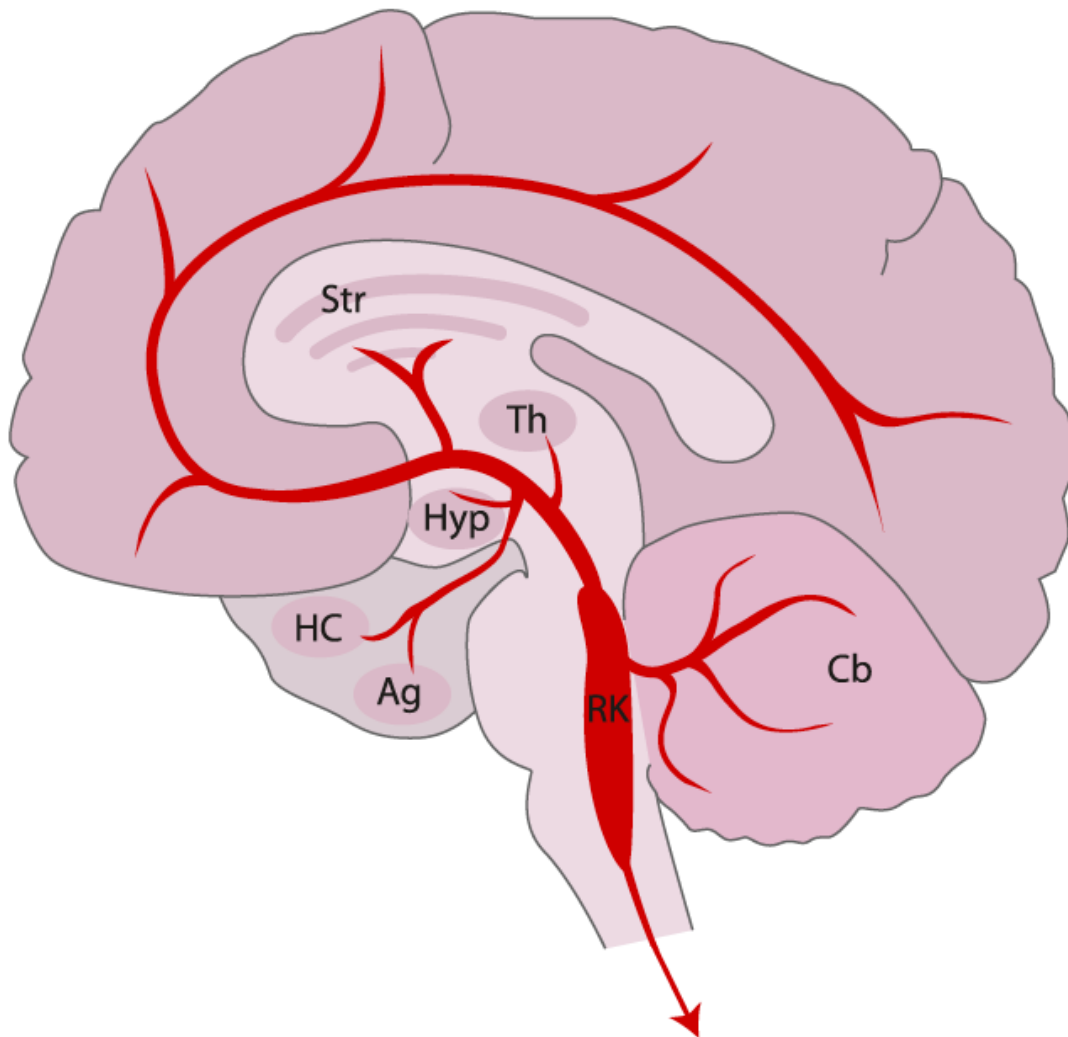
Bei der Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter haben sich von pharmakologischer Seite bisher nur selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer durchsetzen können. Sie stellen somit die pharmakologische *First-Line* Therapie dar. (28) (29) Ein grundlegendes Wissen über das serotonerge System ist essenziell, um zu einem hinreichenden Verständnis der Indikationen, Wirkungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen hinsichtlich der Behandlung mit SSRIs zu gelangen. Im folgenden Abschnitt sollen wesentliche Informationen dazu zusammengetragen werden.

3.1.1 Das serotonerge System

Die größte Menge an Serotonin, chemisch 5-Hydroxytryptamin oder kurz 5-HT, ist außerhalb des Nervensystems zu zirka 90% in den enterochromaffinen Zellen der Mucosa des Darms zu finden. Dort ist es in Vesikeln gespeichert und kann reaktiv auf verschiedene Reize luminal als auch basolateral freigesetzt werden. Sympathische und parasympathische Nerven sowie intrinsische Neurone des Nervensystems im Darm sind an der Freisetzung von Serotonin beteiligt. Bereits freigesetztes 5-HT kann afferente, nahegelegene Nervenfasern stimulieren. Diese verlaufen im Nervus vagus zum Hirnstamm. Dort kommt ihnen eine besondere Bedeutung für die Auslösung des Brechreflexes zu. Das basolateral freigesetzte 5-HT gelangt ins Kapillarblut, wo es von den Thrombozyten aufgenommen und wiederum in Vesikeln gespeichert wird. Im Blutplasma sind folglich nur geringe Spuren von Serotonin vorhanden. Kommt es zu einer Thrombozytenaktivierung, so wird auch 5-HT freigesetzt. Im zentralen Nervensystem (ZNS) fungiert Serotonin als Neurotransmitter, der in weiten Teilen zu finden ist. Die Zellkörper der serotonergen Neurone befinden sich in Pons und oberer Medulla. Diese Bereiche werden als Raphekerne bezeichnet. Die Neurone projizieren einerseits durch das mediale Vorderhornbündel in weite Teile des Cortex, der Basalganglien,

des limbischen Systems und des Hypothalamus. Kaudal verlaufen die Projektionen in das Cerebellum, die Medulla und das Rückenmark (siehe Abbildung 1). (30)

Abbildung 1: Serotonerge Systeme im ZNS. Die serotonergen Kerngebiete und Projektionen sind in Rot dargestellt; Cb = Cerebellum; Hyp = Hypothalamus; Ag = Amygdala; HC = Hippocampus; Th = Thalamus; RK = Raphekerne; St = Striatum



3.1.2 Biosynthese und Stoffwechsel von Serotonin

Serotonin ist ein biogenes Amin und wird aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert. Der Tryptophanspiegel im Blut ist abhängig von der Ernährung und kann daher stark variieren. Somit gibt es auch Schwankungen hinsichtlich des

Ausmaßes der Serotoninsynthese. Bei jener wird zuerst aus Tryptophan durch das Einwirken der Typtophanhydroxylase 5-Hydroxytryptophan synthetisiert. Anschließend katalysiert die aromatische L-Aminosäuredecarboxylase die Umwandlung in 5-Hydroxytryptamin respektive Serotonin. Im Zytosol befindliches Serotonin wird über vesikuläre Transporter in Vesikel gepumpt und unter Kontrolle präsynaptischer Rezeptoren durch Calcium-abhängige Exozytose freigesetzt. Präsynaptisch fungiert Serotonin ausschließlich über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und vermittelt ausnahmslos Autoinhibition. Über den plasmalemalen (zellmembranen) Serotonintransporter erfolgt die Wiederaufnahme des freigesetzten Serotonins in die Präsynapse. Im extrazellulären Bereich erfolgt die Entfernung von Serotonin durch organische Kationentransporter (OCT) in Gliazellen. Der Abbau von Serotonin erfolgt nach extraneuronaler als auch neuronaler Aufnahme durch Monoaminoxidasen und anschließend durch Aldehyddehydrogenasen zu 5-Hydroxyindolessigsäure, welche im Harn nachgewiesen werden kann. (30)

3.1.3 Funktionen von Serotonin

3.1.3.1 Herz-Kreislauf-System

Durch die Stimulation von serotonergen Rezeptoren in der Dura mater und in Koronararterien kann einerseits eine Vasokonstriktion erfolgen. Endothelzellen in den Blutgefäßen des Gehirns und der Hirnhäute besitzen wiederum Rezeptoren, die bei einer Aktivierung die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) herbeiführen, was eine Vasodilatation zur Folge hat. Diese Reaktion spielt bei der Pathogenese und Therapie der Migräne eine entscheidende Rolle. Des Weiteren wirkt Serotonin über Rezeptoren im rechten und linken Vorhof vorwiegend positiv chronotrop und inotrop. Eine Bedeutung für die Auslösung von Tachyarrhythmien wird 5-HT aufgrund dieser Rezeptoren seit kurzem zugeschrieben. (31)

3.1.3.2 Gastrointestinaltrakt

Eine Steigerung der rhythmischen Kontraktionen des Darms erfolgt über serotonerge Rezeptoren in der glatten Muskulatur sowie durch präsynaptische Rezeptoren, welche in weiterer Folge die Freisetzung von Acetylcholin stimulieren.

Die Aktivierung von serotonergen Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt führt zu einer Stimulation von afferenten Nervenfasern, deren Axone mit dem Nervus vagus ins Gehirn ziehen, was eine wichtige Rolle bei der Auslösung des Brechreflexes spielt. (31) Überdies wird die gastrointestinale Motilität sowie die intestinale Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion durch freigesetztes 5-HT gesteigert, was eine moderate bis schwere Diarrhoe zur Folge haben kann. (32)

3.1.3.3 Thrombozyten und Auge

Die Thrombozytenmembran besitzt einerseits 5-HT-Transporterproteine, andererseits auch Rezeptoren, welche durch eine 5-HT-Stimulation die Thrombozytenaktivierung, beispielsweise ausgelöst durch Adenosindiphosphat (ADP), Thromboxan A₂ oder Kollagen, verstärken. Somit wird zum einen die Thrombogenese und zum anderen die 5-HT-Freisetzung aus Speichervesikeln der Thrombozyten angeregt. (33) Im Auge erfolgt die Regulation des Augeninnendrucks durch die Aktivierung von 5-HT-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass dies durch eine Steuerung der Produktion von Kammerwasser beziehungsweise durch die Bewegung des Musculus sphincter pupillae geschieht. (34)

3.1.3.4 Psychische Vorgänge

Veränderungen der serotonergen Neurotransmission wirken sich auf die emotionale Verarbeitung, die Aufmerksamkeitszuwendung, das emotionale Gedächtnis, dysfunktionale Einstellungen sowie Entscheidungsprozesse aus. Bei gesunden Menschen sorgt eine verstärkte serotonerge neuronale Erregung für eine gesteigerte Aufmerksamkeit sowie ein besseres Abrufen von positiv emotionsbesetzten Erinnerungen. Verminderte serotonerge Neurotransmission resultiert hingegen in einer verminderten Aufmerksamkeit und Erinnerung von positiv emotionsbesetzten Gedächtnisinhalten und verstärkt hingegen den Fokus auf negative Stimuli. (35) Aufgrund dieser Kenntnisse lässt sich die entscheidende Rolle von Serotonin für die Entstehung und Erhaltung von depressiven Störungen gut herleiten. (36) 5-HT wird darüber hinaus auch eine besondere Bedeutung für

die Entwicklung von Angststörungen, Panikstörungen sowie Zwangsstörungen zugeschrieben. (37)

3.1.3.5 Schlaf-Wach-Rhythmus

Zentral für die Steuerung der Schlaf-Wach-Rhythmik ist der, am anterioren Hypothalamus gelegene, Nucleus suprachiasmaticus (NSC). Dieser generiert autonom den intrinsischen Rhythmus, der auch in Abwesenheit von Photostimulation aufrechterhalten bleibt. Das serotonerge System kommuniziert mit dem NSC und ist an lichtunabhängigen Phasenverschiebungen beteiligt. Die Synthese von Serotonin ist wiederum einerseits gesteuert durch die tägliche rhythmische Sekretion von Glukokortikoiden, was eine rhythmische Freisetzung von 5-HT im NSC und weiteren Regionen des limbischen Systems zur Folge hat. Während der Tiefschlafphasen kommt es zu einer reduzierten Aktivität von serotonergen Neuronen, die in den REM-Phasen nahezu gänzlich ausbleibt. (38) Unter der Exposition von Stressoren werden afferente Neuronen des serotonergen Systems von stresssensitiven Gehirnregionen kontrolliert. Jene Neuronen projizieren wiederum auf den ventrolateralen NSC sowie auf Regionen, die bei der Regulation der Stimmung involviert sind. (39)

3.1.3.6 Appetit

Abhängig von ihrem glykämischen Index beziehungsweise ihrer reaktiven Insulinsekretion können Kohlenhydrate über die Nahrung die Aufnahme von zirkulierendem Tryptophan in das Gehirn verstärken. Insulin hat wiederum einen sehr geringen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Tryptophan, jedoch reduziert es die Konzentration der kompetitiven langkettigen Aminosäuren, wie Valin, Isoleucin oder Leucin. Die Reduktion dieser Aminosäuren hat eine vermehrte Passage der Blut-Hirn-Schranke von Tryptophan zur Folge, wenngleich Kohlenhydrate selbst im Gegensatz zu Proteinen kein Tryptophan beinhalten. Ein erhöhter Spiegel an Tryptophan stimuliert wiederum die Serotoninsynthese durch Tryptophanhydroxylase. Aufgrund dieser Mechanismen kommt es oft zu übermäßiger Kohlenhydratzufuhr als Coping-Mechanismus für psychischen

Stress. Auch ein Zigarettenentzug, bei welchem die gewohnte nikotinbedingte Serotoninsekretion ausbleibt, hat oft diese Verhaltensweisen zur Folge. (40)

3.1.3.7 Sexualverhalten

Das serotonerge System ist in die Hemmung und Aktivierung von Prozessen, welche das Sexualverhalten steuern, involviert. Dabei wird die Freisetzung von 5-HT über einen negativen Feedbackmechanismus reguliert. Zahlreiche serotonerge Fasern in diversen Regionen des Rückenmarks spielen hierbei eine wichtige Rolle. Diese beeinflussen den Musculus bulbospongiosus, welcher wiederum einen hemmenden Effekt auf die Ejakulation ausübt. Im lateralen Hypothalamus kommt es nach der Ejakulation beziehungsweise auch nach einer Infusion mit einem SSRI zu einer Sekretion von 5-HT, was wiederum in einer Reduktion des Sexualbedürfnisses sowie einer eingeschränkten Fähigkeit zur Erektion resultiert. Eine Reduktion des Sexualbedürfnisses und -verhaltens unter einer erhöhten 5-HT Aktivität wird ebenso für Frauen angenommen, jedoch wurde die Erforschung der Auswirkungen auf den weiblichen Sexualtrieb bisher verhältnismäßig mit rarem Interesse erfolgt. (41)

3.1.3.8 Schmerz

Die Bedeutung von Serotonin für akuten und chronischen Schmerz ist in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung gewesen. Im peripheren Nervensystem ist 5-HT an der Transduktion von Schmerzreizen beteiligt. Es agiert als proinflammatorischer Mediator, der eine Thrombozytenaggregation herbeiführt und auf den vaskulären Tonus wirkt. Im ZNS können die absteigenden Bahnen des serotonergen Systems einen hemmenden als auch verstärkenden Einfluss, abhängig von Wirkungsort und den beteiligten Rezeptoren, auf das Schmerzempfinden ausüben. Nach derzeitigem Forschungsstand scheint eine Inhibition vom serotonergen System das Management von chronischen Schmerzen weitgehend zu verbessern. Eine Stimulation der serotonergen Neurotransmission stellte sich bisher hingegen weitgehend als wenig effizient dar. (41)

3.1.4 Rezeptorspezifische Wirkung von Serotonin

Serotonin kann nach der Freisetzung aus der Präsynapse über inotrope als auch metabotrope Rezeptoren wirken. Bis dato sind 14 entsprechende Rezeptortypen bekannt, welche wiederum in 7 Gruppen zusammenfasst werden können. Mit Ausnahme der 5-HT₃-Rezeptoren handelt es sich bei allen über G-Proteingekoppelte Rezeptoren. (30)

5-HT₁-Rezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren hemmt die Ausschüttung von Serotonin beziehungsweise die Aktivität von serotonergen Neuronen. Pharmakologisch werden 5-HT_{1A}-Agonisten vor allem zur Anxiolyse eingesetzt. 5HT_{1D}-Rezeptoren vermitteln im Gefäßsystem vor allem eine vasokonstriktorische Wirkung, pharmakologische Agonisten, wie Triptane, werden vor allem zur Behandlung von Migräne eingesetzt.

5-HT₂-Rezeptoren. Die 5-HT_{2A}-Rezeptoren spielen besonders für die Wirkung von psychotropen Substanzen, wie LSD, eine große Rolle. Zahlreiche atypische Antipsychotika wirken über eine Blockade jener Rezeptoren zur Behandlung psychotischer Symptome. Eine Stimulation der 5-HT_{2B}-Rezeptoren hat vor allem die Freisetzung von NO aus dem Endothel von Blutgefäßen zur Folge. 5-HT_{2C}-Rezeptoren bewirken im Hypothalamus eine Appetitverminderung.

5-HT₃-Rezeptoren. Diese Rezeptoren sind als einzige Ausnahme ligandengesteuerte Ionenkanäle, die sich vor allem im Hirnstamm sowie im enteralen Nervensystem befinden, wo sie an der Verarbeitung des Brechreflexes beteiligt sind. Dementsprechend werden Pharmaka, die eine Blockade jener verursachen, zur antiemetischen Therapie eingesetzt.

5-HT₄-Rezeptoren. Diese Rezeptoren sind im Gastrointestinaltrakt sowie im Hippocampus zu finden. Eine Aktivierung unterstützt die Sekretion und propulsive Motorik im Magen-Darm-Trakt. Im rechten und linken Vorhof des Herzens bewirken die Rezeptoren vorwiegend einen positiv inotropen und chronotropen Effekt.

5-HT_{5,6,7}-Rezeptoren. Über die Relevanz der übrigen Rezeptoren gibt es bis dato nur wenig Information, wobei eine Beteiligung jener an der Entstehung

von psychischen Erkrankungen jedoch nach wie vor im Fokus wissenschaftlicher Diskurse steht. (30,31)

3.1.5 Selektive Serotonin-Rückaufnahmeinhibitoren (SSRIs)

Die chemischen Strukturen der verschiedenen selektiven Serotonin-Rückaufnahmeinhibitoren unterscheiden voneinander, was auch die Differenzen ihres pharmakologischen Profils in Bezug auf ihr Potential, die Wiederaufnahme von Serotonin zu hemmen, erklärt. Sertralin stellt beispielsweise den potentesten Wirkstoff hinsichtlich der Wiederaufnahme von 5-HT dar. Es bestehen zudem interindividuelle Unterschiede in Hinblick auf ihre Affinität für adrenerge, muscarine und histaminerge Rezeptoren sowie für 5-HT- und Noradrenalin-Transporter. (42) Die verschiedenen Wirkstoffe besitzen eine annähernd äquivalente akute beziehungsweise langfristige antidepressive Effektivität. Ebenso weisen alle eine flache Dosis-Wirkungs-Kurve hinsichtlich ihrer antidepressiven Effektivität sowie eine steigende Dosis-Wirkungs-Kurve hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils auf. Die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin beträgt durchschnittlich 60 bis 80% bei der niedrigsten effektiven antidepressiven Dosis aller Wirkstoffe. Auch ihre Effektivität hinsichtlich depressiver beziehungsweise Angststörungen ist ähnlich. Die Halbwertszeit (HWZ) der meisten SSRIs liegt im Durchschnitt bei 24 Stunden, mit Ausnahme der Substanz Fluoxetin, welche eine HWZ von 24 bis 48 Stunden aufweist. Der Wirkmechanismus der einzelnen Wirkstoffe ist ähnlich, die Serotonin-Rückaufnahme-Pumpen werden selektiv inhibiert, woraus ein Anstieg der 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt resultiert. (43) Hierbei ist es wichtig anzuführen, dass zu Beginn einer Therapie mit SSRIs die Serotonin-Konzentrationserhöhung durch die Aktivierung von Autorezeptoren an der Präsynapse geschmälert wird. Durch den zunächst hohen Spiegel an 5-HT werden jene überflutet. Die Aktivierung dieser Rezeptoren gibt der Zelle ein negatives Feedback, woraufhin die Serotonin-Produktion eingedämmt wird. Der resultierende Mangel an 5-HT bleibt relativ gesehen bestehen, da die Hemmung der Transporter nachgeschaltet ist. Eine fortwährende Gabe von SSRIs über mehrere Wochen führt jedoch in weiterer Folge auch zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit sowie einer verringerten Anzahl der Autorezeptoren. (44) Einige

Substanzen verfügen zudem auch über einen substantiellen, ungewollten hemmenden Effekt auf Cytochrom-P450 (CYP) Enzyme, welche den Hauptteil des menschlichen oxidativen Medikamenten-Metabolismus mediiieren. Fluoxetin und Paroxetin inhibieren beispielsweise zumindest ein CYP-Enzym. Die gleichzeitige Gabe von jenen SSRIs und Medikamenten, deren Clearance von CYP-Enzymen abhängig ist, kann zu signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen, wie beispielsweise Entzugserscheinungen, verstärkten Nebenwirkungen oder Toxizität, führen. (43)

3.1.5.1 Fluoxetin

Die Einnahme von Fluoxetin führt zu einer selektiven Rückaufnahme von Serotonin, wobei es im Gegensatz zu anderen SSRIs zu keiner sedierenden sowie anticholinergen Wirkung kommt. Bei einmaliger Gabe kann nach etwa 6-8 Stunden die höchste Plasmakonzentration gemessen werden, wobei die Bioverfügbarkeit bei zirka 85% liegt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt, je nach Literatur, zwischen 24 und 96 Stunden, nach mehrmaliger Gabe kommt es zu einem Anstieg auf 2 bis 7 Tage. Die Elimination des aktiven Metaboliten von Fluoxetin, Norfluoxetin, erfolgt hingegen mit einer Halbwertszeit von 4-15 Tagen. Eine *Steady-State*-Konzentration tritt aufgrund dieses langen Zeitraums erst nach einigen Wochen ein. Fluoxetin wird vorwiegend zur Behandlung von Depressionen, Zwangsstörungen, Bulimie sowie prämenstruellen Syndromen eingesetzt. (44) Metabolisiert wird die Substanz hauptsächlich in der Leber durch das Enzym CYP2D6. Für Kinder und Jugendliche ist sie ab 8 Jahren zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren Episoden einer Depression zugelassen. Dabei wird unter ärztlicher Überwachung eine Anfangsdosis von 10mg/Tag empfohlen, wobei dies immer abgestimmt auf die individuelle Person erfolgen sollte, da die Plasmakonzentration von Fluoxetin vom Körpergewicht abhängig ist. In der Regel kann die Dosis nach ein bis zwei Wochen auf 20mg/Tag erhöht werden. (45)

3.1.5.2 Escitalopram und Citalopram

Escitalopram und Citalopram werden unabhängig von der Nahrungsaufnahme annähernd vollständig resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach mehrmaliger Einnahme nach etwa vier Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe entspricht zirka einen Wert von 80%, wobei die Plasmaproteinbindung der Substanzen sowie ihrer Hauptmetaboliten ebenso bei 80% liegt. Die Verstoffwechslung von Escitalopram erfolgt in der Leber zu aktiven demethylierten und didemethylierten Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Escitalopram ungefähr 30 Stunden, wobei jene der Hauptmetaboliten signifikant länger ist. Die Elimination erfolgt metabolisch durch die Leber sowie durch die Nieren. Bei einer täglichen Dosis von 10mg wird nach zirka einer Woche eine *Steady-State*-Konzentration erreicht. Citalopram wird in drei aktive sowie einen inaktiven Metaboliten verstoffwechselt und hauptsächlich über die Leber und zu 15% über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt in etwa 36 Stunden, wobei die Substanz hauptsächlich hepatisch und teilweise renal eliminiert wird. Die *Steady-State*-Konzentration wird bei täglicher Einnahme nach 1-2 Wochen erreicht. (46,47)

3.1.5.3 Sertralin

Dem Wirkstoff Sertralin wird weder eine cholinerge, histaminerge, adrenerge noch sedierende Wirkung zugeschrieben. Bei einer täglichen Dosis zwischen 50 und 200mg über 14 Tage wird der maximale Plasmaspiegel 4.5 bis 8.4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst, wobei die Plasmaproteinbindung bei ungefähr 98% liegt. Die Substanz unterliegt jedoch einem ausgeprägten hepatischen *First-Pass*-Metabolismus. Der Wirkstoff wird über verschiedene CYP Enzyme metabolisiert. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt rund 26 Stunden, entsprechend kommt es bei täglicher Gabe nach ungefähr einer Woche zur einer *Steady-State*-Konzentration. Für die Anwendung von Sertralin bei Kindern wird eine niedrige Anfangsdosis von 25mg pro Tag empfohlen, wobei nach einer Woche auf 50mg erhöht werden kann. Bei Jugendlichen werden initial 50mg täglich verordnet. Bei unzureichendem Ansprechen kann in Titrationsschritten von 50mg über mehrere Wochen hinweg

bis zu einer maximalen Dosis von 200mg pro Tag gesteigert werden. Angewendet wird der Wirkstoff generell für die Behandlung von Depressionen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Zwangsstörungen, Panikstörungen, Agoraphobie und sozialer Angststörung. (48)

3.1.5.4 Paroxetin

Paroxetin unterscheidet sich von anderen SSRIs vor allem durch seine schwache anticholinerge Potenz. Die Substanz verfügt über keine sedierende Wirkung, wird rasch resorbiert und unterliegt einem hohen *First-Pass*-Metabolismus. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einer einmaligen Gabe zirka 16 Stunden bei Erwachsenen (44), bei Kindern beträgt sie in etwa 21 Stunden. (49) Nach mehrmaliger Verabreichung steigt diese nur minimal auf durchschnittlich 18 Stunden, wobei die Metaboliten biologisch nicht aktiv sind. Der Wirkstoff wird vor allem bei Depressionen, Zwangsstörungen und Panikstörungen therapeutisch eingesetzt. (44)

3.1.5.5 Nebenwirkungen der SSRIs

Unerwünschte Wirkungen von Serotonin-Rückaufnahmehemmern treten dosisabhängig auf. Zwischen den verschiedenen Wirkstoffen gibt es nur geringe Unterschiede. Am Anfang einer kontinuierlichen Therapie kommt es häufig zu Übelkeit und weichem Stuhl, diese Symptome legen sich zumeist mit zunehmender Behandlungsdauer. Gelegentlich kann es zudem zu Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz oder Schlaflosigkeit, vermehrtem Schwitzen, Zittern, einem trockenen Mund, Ängstlichkeit oder Unruhe kommen. Seltene Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Bruxismus, Myoklonie und Parästhesien. Sexuelle Funktionsstörungen, in Form einer Hemmung der Ejakulation oder des Orgasmus, treten bei rund 30% der erwachsenen Personen auf, die eine Therapie mit einem SSRI erhalten. Im Gegensatz zu den anderen Nebenwirkungen kann eine sexuelle Dysfunktion mehrere Wochen bis Monate nach dem Beginn der Behandlung auftreten, da keine Toleranz gegenüber dieser Nebenwirkung entwickelt wird. (43) Im wissenschaftlichen Kontext wird seit längerer Zeit ein erhöhtes Suizidrisiko kontrovers diskutiert. Es wird vermutet,

dass die antriebssteigernde und stimmungsaufhellende Wirkung der Medikamente bei schwer depressiven Patientinnen und Patienten die Bereitschaft steigert, einen Suizid zu vollziehen. Vor allem aktuelle Studien konnten dies jedoch nicht mehr belegen, wenngleich die Datenlage noch nicht ausreicht, um eine klare Beurteilung des Risikos abzugeben. (50)

3.1.5.6 Das Serotonin Absetz-Syndrom

Beim Beenden einer kontinuierlichen Therapie mit einem SSRI kann es zu einem Absetz-Syndrom kommen. Für die Diagnose eines solchen müssen 1 bis 7 Tage nach dem Absetzen des Medikaments, welches zumindest für einen Monat regelmäßig eingenommen wurde, zwei oder mehrere typische Symptome auftreten. Diese müssen klinisch relevante Einschränkungen beziehungsweise einen Leidensdruck bei den Betroffenen hervorrufen und dürfen nicht auf die generelle Konstitution der Person oder andere psychiatrische Erkrankungen rückführbar sein. Zu den Symptomen zählen Schwindel, Benommenheit, Angstzustände, schockähnliche Sensationen, Parästhesien, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Gereiztheit, Diarrhoe, Ganginstabilität, Konzentrationsschwierigkeiten, Übelkeit oder Erbrechen, Zittern und Sehstörungen. (49,51) Das Auftreten solcher Symptome ist abhängig von der kontinuierlichen Behandlungsdauer, der Wirksamkeit sowie der Halbwertszeit des Wirkstoffes. Wird die Substanz schnell eliminiert, so ist die Wahrscheinlichkeit größer entsprechende Entzugserscheinungen zu entwickeln. (43) Die angeführten möglichen Symptome entsprechen denen, die beim Absetzen von SSRIs bei Kindern und Jugendlichen beschrieben werden. (49) Einem Absetzsyndrom kann man durch eine kontinuierliche möglichst langsame Reduktion des Medikaments entgegenwirken. (52) Sollte es dennoch zu Entzugserscheinungen kommen, führt eine Wiederaufnahme der Therapie mit dem gleichen oder einem anderen Serotonin-Rückaufnahmehemmer in der Regel innerhalb von 0.5 bis 3 Tagen zu einem Abklingen der Beschwerden. (49)

3.1.6 Effizienz der einzelnen SSRIs bei der Therapie von Depression

Fluoxetin. In Hinblick auf Fluoxetin zeigte sich in einer Doppelblind-Studie mit Placebokontrolle, bei welcher 219 Personen im Alter von 8 bis 17 Jahren teilnahmen, dass der Wirkstoff bei der Behandlung einer Depression gegenüber dem Placebo überlegen war. Dabei wurde die Effizienz einerseits mittels der *Children's Depression Rating Scale - Revised* (CDRS-R) gemessen. Hierbei war die Veränderung zwischen dem Ausgangswert und jenem zum Endzeitpunkt der Studie entscheidend. Zudem wurde der *Score* der *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) herangezogen. (53) In einer weiteren Studie wurden 96 Personen zwischen 7 und 17 Jahren untersucht und anhand der CGI-I Skala verglichen. Es zeigte sich, dass jene Personen, die 8 Wochen mit Fluoxetin behandelt wurden, zu 56% eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik erfuhren. In der Placebo Gruppe konnte hingegen nur bei 33% dieses Ausmaß an einer positiven Veränderung verzeichnet werden. (54) Ähnliche Ergebnisse zeigte eine weitere Untersuchung, die *Treatment for Adolescents with Depression Study*, hierbei konnte bei der Behandlung von Depressionen im Jugendalter mit Fluoxetin eine Ansprechrate von 61% festgestellt werden, in der Placebogruppe lag diese hingegen nur bei 35%. (55)

Sertralin. In einer Untersuchung zur Effizienz von Sertralin bei der Behandlung von Depression mit 376 Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurde für die Erreichung eines Therapieerfolgs ein 40%iger Rückgang hinsichtlich CDRS-R Gesamt-Scores zwischen Anfang und Endzeitpunkt festgelegt. Nach einem Zeitraum von 10 Wochen konnte festgestellt werden, dass bei 69% der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen unter der regelmäßigen Einnahme von Sertralin ein Therapieerfolg verzeichnet werden konnte. Im Vergleich dazu lag der entsprechende Prozentsatz in der Placebogruppe bei 59%. Dies entspricht einen geringen, jedoch signifikanten Effekt. (56)

Escitalopram. In einer Doppelblindstudie zur Erhebung der Effektivität von Escitalopram wurden 264 Kinder und Jugendliche mit einer Depression im Alter zwischen 6 und 17 Jahren untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit dem Wirkstoff und einem Placebo über einen Zeitraum von 8 Wochen. In einer post-hoc Analyse, bei jener lediglich

die 12 bis 17-jährigen Jugendlichen miteinbezogen wurden, zeigte sich jedoch unter der Therapie mit Escitalopram eine signifikante Verbesserung der CDRS-R Scores verglichen mit der Placebogruppe. (57) Bei einer weiteren Untersuchung nahmen 312 depressive Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren teil. Hierbei zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung der CDRS-R Scores unter einer Behandlung mit Escitalopram verglichen mit einem Placebo. Weitere Analysen ergaben, dass schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei der Therapie mit dem Medikament in etwa doppelt so oft auftraten wie in der Kontrollgruppe (2.6% vs. 1.3%). In Bezug auf Suizidalität gab es hingegen keine Unterschiede. (58)

Citalopram. Eine Studie mit 174 depressiven Patientinnen und Patienten im Alter von 7 bis 17 ergab, dass unter einer 8-wöchigen Behandlung mit Citalopram (20-40mg täglich) die Scores der CDRS-R signifikant niedriger wurden verglichen mit der Placebo-Kontrollgruppe. In der Wirkstoffgruppe erreichten 36% einen Score unter 29, in der Kontrollgruppe waren es lediglich 24%. Zudem konnte beim Absetzen kein Unterschied hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen zwischen den Gruppen verzeichnet werden. (59) Eine weitere Untersuchung zur Wirkung von Citalopram bei Depression verglichen mit einem Placebo wurde im Doppelblind-Design mit 244 Jugendlichen im Alter von 13 bis 18 Jahren durchgeführt. Hierbei wurde der Rückgang der Symptomatik anhand der Veränderungen nach einer 12-wöchigen Behandlung hinsichtlich der Scores aus dem *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-aged children - Present episode Version* (K-SADS-P) und der *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MARDS) gemessen. Die Auswertung der Daten ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich beider Messinstrumente. Post-hoc Analysen zeigten, dass mehr als zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten während des Untersuchungszeitraumes ebenso in psychotherapeutischer Behandlung waren. Bei einer Auswertung, in welcher nur jene Personen ohne Psychotherapie miteinbezogen wurden, konnte in der Wirkstoffgruppe eine höhere Rücklaufquote hinsichtlich der Ergebnisse beider Testverfahren (52% vs. 41%; 25% vs. 22%) sowie eine höhere Remissionsquote (45% vs. 19%), gemessen mit der MARDS, festgestellt werden. Hinsichtlich milder

bis moderater Nebenwirkungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. (60)

Paroxetin. In einer Studie mit 275 depressiven Patientinnen und Patienten zwischen 7 und 14 Jahren zeigte sich nach einer Behandlung über 8 Wochen, dass Paroxetin signifikant effektiver war als ein Placebo. Dieses Ergebnis konnten die Autoren mithilfe des K-SADS-L, dem CGI sowie der *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) hervorbringen. (61) Es zeigte sich jedoch in zwei rezenten ähnlich gestalteten Studien mit 206 7-17-Jährigen beziehungsweise 286 Patientinnen und Patienten im Alter von 13-18 Jahren keine Überlegenheit von Paroxetin gegenüber einem Placebo. (62,63)

3.1.7 Forschungsstand zu alternativen Wirkstoffen

Die Anzahl an Studien, welche die Effektivität von alternativen Pharmaka hinsichtlich der Behandlung von Depression im Kindes- und Jugendalter untersuchten, ist sehr begrenzt. Dennoch sollen in diesem Abschnitt die wichtigsten Erkenntnisse zusammengefasst werden.

Venlafaxin. Dieser Wirkstoff gehört zu den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehemmern (SSNRIs) und wird bei Erwachsenen neben der Behandlung von Sozialphobien, generalisierten Angststörungen und sozialen Angststörungen zur Therapie von Depressionen eingesetzt. In niedrigen Dosen entspricht das Nebenwirkungsprofil von SSNRIs jenem der SSRIs, wird jedoch eine hohe Dosis eingenommen, so kann es vor allem zu Blutdruckerhöhungen, Zittern, Tachykardien und Diaphoresis kommen. Die Dosis-Wirkungs-Kurve ist im Gegensatz zu SSRIs nicht flach, sondern steigend. Dies stellt einen wesentlichen Vorteil dar, da diesen Substanzen aus diesem Grunde eine bessere Effektivität in höheren Dosen zugeschrieben wird, verglichen mit SSRIs. (43) In einer Untersuchung mit 334 depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren zeigte sich nach 8 Wochen insgesamt kein signifikanter Vorteil einer Therapie mit Venlafaxin gegenüber einem Placebo gemessen mithilfe der CDRS-R. In einer post-hoc Analyse zeigte sich jedoch ein signifikant positiver Effekt des Wirkstoffes bei den Jugendlichen (12-17 Jahre), jedoch nicht bei den Kindern (7-11 Jahre). (64)

Duloxetin. Dieses Arzneimittel zählt ebenso zu den SSNRI. Bei Erwachsenen wird es neben Depressionen auch zur Behandlung von diabetischen peripheren neuropathischen Schmerzen, Fibromyalgie und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen eingesetzt. Ebenso wird es bei Kindern über 7 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Therapie von generalisierten Angststörungen angewendet. Zwei Studien, welche die Effektivität von Duloxetin bei der Behandlung von Depression bei Kindern und Jugendlichen über einen Zeitraum von 10 Wochen untersuchten, ergaben jeweils, dass eine Therapie mit dem Wirkstoff die CDRS-R Scores der Patientinnen und Patienten nicht signifikant stärker verbessern konnte als ein Placebo. In einer der beiden Untersuchungen zeigte sich zudem ein deutlich erhöhtes therapiebedürftiges suizidales Verhalten unter den Minderjährigen, welche 36 Wochen mit Duloxetin behandelt wurden. (65,66)

3.2 Konservative Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter

3.2.1 Psychotherapeutische Verfahren

Hinsichtlich der Behandlung von Depression stellt die Psychotherapie ein essenzielles Instrument dar. Sie gilt vor allem bei der Therapie von leichten bis mittelgradigen Depressionen bei Kindern und Jugendlichen als erstes Mittel der Wahl. (9) Auch bei etwaig bestehenden Kontraindikationen der betroffenen Person hinsichtlich einer regelmäßigen Einnahme von Antidepressiva, stellt sie in der Regel die erste Alternative dar. Der Erfolg einer psychotherapeutischen Gesprächstherapie ist jedoch meist erst nach 12 Wochen zu verzeichnen, was einen gewissen Nachteil birgt. Es gibt andererseits aber auch Hinweise für eine höhere Compliance sowie einer niedrigeren Rückfallquote als bei medikamentösen Behandlungen. (67) Grundsätzlich sollten einige generelle Kernziele, unabhängig von der Wahl des psychotherapeutischen Verfahrens, bei der Depressionstherapie verfolgt werden. Einerseits steht ein Abbau von belastenden Faktoren sowie ein Aufbau von positiven Aktivitäten im Fokus. Des Weiteren sollten eine Strukturierung des Alltags sowie eine Förderung und Bewusstmachung vorhandener Ressourcen angestrebt werden. Auch das Training

sozialer Kompetenzen und das Erlernen von neuen Problemlösungsstrategien soll im Laufe der Therapie erfolgen. Letztlich stellen die Modifikation von negativen Perzeptions- und Interpretationsmustern und die Steigerung von Selbstwert und Selbstsicherheit der Patientinnen und Patienten zwei weitere wesentliche Punkte dabei dar. (8) Das Ergebnis der Behandlung hängt neben der gewählten psychotherapeutischen Methode auch von Merkmalen der Patientinnen und Patienten sowie der Therapeutinnen und Therapeuten oder externen Faktoren, wie soziokulturellen Kontextfaktoren, ab. Der wesentlichste Aspekt für den Erfolg einer Psychotherapie ist jedoch die therapeutische Beziehung. Sie ist entscheidend für die Motivation der Patientin beziehungsweise des Patienten, sich zeitlich und situativ ausreichend einzulassen. Eine sinnvolle Auseinandersetzung mit den persönlichen Problemen und Schwierigkeiten kann nur bei einer guten Beziehung zur Therapeutin beziehungsweise zum Therapeuten, welche die sichere Basis für das gemeinsame Arbeiten bietet, erfolgen. Sie stellt eine notwendige Voraussetzung dar, damit verschiedene Techniken überhaupt erst wirken können, jedoch ist ein erfolgreiches Arbeiten nicht durch sie allein gesichert. Grundsätzlich gilt es für die Therapeutin oder den Therapeuten eine wertschätzende, empathische Haltung aufzuweisen sowie sich authentisch und akzeptierend zu zeigen, ohne zu viel Wärme und Nähe zu vermitteln, da dies in manchen Personen Ängste auslösen kann. (67)

3.2.2 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Die Verhaltenstherapie wurde in den späten 1950er Jahren als eigenständiges psychotherapeutisches Verfahren entwickelt. Sie stützt sich auf empirische Untersuchungen, die sich der Erforschung von Lernprozessen und beobachtbaren, „normalen“ Verhalten widmeten. Beispiele für Modelle zur Erklärung menschlichen Verhaltens sind die klassische und operante Konditionierung. Verhaltenstherapeutische Techniken, wie beispielsweise Token Programme und Expositions- beziehungsweise Reizkonfrontationsverfahren, wurden angelehnt an jene Konzepte entwickelt. In den 1960er Jahren kam es zu einer Wende dieses Verfahrens, da seit diesem Zeitraum zusätzlich nicht unmittelbar beobachtbare innerpsychische Prozesse im Individuum miteinbezogen

wurden. Dazu gehörten sozialpsychologische Lerntheorien, wie zum Beispiel das „Lernen am Modell“, Informationsverarbeitungstheorien sowie kognitive Modelle zur Erklärung von Verhalten. Letztere sehen Verhalten als Konsequenz von fortbestehenden Wahrnehmungen, Denkmustern oder Vorstellungen. Die Analyse dieser automatischen Denkprozesse, die Reattribution sowie Selbstinstruktionen stellen die Mittel zur Veränderung der dysfunktionalen Denk- und Wahrnehmungsstile dar. Das Verhalten wird klassischerweise anhand des sogenannten SORKC-Modells analysiert. Zentrale Annahme von diesem ist, dass pathologisches Verhalten (Reaktion: R) sich aus dem Einwirken vorausgehender Reize (Stimuli: S) als auch bestimmter biologischer Bedingungen (Organismus: O) in Abhängigkeit der resultierenden Konsequenzen (Konsequenz: C) entwickelt. Überdies ist die Kontingenz (K) der folgenden Konsequenzen bedeutend für die Ausbildung und Aufrechterhaltung des bestimmten Verhaltens. Neuere Richtungen beziehen zusätzlich zu den genannten Annahmen auch Konzepte wie Achtsamkeit und Akzeptanz in ihre Arbeit mit ein. Aus den verschiedenen Annahmen hat sich eine Vielzahl an verhaltenstherapeutischen Techniken entwickelt. Die wichtigsten Methoden sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

Respondente Methoden. Auf Basis der klassischen Konditionierung soll beispielsweise bei Substanzabhängigkeit versucht werden, Situationen zu ändern beziehungsweise zu vermeiden, welche üblicherweise automatisiert, also klassisch konditioniert, ein Substanzverlangen und Konsumverhalten ausgelöst haben. Stellen Probleme in der Arbeit den zentralen Fokus dar, so soll versucht werden, eine Situation zu schaffen, mit der ein angenehmes und effizientes Arbeiten von der Patientin oder dem Patienten verbunden wird.

Operante Methoden. Wie bereits zuvor erwähnt, basieren jene Techniken auf der Annahme, dass Verhalten vor allem in Abhängigkeit der resultierenden Konsequenzen und der Auftrittswahrscheinlichkeit jener auftritt. Anhand dieser Faktoren wird auch die Schnelligkeit des Erlernens sowie die Kontinuität von Verhalten beeinflusst. Bei intermittierender positiver „Verstärkung“ wird langsamer, jedoch löschungsresistenter gelernt. Beständige positive Verstärkung führt zu schnelleren, aber auch instabileren Verhaltensweisen. Negative Verstärkung ist vor allem für das Lernen von Vermeidungsverhalten von Relevanz. Dabei wird

aufgrund von erwarteten unangenehmen Konsequenzen ein bestimmtes Verhalten unterlassen. Beim Abbau von unerwünschtem Verhalten wird beispielsweise direkte oder indirekte Bestrafung sowie die Verhinderung der Umsetzung von Vermeidungsverhalten eingesetzt, damit die Patientin oder der Patient die Erfahrung machen kann, dass erwartete negative Konsequenzen ausbleiben.

Modelllernen. Diese Technik ist insbesondere beim Modifizieren von komplexeren Reaktions- und Verhaltensweisen hilfreich. Dabei sollen die Betroffenen Verhaltensweisen und Konsequenzen von anderen Personen (Modellen) beobachten und bei positiver Bewertung das eigene Tun danach gestalten. Diese Methode eignet sich vor allem in Gruppentherapien, da nicht nur Therapeutinnen und Therapeuten, sondern auch andere Mitpatientinnen und Mitpatienten, als Modell fungieren können.

Expositionsverfahren in-sensu und in-vivo. Diese Technik kommt vorwiegend bei Ängsten zum Einsatz. Die Person wird dabei mit den symptomauslösenden Reizen konfrontiert. Dies kann in-sensu, also in der Vorstellung, und in-vivo, also in der Realität, stattfinden. Dabei kann die Konfrontation entweder in voller Intensität oder graduiert erfolgen. Ziel ist es, solange die Situation auszuhalten, bis ein Rückgang der Angst eintritt. Dabei soll die Erfahrung gemacht werden, dass gefürchtete negative Konsequenzen nicht eintreffen. Die graduierte Form der Reizkonfrontation ist beispielsweise die systematische Desensibilisierung. Hierbei wird die Patientin oder der Patient im entspannten Zustand sukzessive an den aversiven Reiz herangeführt. Am Beginn wird die Person meist in der Vorstellung mit ihren Ängsten konfrontiert, damit später mit immer stärkeren Reizen in-vivo gearbeitet werden kann.

Kognitive Therapie nach Beck. Zentrale Annahme von kognitiven Theorien ist es, dass Personen nicht durch spezifische Objekte oder Situationen beunruhigt werden, sondern dies erst durch die individuelle Wahrnehmung und Bewertung dieser erfolgt. Psychische Erkrankungen stellen demnach einen Ausdruck von verzerrten Schlussfolgerungen und Gedanken dar. Eine Depression kann dieser Theorie zufolge anhand von drei Annahmen erklärt werden. Zum ersten hätten Depressive eine negative Anschauung der Welt, der eigenen Person als auch der Zukunft. Des Weiteren würden sie erworbene dysfunktionale kognitive Schemata, also stabile automatische Denkmuster, aufweisen. Letztlich

würden sich jene Eigenschaften aufgrund von Denkfehlern, wie zum Beispiel Übergeneralisierung oder dichotomem Denken, manifestieren. In der Theorie wird angenommen, dass jene problematischen Denkweisen zumeist früh erlernt werden, es jedoch erst beim Auftreten von belastenden Lebensereignissen zu einer Entwicklung von depressiven Störungen kommt. Dementsprechend wird in der therapeutischen Arbeit versucht durch kognitive Umstrukturierung solche fehlerhaften Denkmuster infrage zu stellen und sie durch alternative realitätsnähere Annahmen zu ersetzen.

Selbstverbalisation. Bei dieser Methode werden mit der Patientin oder dem Patienten konstruktive innere Monologe eingeübt, die in problematischen Situationen abgerufen werden sollten. Es wird angenommen, dass solche positiven Selbstverbalisationen eine günstige verhaltenssteuernde Wirkung haben. Im Gegensatz dazu würden unangemessene innere Monologe zu einer Nichtbewältigung von belastenden Situationen beziehungsweise unangenehmen Gefühlen führen.

Aufbau von Kompetenzen. Defizite von vielen Patientinnen und Patienten liegen häufig im sozialen Bereich. Hierbei werden vor allem Fertigkeiten, wie berechnete Forderungen zu stellen und durchzusetzen oder sich und anderen Fehler einzugestehen sowie sich zu entschuldigen, eingeübt. Des Weiteren werden die Aufnahme, die Fortführung sowie die Beendigung von Kontakten trainiert. In Beziehungen wird vor allem geübt, Bedürfnisse und Gefühle zu äußern, aber auch Kompromisse zu finden und mit Kritik umgehen zu können. Beim Problemlösungstraining wird geübt, anhand von mehreren Schritten schwierige Situationen zu bewältigen. Dabei gilt es unter anderem zu analysieren, Lösungsmöglichkeiten zu finden, diese zu evaluieren und die geeignetste umzusetzen. Letztlich fällt unter die Techniken zum Aufbau von Kompetenzen auch die Selbstmanagement-Therapie. Hierbei wird einerseits versucht verschiedene Fähigkeiten zu vermitteln, beispielsweise Kommunikation oder Konfliktlösung. Andererseits steht auch der Abbau von Hindernissen, wie perfektionistische Überzeugungen oder soziale Ängste, bei der Umsetzung jener Fähigkeiten im Vordergrund. Die Therapeutin oder der Therapeut fungiert in diesem Setting nicht als Experte, sondern vielmehr als Katalysator für

Veränderungen und geht dabei auf die individuellen Anliegen und Ressourcen der Patientin oder des Patienten ein. (67)

3.2.3 Interpersonelle Psychotherapie (IPT)

Die therapeutische Arbeit umfasst mehrere Strategien, um der Patientin beziehungsweise dem Patienten zu helfen, im persönlichen Kontext mit der Depression umzugehen. Dazu zählen die Edukation über das Krankheitsbild, die Erläuterung von Gefühlen und Erwartungen, die Klarstellung von Rollen in der Familie, in der Peer-Gruppe und der Gesellschaft sowie die Förderung von sozialen Kompetenzen. Verschiedene Techniken, wie beispielsweise Rollenspiele, Kommunikationsanalysen oder interpersonelles Problemlösen, können dafür zum Einsatz kommen. Zentrales Kennmerkmal der Therapie ist es, dass mit ihr vor allem aktuelle, nicht vergangene, interpersonelle Beziehungen bearbeitet werden sollen. Der Fokus liegt dabei auf den sozialen Kontexten der Einzelperson kurz vor und nach dem Beginn ihrer depressiven Episode. Frühere familiäre Verhältnisse, vorhergehende relevante Partnerschaften und Freundschaften sowie vorausgegangene depressive Episoden können jedoch zum Verständnis des gesamten Musters an interpersonellen Beziehungen beurteilt werden. Das Augenmerk der Therapeutin oder des Therapeuten liegt also nicht auf verzerrten Ansichten und Kognitionen, sondern vielmehr auf der Änderung von Beziehungsmustern. In der Regel ist eine Therapie auf eine Dauer von zirka 12 Wochen mit wöchentlichen Sitzungen ausgelegt. Sie erfolgt im Allgemeinen in drei Phasen, die initiale Phase, die mittlere Phase und die Beendigungsphase.

Initiale Phase. Zu Beginn gilt es, die Diagnose der Depression zuzusichern, psychoedukative Arbeit zu leisten, signifikante interpersonelle Beziehungen zu explorieren und die Problembereiche zu identifizieren, die das Rudiment der therapeutischen Behandlung bilden. Es wird angenommen, dass eine Milderung der Symptome eintritt, sobald der betroffenen Person geholfen wird, zu verstehen, dass die vagen und unangenehmen Symptome Teil einer Erkrankung sind, welche mit verschiedensten Methoden behandelbar ist und eine gute Prognose aufweist. Wenn die Identifikation des, mit dem Ausbruch der Depression assoziierten Hauptproblems erfolgt ist, wird mit der Patientin

beziehungsweise dem Patienten explizit vereinbart, an diesem Problembereich zu arbeiten. Es handelt sich dabei beispielsweise um Trauerreaktionen zwischen Lebensabschnitten, Stressbewältigung assoziiert mit Veränderungen der Familienstruktur oder Kommunikationsproblemen.

Mittlere Phase. Während dieser Phase fokussiert sich die Therapeutin oder der Therapeut auf die Identifikation von spezifischen Strategien, die der Person helfen könnten, interpersonelle Schwierigkeiten innerhalb der Problembereiche, besser zu bewältigen. Jugendlichen werden dabei beispielsweise oft Kommunikations-*Skills* beigebracht, damit es ihnen möglich wird ihre Gefühle, in Hinblick auf Konflikte oder Enttäuschungen in Beziehungen beziehungsweise in Lebensumständen, äußern zu können. Ein häufiges Anliegen könnte zum Beispiel ein abwesendes oder inkonsistentes Elternteil sein.

Beendigungsphase. Am Ende der Behandlung soll vor allem klargestellt werden, welche Warnsymptome eine zukünftige depressive Episode ankündigen könnten. Zudem stellt die Identifikation von erfolgreichen Strategien, die in der mittleren Phase genutzt wurden, ein weiteres zentrales Ziel dar. Letztlich gilt es, die Generalisierbarkeit der erlernten *Skills* für zukünftige Situationen zu fördern, die Beherrschung von neuen interpersonalen Fähigkeiten hervorzuheben sowie einen möglichen weiteren Behandlungsbedarf zu diskutieren. (68)

3.2.3.1 Interpersonelle Psychotherapie mit Kindern und Jugendlichen

Grundsätzlich unterscheidet sich die Behandlung mit Minderjährigen hinsichtlich der Grundziele nicht von jener mit Erwachsenen, es gibt jedoch ein paar Anpassungen, die ein ideales therapeutisches Arbeiten bewerkstelligen sollten. Zentrale Bereiche, die während der Therapie mit Kindern und Jugendlichen insbesondere diskutiert werden sollten, sind Rollenwechsel, beispielsweise durch einen Schulwechsel, den Pubertätseintritt, den Beginn von sexueller Aktivität oder der Krankheit eines Elternteils. Empirisch stehen solche Wechsel in Verbindung mit dem Beginn von depressiven Symptomen aufgrund der interpersonellen Veränderungen und Schwierigkeiten, die mit ihnen assoziiert sind. Zudem werden in der Regel auch die Eltern in die Therapie miteinbezogen, dies hat sich für viele Patientinnen und Patienten als wesentlich für ihr Wohlbefinden sowie den Erfolg

der Behandlung herausgestellt. Dabei kann die Einbindung der Eltern oder des Elternteils stark variieren. Allgemein wird jedoch empfohlen, dass zumindest in der initialen Phase eine Teilnahme an der Therapiesitzung erfolgen sollte, damit jene über die Erkrankung sowie die Behandlung aufgeklärt werden können. Des Weiteren werden unter den Zielen der therapeutischen Arbeit auch entwicklungsbedingte Herausforderungen thematisiert, wie Individuation, die Schaffung von Autonomie, die Entwicklung von interpersonellen Beziehungen mit gegengeschlechtlichen Personen und potenziellen romantischen Partnerinnen und Partnern, der Umgang mit Erfahrungen von Tod beziehungsweise Verlust und sozialem Druck von Gleichaltrigen. Zudem wird vor allem darauf geachtet, Techniken zu verwenden, die den Patientinnen und Patienten jungen Alters zugänglicher sind. Beispielsweise werden Ratingskalen verwendet, um die aktuelle Stimmung einzuschätzen, da jene Angaben konkret fassbar und vergleichbar sind, womit die Entwicklung und Fortschritte der Therapie besser verfolgt werden können. Auch das Arbeiten an der Fähigkeit zur Perspektiveneinnahme ist von großer Relevanz bei Jugendlichen, da es der oft stark ausgeprägten dichotomen Denkweise hinsichtlich Problemlösungen entgegenwirkt. Insbesondere bei einem gespannten Eltern-Kind-Verhältnis sollten die Verhandlungs- und Kompromissfähigkeit geschult werden. (68)

3.2.4 Systemische Familientherapie

Grundsätzlich wird nach der systemischen Sichtweise das individuelle Verhalten einer Person immerzu in einem situativen Kontext betrachtet. In der psychotherapeutischen Praxis werden dementsprechend psychische Störungen, auch Behandlungsphänomene wie Widerstand, Behandlungsmotivation und Therapieabbruch, nicht allein der Patientin oder dem Patienten zugeschrieben, sondern als interaktionelle Gemeinschaftsleistungen gesehen, die durch das System der betroffenen Person entstehen. Dazu können beispielsweise die Familie, die Patientin beziehungsweise der Patient und die behandelnde Person zählen, aber auch abstraktere Komponenten wie beispielsweise das Sozialversicherungssystem. Für die therapeutische Arbeit sind gewisse Anschauungen und Techniken typisch. Die Mehrgenerationenperspektive stellt

beispielsweise ein wichtiges theoretisches und praktisches Hilfsmittel dar. Hierbei geht es darum, klinische Probleme vor allem unter dem Aspekt ungelöster familiärer Vermächnisse zu betrachten, die sogar über mehrere Generationen hinweg weitergegeben werden können. Auch die experimentelle Perspektive ist von Bedeutung, hierbei wird versucht, zwischen nahestehenden Personen den Fokus auf einen blockierten Austausch von Gefühlen, die Nähe-Distanz Regulation sowie den Selbstwert zu richten. Die strukturell-kybernetische Perspektive betrachtet Familien als Systeme, die regelgesteuert sind. Ebenso ist ihre Struktur objektiv ausreichend diagnostizierbar und ihr System kann durch bestimmte therapeutische Interventionen gezielt beeinflusst werden. Die Betrachtung der Erzählungen, anhand jener die Identität von sozialen Systemen geschaffen wird, wird als narrative Perspektive bezeichnet. Zuletzt ist die Perspektive der Selbstorganisation ebenso wesentlich beim systemischen Arbeiten. Hierbei wird einerseits versucht, eine wertschätzende Neutralität zu erzeugen, die Respekt vermittelt. Andererseits gilt es, gegenüber den Problemlösungsansätzen, eine hinterfragende Haltung einzunehmen (69). Ziel ist es, eine tragfähige, vertrauensvolle Beziehung zwischen den einzelnen Familienmitgliedern zu etablieren. Dabei sollte auch die erzieherische Handlungsfähigkeit der Eltern oder Sorgeberechtigten gestärkt werden, da dies eine essenzielle Voraussetzung für die psychische Stabilisierung des Kindes darstellt. Familiäre Interventionen sind bei depressiven Kindern umso wichtiger, je jünger diese sind. (8)

3.2.5 Psychodynamische Therapieverfahren

Ziele psychodynamischer Therapien sind insbesondere, eine verbesserte Einsicht in die eigene Persönlichkeits- und Gefühlsstruktur zu erlangen und gegebenenfalls unerwünschte Züge zu ändern. Es soll jedoch auch die Fähigkeit geschult werden, Dinge zu akzeptieren, die nicht verändert werden können. Des Weiteren steht im Fokus, zu einer besseren Anpassungsfähigkeit an Lebensumstände als auch zu einer Erleichterung der psychischen belastenden Symptomatik zu gelangen sowie gesunde zwischenmenschliche Beziehungen führen zu können. Letztlich sollte

eine gesteigerte Empfindung von Sinn und Aufgabe sowie in weiterer Folge eine Unabhängigkeit von der Therapeutin oder dem Therapeuten geschaffen werden.

Die Haltung der behandelnden Person ist dabei essenziell für ein effizientes Arbeiten. Einerseits ist es wichtig, dass die menschliche Komplexität anerkannt und respektiert wird. Zudem wird davon ausgegangen, dass Personen nur selten sich gegenüber transparent sind und, dass das Wohlergehen und Glück von eigenen Konflikten und Defiziten behindert werden. Die einzigartige Beziehung zwischen der Therapeutin oder dem Therapeuten und der behandelten Person kann einerseits informativ als auch kurativ sein. Es sollte jedoch die Haltung eingenommen werden, dass generell der Mensch das Recht hat, sein Leben zu bestreiten, wie es ihm am besten erscheint ohne dabei Belehrungen ertragen zu müssen. Ein Wissen über häufige menschliche Schwächen ist dennoch von Vorteil für die Therapeutin oder den Therapeuten, wobei besonders Psychopathologien immer im Entwicklungskontext betrachtet werden sollten. Dabei ist es die Aufgabe der behandelnden Person, aufmerksam und hinterfragend darauf zu achten, was geäußert wird, jedoch nur sehr geduldig und vorsichtig zu intervenieren. (70)

Besonders bei Kindern und Jugendlichen sollte das psychodynamische therapeutische Arbeiten über den exklusiven individuellen Fokus hinausreichen und eher integrativ und interaktiv gestaltet werden. Dazu sollten vor allem 4 verschiedene Bereiche betrachtet werden. Einerseits das innerpsychische Geschehen des Kindes beziehungsweise der oder des Jugendlichen als auch jenes der Eltern. Dabei soll insbesondere die Bedeutung hinter dem jeweiligen Verhalten erforscht werden. Auch die interpersonale Ebene zwischen den Eltern und dem Kind sollte genau betrachtet werden. Das System der Familie sowie die Rolle des Kindes und inwiefern es mit seinem Verhalten das ganze familiäre Konstrukt widerspiegelt, ist ebenso ein wichtiger Bereich für die Psychotherapie. Letztlich sollte das Umfeld der Patientin beziehungsweise des Patienten genau untersucht werden. Hierbei sollte vor allem beachtet werden, welche Einflüsse einzelne Bestandteile der Lebensumstände, wie die Schule oder Kinderbetreuung, aber auch allgemeinere soziale und kulturelle Faktoren, auf das Kind ausüben. Das elementare Ziel der Sinnstiftung sollte dementsprechend nicht alleine und auf Kosten der genannten Bereiche verfolgt werden. Der integrativen therapeutischen Perspektive wohnt inne, dass jedes Verhalten eine Bedeutung trägt und eine Form

der Kommunikation darstellt. Junge Patientinnen und Patienten müssen entsprechend ihres Alters und Entwicklungsstandes hin betrachtet werden. Es gilt zudem vor allem auch die schnell alternierenden sozialen Umstände zu thematisieren. Hierbei sollte besonders der frühe Zugang zu technologischen Medien berücksichtigt werden, der einerseits schon sehr jungen Kindern jegliche Art von Information bieten aber andererseits auch die Privatsphäre als auch den Selbstwert gefährden kann.

Um dies umsetzen zu können, wird die Therapie in der Regel mit einem ersten Elterngespräch begonnen, wobei zumeist die Mutter des Kindes die erste Bezugsperson darstellt. Sind die Eltern nicht mehr in einer Partnerschaft, so sollte dennoch der Einbezug von beiden biologischen Elternteilen angestrebt werden. Das Hinzuziehen der Stiefmutter oder des Stiefvaters sollte mit Vorsicht abgewogen werden und nur erfolgen, sofern das Kind davon profitieren kann. Die Bereitstellung eines sicheren Ortes mit einer ebenso beständigen Vertrauensbasis ist essenziell, damit das Kind möglichst uneingeschränkt sprechen kann, ohne zum Beispiel dabei Einfluss auf die Trennungssituation der Eltern auszuüben. Vom ersten Kontakt hinweg sollte ein partnerschaftliches Verhältnis mit der Familie aufgebaut werden, wobei vor allem die Erläuterung der familiären Situation im Fokus steht. Dabei wird zu Beginn die Geschichte des Kindes durch die Eltern in einer ersten Sitzung erfragt. Danach werden auch die Erinnerungen der jungen Patientin beziehungsweise des jungen Patienten erfasst, wobei unter anderem frühe Meilensteine als auch Probleme in der Entwicklung erhoben werden sollten. Bei der Erfragung der Geschichte wird insbesondere auch auf die interaktive Beteiligung der Gesprächsteilnehmerinnen und -teilnehmer geachtet. Grundsätzlich sollte vermittelt werden, dass psychische Symptome vielmehr als Gelegenheit gesehen werden sollten und nicht als Bedrohung. Es gilt, das große Ganze, welchem sie zugrunde liegen, zu erforschen. Nichtsdestotrotz ist es notwendig im Hinterkopf zu behalten, dass manche Symptome auch durch Autismus, Entwicklungsstörungen oder kognitive Defizite entstehen können, bei welchen es eine Vermittlung an eine Spezialistin oder einen Spezialisten bedarf. Bei der psychodynamischen Kurzzeittherapie wird in der Regel nach den ersten beiden Sitzungen ein zeitlicher Rahmen gesetzt und ein Therapieplan entworfen, der die Zustimmung von allen Beteiligten benötigt. (71)

3.2.6 Effizienz der einzelnen psychotherapeutischen Verfahren bei der Therapie von Depression im Kindes- und Jugendalter

Kognitive Verhaltenstherapie. Für Kinder im Alter unter 13 Jahren gibt es generell kaum empirische Daten zur Wirkung von Psychotherapie bei der Behandlung von Depressionen. Unter den wenigen Studien widmeten sich verhältnismäßig die meisten der Untersuchung der Effizienz der kognitiven Verhaltenstherapie. Im Rahmen einer Meta-Analyse von fünf verschiedenen Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer kognitiven Verhaltenstherapie und einer ausbleibenden Behandlung bei depressiven Kindern verzeichnet werden. (72) Eine rezentere Meta-Analyse ergab hingegen, dass die kognitive Verhaltenstherapie sich gegenüber den verschiedenen Kontrollgruppen signifikant effizienter zur Behandlung von Depression bei Kindern eignete. Weitere Analysen zeigten überdies, dass dieser Effekt vor allem im Vergleich mit einer ausbleibenden Behandlung auftrat, beim Vergleich mit einem Placebo oder einem Wartelistenplatz wies die Therapie weniger robuste Effekte auf. (10) Auch bei Jugendlichen wurde die Effizienz dieser psychotherapeutischen Methode bisher am meisten untersucht. Frühe Untersuchungen deuteten auf einen relativ starken positiven Effekt der kognitiven Verhaltenstherapie hin. Rezentere Studien hingegen, welche methodologisch robuster und besser kontrolliert wurden, weisen hingegen eher auf moderate Einflussgrößen hin. (73) Insgesamt gilt die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung von depressiven Störungen bei Minderjährigen generell als effektiv. Eine umfassende Meta-Analyse ergab, dass das Risiko an einer Depression zu leiden unter den Behandelten mit subklinischen Symptomen beim Follow-up nach 17 bis 39 Wochen um rund 63% reduziert wurde. Zudem ergaben weitere Analysen, dass bei depressiven Kindern und Jugendlichen nach einer verhaltenstherapeutischen Behandlung die Chance einer Remission um 45% und die einer Genesung um 36% gesteigert werden konnte. Trotz dieser positiven Ergebnisse stellte sich jedoch heraus, dass die Symptome nur in einem geringen Ausmaß durch die Intervention reduziert werden konnten. Nichtsdestotrotz ergibt sich für die Autoren eine Relevanz dieser Behandlungsmöglichkeit auf längere Sicht, da ein Wiederauftreten der

depressiven Störung bei Kindern und Jugendlichen sehr häufig vorkommt und durch diese Therapie deutlich verringert werden kann. (74)

Interpersonelle Psychotherapie. Für Jugendliche konnte im Rahmen einer Studie mit 63 depressiven Patientinnen und Patienten eine signifikant deutlichere Reduktion der Symptome bei einer 16-wöchigen Intervention mit interpersoneller Psychotherapie verzeichnet werden im Vergleich zu keiner. In der Therapiegruppe wiesen die Betroffenen signifikant weniger depressive Symptome, eine bessere allgemeine Funktionalität, eine bessere soziale Funktionalität sowie einen deutlicher ausgeprägten Rückgang des klinischen Schweregrads der Erkrankung auf. (68) Eine weitere Studie mit 71 depressiven Jugendlichen ergab ebenso eine Überlegenheit der Therapie hinsichtlich der sozialen Anpassungsfähigkeit, dem Selbstwert als auch der Funktionalität verglichen mit der Gruppe, dessen Teilnehmerinnen und Teilnehmer vermeintlich auf einer Warteliste vermerkt wurden. (75) In Bezug auf die Effizienz der Behandlung bei Depression im Kindesalter konnte lediglich eine empirische Vergleichsstudie, bei welcher die sogenannte familienbezogene interpersonelle Psychotherapie untersucht wurde, gefunden werden. Jene Therapiemethode wurde speziell auf Basis der interpersonellen Psychotherapie zur Behandlung von Kindern entwickelt. Unter dieser zeigten die jungen Patientinnen und Patienten, verglichen mit einer unterstützenden nicht-direktiven Behandlung, eine wesentlich größere Remissionsrate von 66% im Gegensatz zu 31%. Zudem konnte auch eine signifikant größere Verminderung der depressiven Symptomatik unter der IPT verzeichnet werden, gemessen anhand der Veränderungen des CDRS-R Scores. (76)

(Systemische) Familientherapie. Unter den familientherapeutischen Ansätzen wurde besonders die *attachment based family therapy* in wissenschaftlichen Studien untersucht, da jene vorwiegend für Jugendliche mit ausgeprägter Depression und Suizidalität entwickelt wurde. Die erste Untersuchung zur Effektivität ergab unter 32 Patientinnen und Patienten, dass 81% der Personen, die eine Therapie für 12 Wochen erhielten, anschließend nicht mehr die Diagnosekriterien einer Depression erfüllten, im Gegensatz zu einer Warteliste-Gruppe, bei der es lediglich 47% waren. (77) Eine weitere Forschungsarbeit ergab eine gleichwertige Effektivität im Vergleich mit einer

psychodynamischen Therapie zur Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen. Nach der Behandlung, welche sich über eine Dauer von 9 Monaten erstreckte und 8 bis 14 90-minütige Sitzungen umfasste, wiesen 75.7% keine klinische Depression mehr auf, 6 Monate nach Beendigung der Therapie waren 81% klinisch gesund. (78) Bei depressiven Kindern im Alter von 7 bis 15 Jahren konnte in einer weiteren Untersuchung mit einer Stichprobe von 67 Personen eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik, der allgemeinen Funktionalität und der sozialen Anpassung nach 15 familientherapeutischen Sitzungen verzeichnet werden. Genauer ließ sich eine klinische Ansprechrate von 77% sowie eine Remissionsrate von 53.7% feststellen. (79)

Psychodynamische Therapie. Eine Langzeitstudie mit 58 Kindern konnte zeigen, dass jene, die eine psychodynamische Therapie über einen Zeitraum von 2 Jahren erhielten, im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe signifikant niedrigere Depressivitäts-Scores aufwiesen. (80) Des Weiteren zeigte eine andere Untersuchung mit 35 Patientinnen und Patienten im Alter von 9 bis 14 Jahren, dass 74.3% nach einer psychodynamischen Psychotherapie mit 16 bis 30 Sitzungen die Diagnosekriterien einer klinischen Depression nicht mehr erfüllten. Zudem zeigte sich nach 6 Monaten, dass bei 100% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Erkrankung nicht mehr diagnostizierbar war. (78) Beim Vergleich der psychodynamischen und kognitiven Verhaltenstherapie sowie einer kurzfristigen psychologischen Intervention zeigte sich unter 465 Kindern und Jugendlichen im Alter 11 bis 17 kein Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden, wobei im Schnitt eine Reduktion der depressiven Symptomatik zwischen 49 und 52% am Ende der Studie, also 52 Wochen nach Vollendung der jeweiligen Intervention, verzeichnet werden konnte. (81)

3.2.7 Neurobiologische Therapieverfahren

3.2.7.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Die EKT wird bereits in vielen Ländern bei therapieresistenten, schweren, affektiven Störungen eingesetzt. In der Regel wird unter einer Kurznarkose und Muskelrelaxation über Oberflächenelektroden elektrischer Strom appliziert, der einen generalisierten Krampfanfall auslöst. (67) Die Patientinnen und Patienten

werden mit Sauerstoff während der Narkose beatmet und erhalten einen Zahnschutz. Das Monitoring erfolgt mithilfe eines Elektrokardiogramms sowie einer Pulsoxymetrie. Die Krampfanfälle werden mit einem gleichzeitig abgeleiteten Elektroenzephalogramm (EEG) objektiviert. Mithilfe von Elektroden werden Kurzpulsströme appliziert, die je nach Lokalisation eine oder beide Hemisphären stimulieren können, wobei zumeist eine unilaterale Platzierung erfolgt. Eine bilaterale Positionierung ist gut abzuwägen, da es hierbei vermehrt zu Gedächtnisstörungen kommt. Sie ist jedoch andererseits besonders robust gegenüber verschiedenen, störenden Einflussfaktoren. (82) In der Regel wird im Vorfeld eine unilaterale Applikation ausprobiert und bei mangelhaftem Ansprechen gegebenenfalls auf eine bilaterale Positionierung umgestellt, da letzterer eine stärkere Wirkung zugeschrieben wird. In den meisten Fällen sind 6 bis 18 EKT-Behandlungen zwei bis drei Mal wöchentlich nötig, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Dabei wird die Beendigung der Therapie zumeist individuell abhängig vom klinischen Verlauf bestimmt. Die Behandlung wird nach der klinischen Wirksamkeit beurteilt und gesteuert. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Anfallsqualität, die anhand folgender Merkmale gemessen wird:

- ihre Mindestdauer sollte über 25 Sekunden liegen
- die iktale Amplitude sollte über 180 Mikrovolt betragen
- die Kohärenz des EEG-Signals beider Hemisphären sollte mindestens bei 90% liegen
- die Herzfrequenz sollte über 120 liegen (67)

Generell erfolgt zu Beginn die Dosisfindung nach der Titrationsmethode. Hierbei wird bei der ersten Behandlung mit niedrigen Ladungen von etwa 25 bis 50 Millicoulomb (mC) begonnen. Sofern keine Krampfaktivität detektierbar ist, erfolgt meist im gleichen Anästhesievorgang eine schrittweise Steigerung um weitere 50 mC, bis die Krampfschwelle erreicht wird. Bei der Durchführung einer unilateralen Behandlung sollte die EKT-Serie in der 2.5 bis 5-fachen Schwellendosis fortgeführt werden. Bei einer bilateralen Therapie reicht eine Ladung knapp oberhalb der Krampfschwelle aus, um einen Therapieeffekt zu erzielen. (83) Obwohl der Wirkmechanismus der Behandlung noch nicht vollständig geklärt ist, steht fest, dass die Wirkung primär aufgrund der ausgelösten Konvulsionen zustande kommt und nicht durch andere Faktoren, die damit verbunden sind. Aus

der Forschung ist des Weiteren hervorgegangen, dass die Anwendung zahlreiche neurochemische Veränderungen hervorruft. (82) Anhand von diversen Ergebnissen aus wissenschaftlichen Untersuchungen haben sich verschiedene Hypothesen zum Wirkmechanismus entwickelt. Einerseits wird vermutet, dass eine depressionsbedingte Veränderung der neuronalen Plastizität durch eine EKT aufgrund der resultierenden verstärkten Ausschüttung von neurotrophen Faktoren, rückgängig gemacht werden kann. Überdies wird angenommen, dass die antidepressive Wirkung durch eine gesteigerte Ausschüttung diverser Hormone zustande kommt, dabei wären besonders Schilddrüsen- und Hormone der HPA-Achse betroffen. Eine weitere Hypothese nimmt eine Veränderung auf Neurotransmitterebene und der Ausschüttung von Neurotransmittern für die antidepressive Wirkung an. Hierbei würden vor allem das serotonerge, das opioiderge und das GABAerge System von Bedeutung sein. Letztlich wird davon ausgegangen, dass auch der Einfluss der EKT auf intrazelluläre *Second-* und *Third-Messenger-Kaskaden* einen bedeutenden Mechanismus darstellt. Am wahrscheinlichsten ist jedoch eine Synergie der genannten Faktoren für die antidepressive Wirkungsweise. (67) Zu den Nebenwirkungen der Behandlung zählen sehr selten kognitive Störungen, wobei direkt nach der Stimulation Störungen der Orientierung, des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit als auch Gedächtnisstörungen vorkommen können. Anterograde Gedächtnisstörungen klingen generell schnell, innerhalb weniger Stunden bis Tage ab, retrograde Amnesien können jedoch über längere Zeit erhalten bleiben. Neurophysiologische Störungen, wie Aphasien oder Apraxien, direkt nach der EKT sind selten und bilden sich stets zurück. Häufiger, etwa bei einem Drittel, treten hingegen Spannungskopfschmerzen auf, Migräneattacken werden jedoch nur sehr selten ausgelöst. Übelkeit und Erbrechen können gelegentlich nach der Behandlung auftreten. (82) Während der Anwendung kann es selten zu Blutdruckregulationsstörungen, Herzrhythmusstörungen und prolongierten Anfällen kommen. (67) Zu den absoluten Kontraindikationen zählen ein kürzlich überstandener Herzinfarkt, schwere kardiopulmonale Funktionseinschränkungen aufgrund der Narkosefähigkeit, ein schwerer arterieller Hypertonus mit einem erhöhten Hirndruck, einem frischen Hirninfarkt oder einer interzerebralen

Raumforderung als auch ein akuter Glaukomanfall. Ein zerebrales Aneurysma und Angiom sind nur relativ kontraindiziert. (82)

3.2.7.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bei der transkraniellen Magnetstimulation wird über eine Dauer von etwa 0.2 bis 0.6 Millisekunden ein starker Magnetimpuls in einer Stärke von mehreren Tesla über eine Spule an der Oberfläche des Schädels appliziert. Am oberflächennahen Kortex wird somit elektrischer Strom induziert, der Aktionspotenziale und eine Depolarisation in den Nervenzellen herbeiführt. Die Magnetfeldstärke sinkt exponentiell mit zunehmender Distanz der Spule, dadurch können tiefer liegende Regionen im Gehirn schwerer stimuliert werden. Auch die Positionierung ist hierbei besonders wichtig, um die richtigen kortikalen Regionen zu lokalisieren. Bei therapeutischen Behandlungen wird die repetitive TMS angewandt, hierbei kommt es zu einer Applikation von Impulsfolgen (*Trains*), bestehend aus mehreren Einzelimpulsen. Hochfrequente Impulse über 5 Hertz, führen über den motorischen Kortex zu einer erhöhten kortikalen Exzitabilität, niederfrequente Impulse unter 5 Hertz verringern sie. Diese Modulation der Erregbarkeit verschiedener Nervenzellen wird auch als entscheidender Faktor für das Zustandekommen eines antidepressiven Effekts angenommen, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt werden konnte. Bei der Behandlung bedarf es keiner Anästhesie, da sie weder schmerzhaft ist noch das Bewusstsein beeinträchtigt. In der Regel werden zur therapeutischen Anwendung tägliche Sitzungen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen vollzogen. Dabei werden über eine Dauer von rund 10 Sekunden 15-20 Trains in einer Frequenz von etwa 10 Hertz appliziert. Die gesamte Behandlung nimmt meist 10 bis 20 Minuten in Anspruch. Absolute Kontraindikationen stellen magnetische Metallteile im Schädel, mit Ausnahme der Mundhöhle, sonstige implantierte metallische Geräte, ein erhöhter intrazerebraler Druck und eine erhöhte Anfallsneigung dar. Generell gilt die TMS als eine sehr gut verträgliche therapeutische Methode, die nur mit wenigen und milden Nebenwirkungen assoziiert ist. Neben leichten Kopfschmerzen und einer Überhitzung der Spule kann es vor allem bei nicht regelrechter Durchführung zu tonisch-klonischen Anfällen kommen. (67) Auch

wenn das Nebenwirkungsprofil recht positiv ausfällt, wird der TMS jedoch verglichen mit der EKT eine geringere antidepressive Potenz zugeschrieben. (84)

3.2.7.3 Lichttherapie

Vor allem bei der saisonal abhängigen Depression stellt die Lichttherapie bereits eine besonders wichtige Behandlungsmethode dar. Doch auch bei nicht saisonal gebundenen depressiven Störungen wird sie mittlerweile immer öfter eingesetzt. Ein therapeutischer Effekt ist ab einer Lichtstärke von 10.000 Lux zu erwarten. Die Anwendung sollte möglichst am Morgen über etwa eine Stunde erfolgen, wobei sich die Betroffenen lediglich in die Nähe der Beleuchtung setzen sollten. Ein direkter Blick in die Lichtquelle ist nicht notwendig, jedoch sollte sichergestellt sein, dass die Retina angestrahlt wird. Als Nebenwirkungen der Therapie können Kopfschmerzen, Übelkeit, Jucken beziehungsweise Stechen in den Augen und Nervosität auftreten. In diesen Fällen sollte versucht werden, die Lichtstärke zu reduzieren. Wird die Behandlung gut vertragen, so kann diese über mehrere Wochen angewandt werden. (67)

3.2.8 Effizienz der einzelnen neurobiologischen Verfahren bei der Therapie von Depression im Kindes- und Jugendalter

EKT. Eine relativ frühe Studie untersuchte den Effekt von einer 4 bis 6-wöchigen Elektrokonvulsionstherapie auf Depressionen bei 10 Jugendlichen. Zur Beurteilung der depressiven Symptomatik wurde die *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) als auch die CGI-I Skala zu mehreren Testzeitpunkten herangezogen, welche äquivalente Ergebnisse zeigten. Insgesamt konnte nach der Therapie ein hoch signifikanter Rückgang der Scores festgestellt werden. Nach der dritten Behandlungswoche hatten 9 der 10 Patienten auf die Therapie angesprochen, dies war zuvor durch eine Reduktion des HDRS Scores um 50% definiert. Am Ende der Studie war bei 6 der Patientinnen und Patienten eine vollständige Remission feststellbar und bei 3 Personen eine partielle. Die einzige Person, die als „*Non-Responder*“ galt, wies lediglich eine Reduktion des HDRS Scores um 40% auf. Bei einer *Follow-up*-Untersuchung nach 12 Monaten wurden

9 Patientinnen und Patienten miteinbezogen, wovon 4 eine medikamentöse antidepressive Monotherapie nach der EKT erhielten. Unter den 9 Personen blieben 6 frei von einer signifikanten affektiven Morbidität. (85) In einer weiteren Untersuchung erhielten 13 Jugendliche im Alter von 15 bis 18 Jahren im Schnitt 14 EKT Sitzungen. Auf Basis des Vergleichs des *Baseline*- und Endwertes des BDI-II konnte bei 10 Personen eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik, zuvor definiert durch eine Reduktion des BDI-II-Werts um 10 Punkte (maximaler Totalwert: 63), ermittelt werden. Davon kam es sogar bei 3 Jugendlichen zu einer vollständigen Remission, definiert durch einen finalen BDI-II-Wert unter 11 Punkten. (86) Die Auswirkungen von längerfristigen regelmäßigen Elektrokonvulsionstherapien auf therapieresistente Depressionen bei 6 Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren wurden in einer weiteren Studie erforscht. Es konnte festgestellt werden, dass 5 von 6 Patientinnen und Patienten eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik nach der Behandlung erlebten, wobei 4 eine vollständige Remission aufwiesen. Unter diesen Personen erhielten zwei Jugendliche eine EKT Behandlung über 6 Monate und vier über einen noch längeren Zeitraum, wobei alle eine medikamentöse Zusatztherapie zur Rückfallprophylaxe erhielten. Die Autoren der Studie konnten zudem zeigen, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer keine Einbußen in der intellektuellen Funktionalität, im Kurzzeitgedächtnis sowie im verbalen Lernen aufwiesen. Es zeigte sich hingegen sogar eine signifikante Verbesserung des Langzeitgedächtnisses. Sie empfehlen auf Basis ihrer Ergebnisse eine längerfristige Behandlung mit einer EKT bei therapieresistenter Depression in Erwägung zu ziehen, um einen Therapieerfolg erzielen zu können. (87)

Transkranielle Magnetstimulation. Trotz des relativ etablierten Stellenwertes der transkraniellen Magnetstimulation bei der Behandlung von Depressionen bei Erwachsenen, ist hinsichtlich dieses Therapieverfahrens im Kindes- und Jugendalter einerseits die Anzahl an Studien und andererseits vor allem auch die der Teilnehmerinnen und Teilnehmer relativ begrenzt. (88) Dementsprechend weisen viele Analysen und Studien in ihrer Conclusio auf die Notwendigkeit einer größeren Datenbasis hin, um endgültige Empfehlungen formulieren zu können. Eine Meta-Analyse von 23 kontrollierten und 5 Fallstudien ergab, dass 18 Untersuchungen eine TMS als effektiv bei der Behandlung von

akuter Depression einstufen und 5 weitere als geeignet für eine Erhaltungstherapie. Hierbei konnte für Kinder und Jugendliche ein ähnlich großer positiver Effekt gefunden werden. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sich bessere Resultate zeigten, wenn keine Komorbidität bei den Teilnehmenden vorhanden war. Im Schnitt wurden bei diesen Untersuchungen 14-30 Behandlungen über einen ungefähren Zeitraum von zwei bis sechs Wochen durchgeführt. Vier Studien berichteten, dass sich eine TMS mit 10 Hertz auf 120% der motorischen Reizschwelle, appliziert am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex am besten zur Behandlung von Depression im Kindes- und Jugendalter eignete. (89) Ein Review, der 10 unkontrollierte Untersuchungen und 5 Fallstudien mit depressiven Jugendlichen umfasste, berichtete, dass in 10 der 12 Forschungsarbeiten, welche die Effektivität der TMS untersuchten, eine Verbesserung der depressiven Symptomatik durch die Behandlung erzielt werden konnte. Diese Ergebnisse wurden zum Großteil innerhalb von 2 bis 8 Wochen erreicht. Überdies wurde auch in sechs Studien von langfristigen positiven Effekten der Behandlung von bis zu 3 Jahren berichtet. Kritisch zu betrachten ist hierbei jedoch, dass in manchen Untersuchungen keine objektiven Kriterien für die Gruppe der „Responder“ angeführt wurden. (90)

Lichttherapie. Die Behandlung einer milden depressiven Symptomatik bei 28 Jugendlichen mit Lichttherapie in einer Stärke von 2500 Lux über eine Woche zeigte, dass sich die BDI-Werte der Teilnehmenden signifikant verbessern konnten. Unter der Anwendung eines Placebos (50 Lux) konnte jedoch ebenso eine signifikante Verbesserung erzielt werden, wenngleich diese nicht so stark ausgeprägt war verglichen mit der Lichttherapie. Nach den Behandlungen kam es zu einem Wiederanstieg der Werte auf ein im Schnitt etwas niedrigeres Level als vor der Behandlung. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Autoren gehen davon aus, dass eine Lichttherapie über mehrere Wochen ein eindeutigeres Ergebnis zeigen würde. (91) Ein weiterer Review berichtete über die Ergebnisse von vier Studien, die den Effekt einer Lichttherapie bei der Behandlung einer nicht saisonalen jugendlichen Depression untersuchten. Es zeigte sich bei der statistischen Analyse, dass die Behandlung im Schnitt einen positiven Einfluss von einer mittleren Effektstärke auf die Depressionsparameter hatte, verglichen mit den Kontroll-Lichtbedingungen. In der Conclusio wird die therapeutische

Anwendung als Einzel- oder zusätzliche Maßnahme empfohlen, vor allem bei Patientinnen und Patienten, die medikamentös nicht gut behandelbar sind. (92) Ein ähnliches Resümee wurde auch im Rahmen eines weiteren Reviews formuliert, wobei in diesem auch betont wird, dass die empirische Datenlage zu klein ist, um die Methode als *First-Line*-Therapie bei der Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter empfehlen zu können. Sie würde zum aktuellen Zeitpunkt daher lediglich eine sehr gut verträgliche, alternative Methode darstellen. (93)

3.3 Effizienz von Kombinationstherapien aus pharmakologischen und konservativen Methoden

Grundlage für viele Guidelines, wie beispielsweise jene des *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), und Empfehlungen, die eine kombinierte Therapie nahelegen, ist die *Treatment for Adolescents With Depression Study* (TADS). Im Rahmen dieser Untersuchung wurden in den Vereinigten Staaten 439 mild bis schwer depressive Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren entweder 12 Wochen lang mit einer kognitiven Verhaltenstherapie, pharmakologisch mit Fluoxetin (10-40 mg/Tag), einer Kombination aus beidem oder einem Placebo behandelt. Die Effizienz der Interventionen wurde mittels der *Baseline*- und Endwerte der CDRS-R und der CGI-I gemessen. Es zeigte sich einerseits, dass die KVT als auch die Behandlung mit Fluoxetin signifikant stärkere Verbesserungen der Symptomatik herbeiführen konnten als ein Placebo. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Kombinationstherapie der pharmakologischen sowie der psychotherapeutischen Therapieintervention ebenso signifikant überlegen war. Die Ansprechrate für die kombinierte Behandlung war 71.0%, für die Monotherapie mit Fluoxetin 60.6%, für die KVT 43.2% und die, der Placebo-Intervention 34.8%. Die Remissionsrate lag im Schnitt bei 23%. Dementsprechend war in dieser Untersuchung die pharmakologische Behandlung der psychotherapeutischen signifikant überlegen. Unter allen Patientinnen und Patienten zeigten 29% klinisch bedeutsame suizidale Gedanken, welche durch alle vier Interventionen signifikant verbessert werden konnten, wobei wiederum die Kombinationstherapie die größte Reduktion herbeiführen konnte.

(94) Mit Ausnahme der Placebo-Intervention wurden alle therapeutischen Maßnahmen über weitere 24 Wochen fortgeführt und erneut anhand der Remissionsraten evaluiert. Hierbei zeigte sich bei der *Intention-to-treat*-Analyse bei der KVT die höchste Rate von 64%, gefolgt von der Kombinationstherapie mit 60%. Letztlich waren unter der Therapie mit Fluoxetin 55% der Jugendlichen in Remission nach einem Behandlungszeitraum von insgesamt 36 Wochen. Eine zwischenzeitliche Analyse ergab, dass die Remissionsraten der drei verschiedenen Interventionen in der 24. Woche hingegen fast idente Prozentsätze aufwiesen. Es stellte sich überdies heraus, dass die Anzahl der Residualsymptome am Ende der Akutphase von 12 Wochen signifikant den fehlgeschlagenen Remissionsanteil nach 18 und 36 Wochen vorhersagen konnte. Klinisch relevant ist vor allem auch die Erkenntnis, dass ein Drittel der Patientinnen und Patienten, die nach der Akutphase zunächst Remission erreicht hatten, diesen Zustand nicht über den weiteren Therapieverlauf hinweg erhalten konnten. (95) Dies zeigt einerseits die Notwendigkeit langfristiger Kontrolluntersuchungen, auch nach dem Erreichen einer Remission sowie andererseits, dass bei der Evaluierung, Interpretation und Schlussfolgerung von Akutphase-Studien Vorsicht geboten ist.

Bei der zweiten der derzeit vorliegenden, größeren Studien zur Untersuchung der Effizienz von Mono- und Kombinationstherapien bei der Behandlung von moderater bis schwerer Depression im Alter von 11 bis 17 Jahren wurden insgesamt 208 Patientinnen und Patienten miteinbezogen. Die Stichprobe wurde in zwei Gruppen geteilt, wobei eine Kohorte lediglich mit einem SSRI behandelt wurde. In der Regel wurden zwischen 10 und 40mg Fluoxetin täglich verschrieben, wobei gegebenenfalls auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wurde, sofern klinisch ein Anlass vorhanden war. Die andere Hälfte der Jugendlichen erhielt zusätzlich zur gleichen medikamentösen Therapie wöchentlich eine kognitive Verhaltenstherapie. Allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurde zudem eine individuelle psychiatrische Grundversorgung bereitgestellt, die auf Basis eines empathischen Umgangs beispielsweise Psychoedukation, elterliche Unterstützung und Hilfe bei der Lösung von Problemen beinhaltet. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurde eine Erhaltungstherapiephase für weitere 18 Wochen eingeleitet, wobei in diesem Zeitraum die psychotherapeutischen

Sitzungen nur mehr 14-tägig abgehalten wurden. Die Effizienz des Behandlungserfolges wurde primär anhand der *Health of the Nation outcome scale* erhoben, bei welcher die Interviewerin oder der Interviewer die globale Beeinträchtigung der Patientin beziehungsweise des Patienten bewertet. Zusätzlich wurden ebenso Analysen anhand der Werte aus der CGI-I, CGAS *Children's Global Assessment Scale* (CGAS) als auch des CDRS-R herangezogen. Es zeigte sich weder nach 12 noch nach 28 Wochen ein Vorteil einer kognitiven Verhaltenstherapie als zusätzliche Maßnahme zu einer medikamentösen Behandlung mit einem SSRI. Insgesamt konnte bei 57% der Jugendlichen am Ende der Studie eine deutliche Verbesserung der Symptomatik verzeichnet werden, bei 20% Patientinnen und Patientinnen blieb der Schweregrad der Depression unverändert. (96)

3.4 Kosteneffizienz einzelner Therapiemethoden

Bei einer Analyse der kostenbezogenen Effizienz von kognitiver Verhaltenstherapie verglichen mit einem SSRI bei einer neu aufgetretenen depressiven Episode bei Kindern und Jugendlichen in Australien stellte sich heraus, dass die psychotherapeutische Behandlung der pharmakologischen überlegen war. Dabei wurden die Daten anhand der Ergebnisse diverser randomisierter, kontrollierter Studien und Metaanalysen ausgewertet. Die Autoren berichteten, dass eine kognitive Verhaltenstherapie insgesamt mehr gesundheitlichen Nutzen bringt und in Summe auch kosteneffektiver ist als eine Behandlung mit einem SSRI. Letztere wäre zwar günstiger, aber auch weniger erfolgreich. Es wird jedoch des Weiteren angeführt, dass aufgrund der methodischen Auswertung die Langzeitfolgen auf die Gesundheit der jungen Patientinnen und Patienten, wie beispielsweise die Prävention einer weiteren Episode oder die Verzögerung eines Rückfalls, nicht in die Analyse miteinbezogen werden konnten. (97) Eine weitere Studie untersuchte die Kosteneffizienz der Behandlung von Depressionen bei 208 Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren mit SSRIs im Vergleich zu einer Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Therapieerfolgsparameter zwischen den zwei Gruppen der Untersuchung,

jedoch konnten ebenso keine signifikanten Kostenunterschiede zwischen der Kombinationstherapie und der Behandlung mit SSRIs festgestellt werden. (98) Die Analyse der Autoren zeigte letztlich, dass die Wahrscheinlichkeit einer größeren Kosteneffizienz der Kombinationstherapie unter 30% liegt. Aus der bereits erwähnten *Treatment for Adolescent With Depression Study* konnte schlussgefolgert werden, dass für einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen eine Therapie mit Fluoxetin kosteneffizienter war als die Kombination mit einer Psychotherapie. (99) Ebenso zeigte sich in einer weiteren Studie, dass bei Jugendlichen, die eine medikamentöse Therapie verweigert oder abgebrochen hatten, eine KVT gegenüber einer regulären psychiatrischen Behandlung nach einem Zeitraum von 2 Jahren signifikant kosteneffizienter war. Für die TMS, EKT und Lichttherapie gibt es bisher keine Studien zur Kosteneffizienz bei der Behandlung von depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter.

4 Diskussion

Die Therapie der Depression im Kindes- und Jugendalter wurde trotz ihrer stetig steigenden Prävalenz und nachhaltigen Auswirkungen auf das körperliche, soziale und psychische Wohlbefinden der Betroffenen im Vergleich zu Erwachsenen in einem sehr geringen Ausmaß untersucht. Zudem zeigten die durchgeführten Studien zu einem großen Anteil nur geringe als auch häufig inkonsistente Effekte, vor allem im Vergleich zu Behandlungen mit einem Placebo. Aus diesem Grund lassen sich grundsätzlich nur schwer eindeutige Empfehlungen formulieren.

Auf pharmakologischer Ebene hat sich zumindest aus den bisher durchgeführten Studien Fluoxetin als effektivster Wirkstoff erwiesen. Dies gilt vor allem für moderat bis schwer depressive Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. In Hinblick auf die Behandlung von depressiven Kindern ist die Evidenz für die Effektivität von Fluoxetin hingegen weitaus limitierter. Dementsprechend sollte die Behandlung den NICE-Leitlinien zufolge auch nur im Einzelfall bei Kindern in Erwägung gezogen werden, sofern andere therapeutische Maßnahmen zuvor keinen positiven Effekt erbringen konnten. Dem ist hinzuzufügen, dass sich die Forschung hinsichtlich pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten für depressive Kinder und Jugendliche generell fast ausschließlich auf Serotonin-Rückaufnahmehemmer konzentriert hat. Bei Jugendlichen kann gegebenenfalls eine Umstellung auf ein alternatives Medikament dieser Wirkstoffklasse, vorzugsweise Sertralin und Citalopram, den NICE-Leitlinien zufolge bei einem ausbleibenden therapeutischen Effekt oder einer Intoleranz von Fluoxetin angedacht werden, zumal die Evidenzlage der anderen SSRIs sehr beschränkt ist. (4) Überdies könnte, den derzeit bestehenden empirischen Befunden zufolge, ebenso eine Behandlung mit Escitalopram in Erwägung gezogen werden. (57,58)

Unter den psychotherapeutischen Therapiemöglichkeiten liegen für die kognitive Verhaltenstherapie die meisten Forschungsergebnisse vor. Bei Jugendlichen scheint nach der Durchführung von einigen Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten zumindest ein moderater, positiver Effekt der Therapie bei der Behandlung von Depressionen gesichert zu sein. (73) Dementsprechend wird sie auch für Jugendliche in den NICE-Leitlinien als *First-Line*-Therapie unter diesen

Umständen empfohlen. (4) Für die interpersonelle Psychotherapie, die systemische Familientherapie als auch die psychodynamische Therapie gibt es ebenso einige Studien, die auf einen signifikanten positiven Effekt der Behandlungen bei Jugendlichen hindeuten (siehe Ergebnisteil). Demgemäß wird auch in den NICE-Leitlinien auf jene verwiesen, sofern sie sich aufgrund der individuellen Umstände besser für die betroffene Person eignen beziehungsweise anbieten. Bei Kindern mit moderater bis schwerer Depression werden zudem die Familientherapie, die kognitive Verhaltenstherapie, die familienbezogene interpersonelle als auch psychodynamische Psychotherapie gleichgestellt als Therapien der ersten Wahl empfohlen. (4) Die empirische Befundlage zur Effizienz dieser Therapien bei depressiven Kindern ist etwas knapp, jedoch weisen die Ergebnisse vorwiegend auf positive Effekte hin (siehe Ergebnisteil). Ein großer Vorteil von psychotherapeutischen Behandlungen, den es jedoch zu beachten gilt, sind die geringen bis ausbleibenden Nebenwirkungen. (6) Zur Kosteneffizienz gibt es nur wenige Untersuchungen, jedoch scheint vor allem die kognitive Verhaltenstherapie in dieser Hinsicht bisher am besten abzuschneiden. (97,100)

Die *Treatment for Adolescents With Depression Study* war die erste groß angelegte Untersuchung, die sich der Gegenüberstellung der Effizienz der konservativen und pharmakologischen Therapie als auch der Kombination aus beiden Methoden zur Behandlung von Depressionen im Jugendalter widmete. Die Ergebnisse der Analysen wurden folglich oftmals zitiert und als Evidenzbasis für therapeutische Empfehlungen referenziert. In den NICE-Leitlinien wird beispielsweise seit der neuesten Version empfohlen, eine medikamentöse *First-Line*-Behandlung mit Fluoxetin von moderat bis schwer depressiven Kindern und Jugendlichen nur in Kombination mit einer gleichzeitigen Psychotherapie anzuwenden, sofern die Patientin oder der Patient sich nicht dagegen ausspricht. Wobei bei Kindern, wie bereits erwähnt, die medikamentöse Behandlung ohnehin nur mit großer Vorsicht in Erwägung gezogen werden sollte. (4)

Im Falle einer milden Depression bei Minderjährigen kann den NICE-Leitlinien zufolge zunächst ein „wachsames Abwarten“ über zwei Wochen in Betracht gezogen werden, sofern die junge Patientin beziehungsweise der junge Patient keine Therapie wünscht oder die behandelnde Person den Eindruck hat, eine Verbesserung der Symptomatik könnte auch ohne eine Intervention

stattfinden. Sollte sich nach diesem Zeitraum keine positive Veränderung zugetragen haben, so wird nach einem Aufklärungsgespräch mit der Familie und dem Kind die Einleitung einer psychotherapeutischen Behandlung empfohlen. Hierbei werden in erster Linie eine gruppenbasierte IPT, eine digitale oder gruppenbasierte KVT sowie alternativ eine individuelle KVT sowie eine (*attachment based-*) Familientherapie angeraten. Sollten diese Interventionen nach zwei bis drei Monaten keine verbessernde Wirkung zeigen, wird angeraten die Behandlung entsprechend der Empfehlung für Kinder und Jugendliche mit moderater bis schwerer Depression zu adaptieren. (4) Grundsätzlich entspricht die Empfehlung einer Kombinationstherapie vor einer Monotherapie mit Fluoxetin dem Ergebnis der TADS nach 12 Wochen. Die Patientinnen und Patienten, welche lediglich mit einer KVT behandelt wurden, wiesen nach dem gleichen Zeithorizont die geringste Ansprechrate aller drei Nicht-Placebo-Therapien auf. (94) Eine Überlegenheit der KVT gegenüber den anderen beiden Varianten zeigte sich in der gleichen Untersuchung erst nach 36 Wochen. (95) Eine weitere größere Studie, die eine Kombination aus einem SSRI, vorzugsweise Fluoxetin, und einer zusätzlichen KVT mit einer reinen pharmakologischen Monotherapie durch SSRIs verglich, konnte hingegen keine höhere Effektivität der Kombinationstherapie nach 12 und 28 Wochen feststellen. (96)

Zur Effizienz der EKT, TMS und Lichttherapie bei der Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter gibt es bisher nur eine begrenzte Datenlage. Zudem wurden jene Behandlungsmethoden häufig bei jungen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Depression angewendet, was wiederum einen besonders hohen Chronifizierungs- als auch Schweregrad der Erkrankung vermuten lässt. Ebenso wurden bei der methodischen Herangehensweise zumeist weniger rigorose Kriterien hinsichtlich des Probandeneinschlusses in die Untersuchung, der Ansprechrate und Remission formuliert. (90) Die Studien zeigten dennoch größtenteils positive Ergebnisse. Eine klare Empfehlung der verschiedenen Therapiemethoden für die *First-Line*-Behandlung lässt sich vorerst jedoch nicht aussprechen, da bisher erst wenige und zudem keine groß angelegten, längerfristigen Studien durchgeführt wurden. (89,93) In den NICE-Leitlinien wird von den drei genannten Behandlungen lediglich die Elektrokrampftherapie angeführt. Sie kann bei depressiven

Jugendlichen mit schwerer Symptomatik und Therapieresistenz beziehungsweise einem hohen Suizidrisiko in Erwägung gezogen werden, sofern eine erfahrene Person die Behandlungen durchführt. Bei Kindern wird in der aktuellen Version konkret von der EKT abgeraten. (4)

4.1 Abschlussstatement

Die im Rahmen dieser Arbeit zusammengetragenen Daten aus diversen Forschungsarbeiten stehen weitgehend im Einklang mit den bestehenden NICE-Leitlinien zur Therapie von Depression im Kindes- und Jugendalter. Bei näherer Betrachtung wird jedoch auch klar, dass zwischen den verschiedenen Behandlungsansätzen teilweise nur geringe Unterschiede hinsichtlich ihrer Effizienz bestehen. Dies ist zwar einerseits ungünstig, um klare und gezielte Empfehlungen zu formulieren, welche der behandelnden Person Arbeit und Zeit ersparen würden, da somit die bestmögliche Effizienz der Behandlung auch im Einzelfall sehr wahrscheinlich wäre. Andererseits ist jene Erkenntnis insofern positiv, als dass auf individuelle Wünsche der Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen guten Gewissens eingegangen werden kann. Hierbei könnten beispielsweise die Bereitschaft des Umfeldes an therapeutischer Arbeit teilzunehmen sowie Vorlieben für psychotherapeutische Herangehensweisen berücksichtigt werden. Des Weiteren könnte bei finanzieller Knappheit auf die Kosteneffizienz der Behandlung geachtet werden, wobei in diesem Fall auf langfristiger Ebene, den bisherigen Untersuchungen zu Folge, eine kognitive Verhaltenstherapie zu empfehlen wäre. Psychotherapeutische Behandlungsmethoden bieten generell überdies den Vorteil, dass ihnen keine Nebenwirkungen zugeschrieben werden. Auch die TMS sowie die Lichttherapie stellen aufgrund ihres sehr geringen Nebenwirkungsprofils erwägungswerte Alternativen zu pharmakologischen Behandlungen dar, wenngleich ihre Effektivität nach aktuellem Stand der Forschung als geringer eingeschätzt wird. Zudem sollte auch berücksichtigt werden, dass sie einen höheren zeitlichen Aufwand für die Patientin oder den Patienten erfordern. Trotz der höheren Effektivität der EKT, sollte ihr ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil bei der Erwägung als Therapiemethode für Jugendliche stets berücksichtigt werden, wenngleich die

Behandlung bei Kindern nach aktuellem Stand der Forschung nicht empfohlen wird.

In jedem Fall spielt gerade bei dieser großen Bandbreite an individuellen Therapiemöglichkeiten vor allem ein engmaschiges Monitoring des Fortschritts der entsprechenden Interventionen eine zentrale Rolle. Eine kontinuierliche, aufmerksame Evaluierung und die Bereitschaft eine Anpassung der therapeutischen Herangehensweise zu bewerkstelligen, stellt neben der Zusammenstellung einer, auf die Person abgestimmten, initialen Behandlung einen essenziellen Bestandteil der bestmöglichen Therapie von Depressionen im Kindes- und Jugendalter dar.

Literaturverzeichnis

1. Maughan B, Collishaw S, Stringaris A. Depression in childhood and adolescence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2013;22(1):35–40.
2. Varley CK. Treating depression in children and adolescents: What options now? *CNS Drugs*. 2006;20(1):1–13.
3. Korczak DJ, Goldstein BI. Childhood Onset Major Depressive Disorder: Course of Illness and Psychiatric Comorbidity in a Community Sample. *Journal of Pediatrics*. 2009;155(1):118–23.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management [Internet]. London; 2019 [zitiert 8. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>
5. Dawson RS. Depression in children and adolescents: The pediatrician at the front lines. *Pediatric Annals*. 2018;47(7):e261–5.
6. Singh N, Reece J. Psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination for adolescents with major depressive disorder: A meta-analysis. *Australian Educational and Developmental Psychologist*. 2014;31(1):47–65.
7. Brock K, Nguyen B, Liu N, Watkins M, Reutzel T. The use of antidepressants in school-age children. *The Journal of school nursing : the official publication of the National Association of School Nurses*. 2005;21(6):318–22.
8. Mehler-Wex C, Kölch M. Depressive Störungen im Kindes-und Jugendalter. *Deutsches Arzteblatt*. 2008;105(9):149–55.
9. Fegert JM, Kölch M. *Klinikmanual Kinder und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2013.
10. Yang L, Zhou X, Zhou C, Zhang Y, Pu J, Liu L, u. a. Efficacy and Acceptability of Cognitive Behavioral Therapy for Depression in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Pediatrics*. 2017;17(1):9–16.
11. Hopkins K, Crosland P, Elliott N, Bewley S. Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated nice

- guidance. *BMJ (Online)*. 2015;350(March):1–4.
12. Hazell P. Depression in children and adolescents. *Evidence-Based Mental Health*. 2003;53(6):103–4.
 13. Shaffer D, Waslick BD. *The Many Faces of Depression in Children and Adolescents*. 2. Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2002.
 14. Angold A, Costello EJ. The epidemiology of depression in children and adolescents. In: *The Depressed Child and Adolescent*. Cambridge University Press; 2001. S. 143–78.
 15. Anita Thapar, Stephan Collishaw, Daniel S Pine AT. Depression in adolescence. *Richard e Piggie*. 2012;4(9820):1056–67.
 16. Charles J, Fazeli M. Depression in children. *Australian Family Physician*. 2017;46(12):901–7.
 17. Tully EC, Iacono WG, McGue M. An Adoption Study of Parental Depression as an Environmental Liability for Adolescent Depression and Childhood Disruptive Disorders. *Am J Psychiatry*. 2008;165(9):1148–54.
 18. Schulte-Körne G, Allgaier AK. Genetik depressiver störungen. Bd. 36, *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2008. S. 27–43.
 19. Zalsman G, Oquendo MA, Greenhill L, Goldberg PH, Kamali M, Martin A, u. a. Neurobiology of Depression in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2006;15(4):843–68.
 20. Steingard RJ. The neuroscience of depression in adolescence. *Journal of Affective Disorders*. 2000;61(SUPPL. 1):15–21.
 21. Rutter M. *Multitaxial classification of child and adolescent psychiatric disorders*. New York: Cambridge University Press; 2008.
 22. Paulitsch K, Karwautz A. *Grundlagen der Psychiatrie*. 1. Aufl. Wien: Utb; 2008.
 23. Huberty TJ. *Anxiety and Depression in Children and Adolescents*. New York: Springer; 2012.
 24. Abela JRZ, Hankin BL. *Handbook of Depression in Children and Adolescents*. London: Guilford Press; 2008.
 25. McDonough-Caplan H, Klein DN, Beauchaine TP. Comorbidity and

- continuity of depression and conduct problems from elementary school to adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*. 2018;127(3):326–37.
26. Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(6):705–15.
 27. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*. 1998;18(7):765–94.
 28. DeFilippis M, Wagner KD. Management of Treatment-Resistant Depression in Children and Adolescents. *Pediatric Drugs*. 2014;16(5):353–61.
 29. Southammakosane C, Schmitz K. Pediatric psychopharmacology for treatment of adhd, depression, and anxiety. *Pediatrics*. 2015;136(2):351–9.
 30. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie*. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2020.
 31. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Aufl. München: Urban & Fischer; 2009.
 32. Beubler E. Serotonin as an Intestinal Secretagogue. In: *Gaginella TS, Galligan JJ, Herausgeber. Serotonin and gastrointestinal function*. Boca Raton: CRC Press; 1995. S. 85–108.
 33. Prchal JT, Lichtman MA, Williams WA, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, u. a. *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill; 2006.
 34. Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, Sebastiani A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Review of its Effects on Intraocular Pressure. *Current Neuropharmacology*. 2009;6(4):293–310.
 35. Hensler JG. Serotonin in Mood and Emotion. Bd. 21, *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier B.V.; 2010. 367–378 S.
 36. Michely J, Eldar E, Martin IM, Dolan RJ. A mechanistic account of serotonin's impact on mood. *Nature Communications*. 2020;11(1).
 37. Dayan P, Huys QJM. Serotonin, inhibition, and negative mood. *PLoS Computational Biology*. 2008;4(2).
 38. Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. Bd. 172, *Progress in Brain*

- Research. 2008. 625–646 S.
39. Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019;54(December 2018).
 40. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain Serotonin, Carbohydrate-Craving, Obesity and Depression. *Obesity Research*. 1995;3:477–80.
 41. Tricklebank MD, Daly E. The Serotonin System - History, Neuropharmacology, and pathology. Bd. 1, Hilos Tensados. London: Academic Press; 2019. 1–476 S.
 42. Stanford SC. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Past, Present and Future. Austin, Texas: R.G. Landes Company; 1999.
 43. Macaluso M, Preskorn SH. Antidepressants. From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action. 1. Aufl. Switzerland: Springer; 2019.
 44. Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Pharmakotherapie. 6. Aufl. Berlin: Springer; 1996.
 45. Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. Fachinformation Fluoxetin Genericon 20mg Tabletten. 2020 [zitiert 5. September 2020]. Verfügbar unter: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24028&type=DOTC_FACH_INFO
 46. Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. Fachinformation Escitalopram Accord 10mg Filmtabletten. 2020 [zitiert 6. September 2020]. Verfügbar unter: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-30972&type=DOTC_FACH_INFO
 47. Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. Fachinformation Citaopram Arcarna 10mg Filmtabletten. 2020 [zitiert 4. September 2020]. Verfügbar unter: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24781&type=DOTC_FACH_INFO
 48. Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. Fachinformation Sertralin Accord 50mg Filmtabletten. 2020 [zitiert 5. September 2020]. Verfügbar unter: <https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=136952>

&type=DOTC_FACH_INFO

49. Diler RS, Avci A. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome in children: Six case reports. *Current Therapeutic Research*. 2002;63(3):188–97.
50. Lemmer B, Brune K. *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. 14. Aufl. Berlin: Springer; 2010.
51. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: A review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Frontiers in Pharmacology*. 2013;4 APR(April):1–10.
52. Gerlach M, Greenhill L. *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents*. Wien: Springer; 2014.
53. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, u. a. Fluoxetine for Acute Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1. Oktober 2002;41(10):1205–15.
54. Emslie GJ, John Rush A, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, u. a. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54(11):1031–7.
55. March JS. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 18. August 2004;292(7):807–20.
56. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, u. a. Efficacy of Sertraline in the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder: Two Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Association*. 27. August 2003;290(8):1033–41.
57. Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. März 2006;45(3):280–8.
58. Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. Escitalopram in the

- treatment of adolescent depression: A randomized placebo-controlled multisite trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48(7):721–9.
59. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(6):1079–83.
 60. Von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hultén A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26(3):311–5.
 61. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, u. a. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(7):762–72.
 62. Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C. An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16(1–2):59–75.
 63. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulewicz S, Fong R, Carpenter DJ, u. a. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Juni 2006;45(6):709–19.
 64. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: Results of two placebo-controlled trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1. April 2007;46(4):479–88.
 65. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2014;24(4):170–9.
 66. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ,

- u. a. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1. Mai 2014;24(4):180–9.
67. Schneider F. *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2. Aufl. Deutschland: Springer; 2017. 1–476 S.
 68. Mufson L, Pollak Dorta K, Moreau D, Weissman MM. *Interpersonal Psychotherapy for Depressed Adolescents*. 2. Aufl. New York: Guilford Press; 2004.
 69. Wittchen H-U, Hoyer J. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2006.
 70. Sharpless BA. *Psychodynamic Therapy Techniques. A Guide to Expressive and Supportive Interventions*. New York: Oxford University Press; 2019.
 71. Barnes G. Book Review: *Time-limited Psychodynamic Psychotherapy with Children and Adolescents: An Interactive Approach*. *Australian and New Zealand Journal of Family Therapy*. 2018;39(1):117–23.
 72. Forti-Buratti MA, Saikia R, Wilkinson EL, Ramchandani PG. Psychological treatments for depression in pre-adolescent children (12 years and younger): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2016;25(10):1045–54.
 73. Hussain H, Dubicka B, Wilkinson P. Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *Evidence-Based Mental Health*. 2018;21(3):101–6.
 74. Oud M, de Winter L, Vermeulen-Smit E, Bodden D, Nauta M, Stone L, u. a. Effectiveness of CBT for children and adolescents with depression: A systematic review and meta-regression analysis. *European Psychiatry*. 2019;57:33–45.
 75. Rosselló J, Bernal G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1999;67(5):734–45.
 76. Dietz LJ, Weinberg RJ, Brent DA, Mufson L. Family-based interpersonal psychotherapy for depressed preadolescents: Examining efficacy and potential treatment mechanisms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;54(3):191–9.

77. Diamond GS, Reis BF, Diamond GM, Siqueland L, Isaacs L. Attachment-Based Family Therapy for Depressed Adolescents: A Treatment Development Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41(10):1190–6.
78. Trowell J, Joffe I, Campbell J, Clemente C, Almqvist F, Soininen M, u. a. Childhood depression: A place for psychotherapy - An outcome study comparing individual psychodynamic psychotherapy and family therapy. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;16(3):157–67.
79. Tompson MC, Sugar CA, Langer DA, Asarnow JR. A Randomized Clinical Trial Comparing Family-Focused Treatment and Individual Supportive Therapy for Depression in Childhood and Early Adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56(6):515–23.
80. Muratori F, Picchi L, Bruni G, Patarnello M, Romagnoli G. A two-year follow-up of psychodynamic psychotherapy for internalizing disorders in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003;42(3):331–9.
81. Goodyer IM, Reynolds S, Barrett B, Byford S, Dubicka B, Hill J, u. a. Cognitive-behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depression (IMPACT): A multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*. 2017;21(12):1–93.
82. Hoppe J-D, Scriba P. Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. *Deutsches Arzteblatt*. 2003;3:141–3.
83. Baghai TC, Frey R, Kasper S, Möller H-J. Elektrokonvulsionstherapie. Klinische und wissenschaftliche Aspekte. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Wien: Springer; 2004.
84. Chen J jun, Zhao L bo, Liu Y yun, Fan S hua, Xie P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behavioural Brain Research*. 2017;320:30–6.
85. Strober M, Rao U, DeAntonio M, Liston E, State M, Amaya-Jackson L, u. a. Effects of electroconvulsive therapy in adolescents with severe endogenous

- depression resistant to pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*. 1998;43(5):335–8.
86. Zhand N, Courtney DB, Flament MF. Use of electroconvulsive therapy in adolescents with treatment-resistant depressive disorders a case series. *Journal of ECT*. 2015;31(4):238–45.
 87. Ghaziuddin N, Dumas S, Hodges E. Use of continuation or maintenance electroconvulsive therapy in adolescents with severe treatment-resistant depression. *Journal of ECT*. Juni 2011;27(2):168–74.
 88. Croarkin PE, Wall CA, McClintock SM, Kozel FA, Husain MM, Sampson SM. The emerging role for repetitive transcranial magnetic stimulation in optimizing the treatment of adolescent depression. *Journal of ECT*. 2010;26(4):323–9.
 89. Magavi LR, Reti IM, Vasa RA. A Systematic Review of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation As a Treatment for Pediatric Depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2016;55(10):S181–2.
 90. Magavi LR, Reti IM, Vasa RA. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with treatment-resistant depression. *International Review of Psychiatry*. 2017;29(2):79–88.
 91. Niederhofer H, Von Klitzing K. Bright light treatment as mono-therapy of non-seasonal depression for 28 adolescents. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2012;16(3):233–7.
 92. Calarge CA. 20.4 Bright Light Therapy for Depression in Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2019;58(10):S330.
 93. Krysta K, Krzystanek M, Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I. Bright light therapy in the treatment of childhood and adolescence depression, antepartum depression, and eating disorders. *Journal of Neural Transmission*. 2012;119(10):1167–72.
 94. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, u. a. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Safety results. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(12):1440–55.

95. Kennard BD, Silva SG, Tonev S, Rohde P, Hughes JL, Vitiello B, u. a. Remission and recovery in the treatment for adolescents with depression study (TADS): Acute and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48(2):186–95.
96. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, u. a. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2007;335(7611):142–6.
97. Haby MM, Tonge B, Littlefield L, Carter R, Vos T. Cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy and selective serotonin reuptake inhibitors for major depression in children and adolescents. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2004;38(8):579–91.
98. Byford S, Barrett B, Roberts C, Wilkinson P, Dubicka B, Kelvin RG, u. a. Cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors and routine specialist care with and without cognitive-behavioural therapy in adolescents with major depression. *British Journal of Psychiatry*. 2007;191(DEC.):521–7.
99. Domino ME, Burns BJ, Silva SG, Kratochvil CJ, Vitiello B, Reinecke MA, u. a. Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: Results from TADS. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(5):588–96.
100. Dickerson JF, Lynch FL, Leo MC, DeBar LL, Pearson J, Clarke GN. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for depressed youth declining antidepressants. *Pediatrics*. 2018;141(2).