

# Depression, DMDD, Schizophrenie

Martin Holtmann

# Potentielle Interessenkonflikte

- **Honorare:** Hogrefe, Medice, Shire/Takeda
- **Forschungsförderung:** DFG, BMBF, G-BA, rehapro
- Keine Eigentümerinteressen an Arzneimitteln/Medizinprodukten
- Kein Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
- Keine persönlichen Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft



# Abschied von der Serotoninhypothese

- Systematischer Review (n=17 Meta-Analysen und Reviews)
- Serotoninmetabolit 5-HIAA: kein Zusammenhang mit Depression
- Plasma Serotoninspiegel: kein Zusammenhang mit Depression
- 5HT1a Rezeptor und SERT binding: schwache und inkonsistente Evidenz für abgeschwächte Bindung
- Tryptophan-Depletion: kein Effekt bei Gesunden
- SERT-Genotyp: kein Zusammenhang mit Depression

**„Es ist Zeit anzuerkennen, dass die Serotonin-Theorie der Depression nicht empirisch abgesichert ist.“**

Moncrieff et al. (2022) Mol Psychiatry

# Warum wirken SSRI dennoch?

## Effekt auf neuronale Regelkreise

### Depression

- Amygdala-Hyperaktivität auf negative Stimuli bei Jugendlichen mit Depression

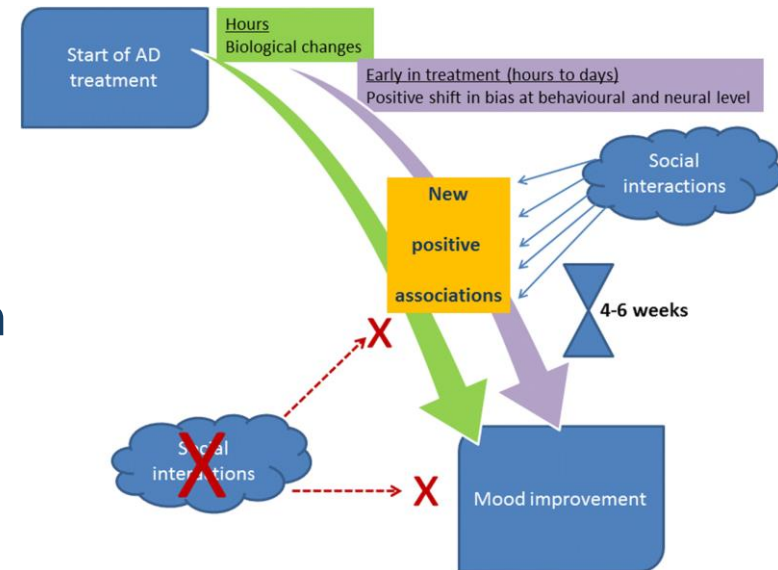
### SSRI

- Erhöhen Neuroplastizität
- Aktivität in Hirnregionen
  - mit Bedeutung für **Emotionsregulation** erhöht
  - mit Bedeutung für **Emotionsreaktivität** erniedrigt
- Bei Jugendlichen: nach 8 Wochen reduzierte Amygdala-Aktivierung auf negative emotionale Gesichtsausdrücke.
- Auch nach Einzelgabe.

Murphy et al. (2021) Lancet Psychiatry

# Kognitives neuropsychologisches Modell der Antidepressiva

- Bessere Stimmung erst nach Wochen
  - biologische Veränderungen sofort
- Ziel: frühe biologische Effekte in klinische Verbesserung umsetzen
- Verstärkter „positiver emotionaler Bias“
  - muss durch Interaktionen mit dem sozialen Umfeld “in Kraft gesetzt” werden
  - Neue positive Assoziationen und neuroadaptive Prozesse
  - Emotionsregulation, Ärgerverarbeitung, soziales Vermeidungsverhalten
  - Wiederholte AD-Gabe & Lernen: Aufgehellte Stimmung, verbessertes Coping



Godlewska & Harmer (2021) Psychopharmacology

# Antidepressiva als „Ermöglicher“

- Öffnen „therapeutisches Fenster“
- „Wie der Motor beim E-Bike.“

## Therapeutischer Werkzeugkasten (KVT)

- Psychoedukation
- Zusammenhang Fühlen - Denken - Handeln
- Aktivierung
- Umgang mit Krisen
- Problemlösen
- Veränderung dysfunktionaler Kognitionen
- Training sozialer Kompetenzen
- Rückfallprophylaxe

# S3-Update Depression

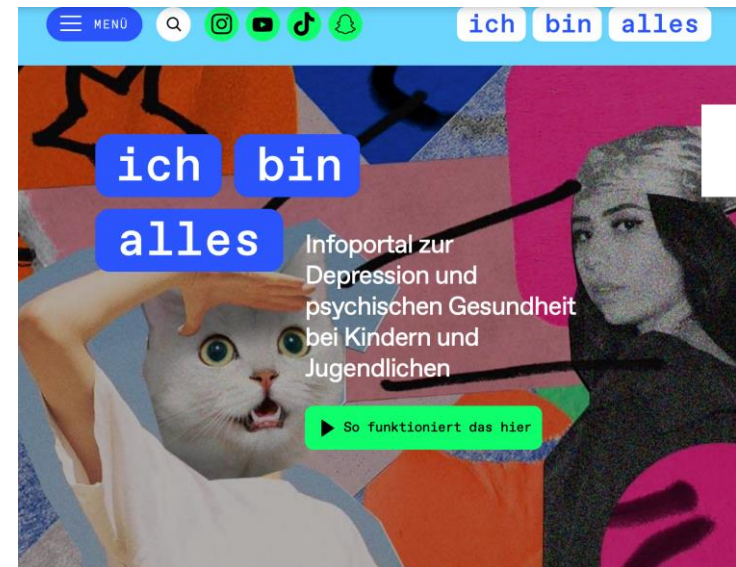
- 2013 erste deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen

Leitliniengerechte Verschreibungspraxis (Versicherungsdaten der Barmer):

- Zunahme der Verordnung der empfohlenen Antidepressiva (Fluoxetin)
- Abnahme der Verordnung nicht empfohlener trizyklischer AD

Obermeier et al. (2021) Dtsch Arztebl Int

- kinder- und jugendgerechte Internetseite ([www.ich-bin-alles.de](http://www.ich-bin-alles.de))



# S3-Update Depression: Pharmakotherapie

- Neu: **Sertralin**, **Escitalopram** und **Duloxetin** (SSNRI) ähnlich wirksam wie **Fluoxetin**.
  - kleine Effektstärken ( $g=0,20$ ), großer Placeboeffekt ( $g=1,57$ )  
Locher et al. (2017) JAMA Psychiatry
- Kinder (7 -12 J.): eingeschränkte Evidenz, gleiche Ergebnisse
- Kinder unter 7 J.: keine Evidenz für Medikation.
- **Ketamin**: bei schwerer, rezidivierender Depression;  
Überlegenheit über Placebo-Infusion; schnelle Wirkung  
Dwyer et al. (2021) AJP
- Weiterbehandlung nach Remission für 6-9 Monate
- Langsame Absetzung und Umstellung ( $\leq 25\%$  der Dosis wöchentlich)  
Übersicht: Schulte-Körne et al. (2023) Bundesgesundheitsblatt



# S3-Update: Psychotherapie

- Keine wesentlichen Änderungen zur 1. Version
- Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)
  - nach wie vor am meisten Evidenz für Wirksamkeit
  - auch computergestützt mit therapeutischer Unterstützung
  - Kinder: familienfokussierte KVT, „Parent-Child-Interaction Therapy“
- Interpersonelle Therapie (IPT):
  - wirksam, aber keine neuen Studien eingeschlossen
- Systemische Therapie und psychodynamische Psychotherapie:
  - neue Studien, aber keine eindeutige Überlegenheit über Nichtbehandlung und Behandlung wie üblich
- Sportliche Aktivität (zusätzlich): kann wirksam sein; leicht bis moderat, ca. drei Mal wöchentlich 45 bis 60 Min., mind. 6 Wochen

Schulte-Körne et al. (2023) Bundesgesundheitsblatt

# Therapieresistente Depression: Strategien zur Behandlung

- keine Symptomreduktion >50% nach 6-8 Wochen trotz SSRI plus Psychotherapie
- relativ häufig (30-40%)

## Strategie

- Kaum Evidenz, sehr schlechte Studienlage
- Wechsel auf anderes SSRI wenn kein Effekt (<25%Reduktion)
- Augmentation, wenn Effekt vorhanden aber unzureichend (>25% Reduktion; z.B. mit atyp. NL, Betablocker, T3)

# Sonderfall bipolare Depression

- Depressive Phasen: häufigste Erstmanifestation bipolarer Störungen.
- Hauptursache für Beeinträchtigung und Mortalität.
- Ca. 10% der Adoleszenten mit Depression: innerhalb von 10 Jahren (hypo)mane Episoden (Beesdo et al., 2009).
- Diagnose Depression immer vorläufig: „Switch“? „Hidden bipolar“?
- Risikofaktoren für Konversion:
  - Früher & plötzlicher Beginn der Depression
  - Anzahl depressiver Episoden
  - Psychotische Symptome
  - Vorangegangene hypomane Auslenkungen
  - Positive Familienanamnese

# Bipolare Depression: Pharmakotherapie

- Erwachsene: Quetiapin-Monotherapie als 1. Wahl.
- Jugendliche: Kombination von Olanzapin und Fluoxetin, nicht jedoch Quetiapin. Lurasidon (in Deutschland nicht erhältlich).

Meta-Analysen: Patel et al. 2021; DelBello et al. 2022.

Empfehlungen (Holtmann & Wewetzer; im Druck)

- Phasenprophylaxe mit Stimmungsstabilisator beginnen oder optimieren.
- Bei leichter Depression auf Antidepressivum verzichten
- Bei mittelgradiger & schwerer Depression: Behandlung mit einem SSRI in Kombination mit Antipsychotikum der 2. Generation oder Stimmungsstabilisator
  
- Auf hypomane Symptome achten!

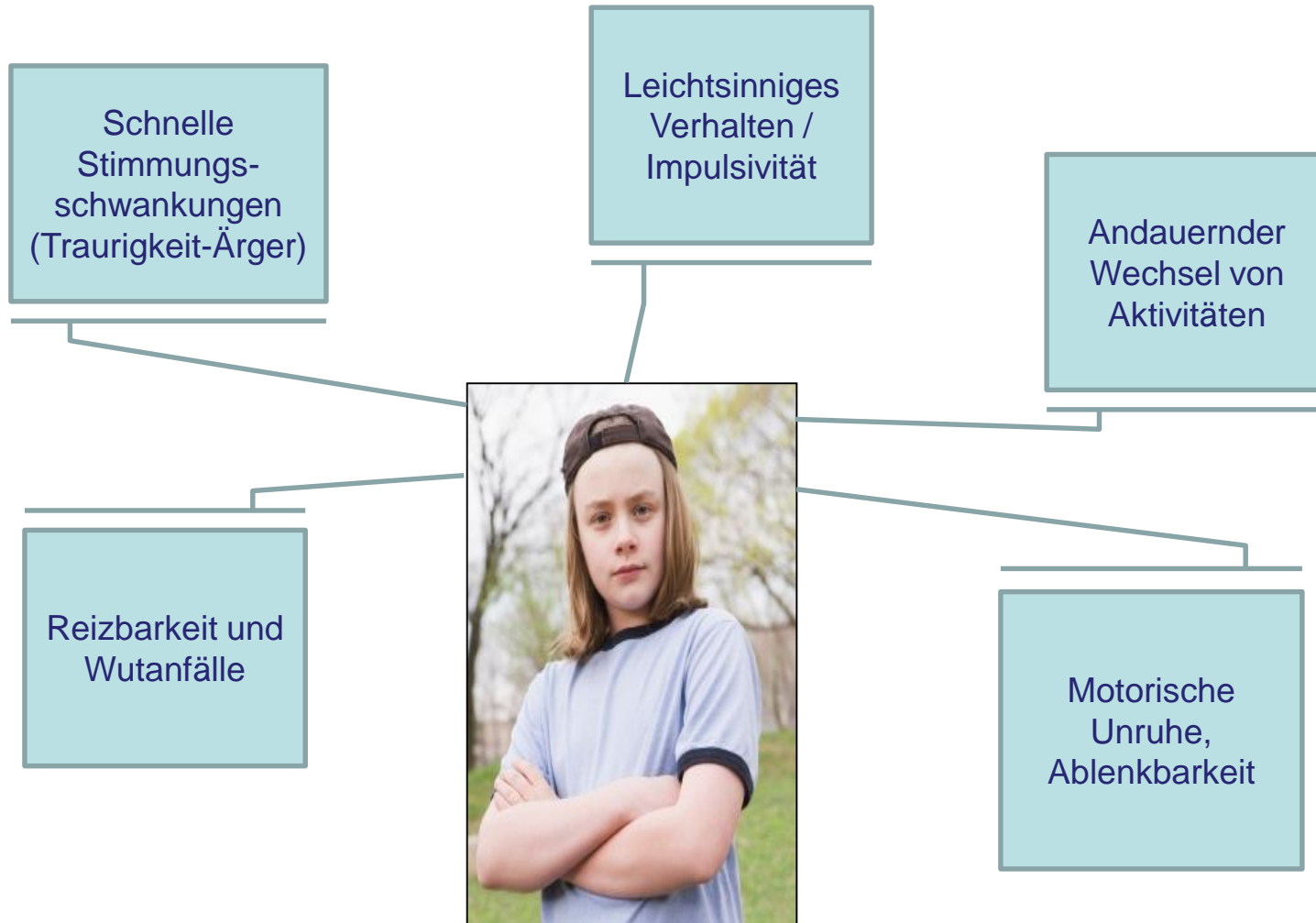
# Haben Sie „Hochs“?

- mehr Selbstvertrauen
- geselliger
- fahre schneller
- gebe mehr Geld aus
- risikofreudiger
- weniger schüchtern
- treffe mehr Leute
- stärkeres sex. Verlangen
- flirte mehr/sex. aktiver
- gesprächiger
- denke schneller
- ablenkbarer
- beginne ständig neues
- Gedanken springen
- alles fällt leichter
- bin ungeduldig / gereizt
- Auseinandersetzungen
- mehr Kaffee
- rauche mehr
- mehr Alkohol
- mehr Drogen

Hypomanie-Checkliste HCL-32 (Angst, 2005; Holtmann et al., 2009)

# Was hat dieses Kind?

## Die „diagnostischen Waisen“



# Disruptive Affektregulationsstörung

## *Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD)*

A	<b>Schwere Wutanfälle (verbal/physisch) in Dauer und Intensität unangemessen.</b>
B	Entwicklungsstand unangemessen.
C	Ausbrüche mind. 3x/Woche.
D	Stimmung zwischen Ausbrüchen gereizt/ärgerlich fast jeden Tag, die meiste Zeit des Tages (beobachtbar durch Eltern/Lehrer/Peer).
E	über 12 Monate oder mehr vorhanden (Unterbrechung < 3 Monate).
F	in mind. zwei Lebensbereichen (häusliches Umfeld/Schule/Peer)
G	Diagnose nicht vor dem 6. J oder nach 18 J.
H	Erstmanifestation Kriterien A-E vor dem 10. J.

nach DSM-5 (APA 2013 / Falkai et al 2015)

# DMDD: Prävalenz und Verlauf

- 1-2% aller Kinder
- 6-7% in KJP
- 13-30% bei ADHS
- Hohe Komorbidität mit ADHS & SSV/oppositioneller Strg.
- DMDD mit 8 Jahren: Sucht, Depression, Suizidalität als junge Erwachsene
- Reizbarkeit (14 J.): Depression und Angststörungen 20 Jahre später
- Längsschnitt: kein erhöhtes Risiko für Bipolarität

Axelson et al. 2012, Brotman et al. 2006, Stringaris et al. 2009, Holtmann et al. 2007, 2008, 2011



# Psychotherapie bei affektiver Dysregulation

**Vorrang von Psychotherapie** (Baweja et al. 2016, Stringaris et al. 2018)

- Kognitive Verhaltenstherapie, Interpersonelle Therapie
- DBT für Kinder (Perepletchikova et al. 2017)?
  - 90% Ansprechrate (vs 45% bei TAU)
- Elternt raining: Vorboten von Wutabfällen begegnen, Eltern als Coaches bei Emotionsregulation ihrer Kinder
- Kinder & Jugendliche: Gefühlswahrnehmung, Problemlösefähigkeiten, Ärgerkontrolle, Umgang mit negativen Stimmungszuständen



# Pharmakotherapie von affektiver Dysregulation?

- Wenig gute Studien
- Anleihen bei verwandten Störungsbildern
- **Methylphenidat** eindeutig hilfreich
  - (Waxmonsky et al. 2008, Fernández de la Cruz 2015, Baweja et al. 2016)
- Vgl. LL Störungen des Sozialverhaltens
- SSRI bei Depression & Dysphorie
  - (MPH + Citalopram: Towbin 2020)
- Offen: Stellenwert von atypischen Neuroleptika und Guanfacin
  - Aripiprazol: Pan et al. 2018; Aripiprazol = das „neue Risperidon“?
  - Studie „Verhaltensbeobachtung bei Guanfacin“ (Marsberg/Dresden)



# Revision der ICD

Übersichtsarbeit



## **Disruptive Affektregulations- störung: eine umstrittene neue Diagnose im DSM-5**

Disruptive Mood Dysregulation Disorder: a controversial  
new diagnostic entity in the DSM-5

Sarah Maria Birkle<sup>1</sup>, Tanja Legenbauer<sup>1</sup>, Dörte Grasmann<sup>2</sup> und Martin Holtmann<sup>1</sup>

ICD-11: Aufnahme eines “Specifiers” bei oppositionellen  
Störungen (begleitend chronische Reizbarkeit):

- SSV mit oppositionellem Trotzverhalten mit chronischer  
Reizbarkeit und Ärger (6C90.0)

# Schizophrenie

# Auswahl des Neuroleptikums

Wirksamkeitsnachweise für Kinder und Jugendliche mit Psychose

- Aripiprazol
- Haloperidol (hohes Risiko für EPS)
- Olanzapin (hohes Risiko für Gewichtszunahme und Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel)
- Quetiapin
- Paliperidon
- Risperidon

Meta-Analysen: Harvey et al. 2016; Pagsberg et al. 2017

# Pharmakotherapie für Jugendliche mit psychotischen Episoden oder Schizophrenie

- erste Option: Antipsychotika der 2. Generation
- **1. Wahl: Aripiprazol**
- **2. Wahl: gleichrangig Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Paliperidon**
- Bei stark gesteigertem Antrieb: evtl. mit Olanzapin oder Risperidon beginnen
- dann sehr zeitnah überlappend Aripiprazol; Ziel: Monotherapie
- Clozapin meist verspätet und zu selten eingesetzt (nach jeweils mindestens 6 Wochen Behandlung mit 2 unterschiedlichen Antipsychotika)

# Wirkungseintritt von Antipsychotika

- entkräftet: Annahme eines verzögerten Wirkungseintritts
- Erste Behandlungseffekte meist schon nach 1-2 Tagen
- wesentliche Effekte der Behandlung in den ersten 2 Wochen
- einzelne Patienten benötigen längere Zeit
- frühes Ansprechen nach zwei Wochen = weiteres Ansprechen nach 6 Wochen
- fehlende Response nach 2 Wochen = Response nach 6 Wochen (86%)
- Effekte in den ersten 4 Wochen = Effekte nach 1 Jahr (bei zwei Dritteln)

Agid et al. (2003) AGP; Leucht et al. (2005) Biological psychiatry;  
Samara et al. (2015) AJP; Leucht & Zhao (2014) Journal of psychopharmacology

# Medikamentenwechsel

- Umstellung: wenn trotz adäquater Zieldosis keinerlei Verbesserung nach zwei bis drei Wochen (klinische Einschätzung unverändert oder schlechter; CGI < 3)
- Bei unbefriedigender Wirkung nach vier bis sechs Wochen Umstellung erwägen

Bevor Medikamentenwechsel angeboten wird: Überprüfen von

- Diagnose
- psychiatrischer und somatischer Komorbidität
- Adhärenz
- effektiver Dosierung (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung)
- Gebrauch von illegalen Substanzen
- Umweltfaktoren (z.B. Stress, High Expressed Emotions)



# Umstellen vs Kombination vs Augmentation

- Überlappung mit allmählichem Auf- bzw. Abdosieren
- Aufdosieren der 2. Substanz, dann Abdosieren der 1. Substanz.
- vergleichbar effektiv, sicher und verträglich

Kombination nur, wenn Monotherapie mit drei Antipsychotika incl. Clozapin kein ausreichendes Ansprechen bewirkt.

Bei starken Negativsymptomen: zusätzlich Antidepressiva

EKT

- bei eindeutiger Behandlungsresistenz zur Augmentierung
- Evidenz bei Jugendlichen: Methfessel et al. ZKJPP 2021; Karl et al. 2022
- Indikationsstellung nur im multidisziplinären Team unter Einbeziehung eines Erwachsenenpsychiaters.

# Behandlungsdauer

- Erstmanifestation: möglichst niedrig dosierte Dauerbehandlung für 1-2 Jahre
- nach 2 oder mehr Manifestationen
  - für 3-6 Jahre, u.U. lebenslang
  - Risiko für Rezidiv bei Absetzen nach einem Jahr verdoppelt (27% bei Weiterbehandlung, 65% bei Absetzen)
- Erst nach stabiler Remission langsame Dosisreduktion (nicht abrupt!)

# Psychotherapie bei Psychosen

## Kein Erkenntnis-, sondern ein Umsetzungsproblem

KVT wirksam:

- KVTp: Positivsymptome
- SKT: Negativsymptome, soziale Funktionsfähigkeit
- Familienintervention: Rückfallprophylaxe, Entlastung des Familiensystems
- Psychoedukation: Rückfallprophylaxe
- Kognitive Remediation: kogn. Leistung und soziale Funktionsfähigkeit

S3-LL:

- Kindern und Jugendlichen soll eine KVT angeboten werden.
- Familien sollen stationär und ambulant Familieninterventionen angeboten werden.
- Wer macht's?

# Zum Mitnehmen (und Umsetzen)

- Depression
  - Antidepressiva erhöhen Neuroplastizität und öffnen „therapeutische Tür“
- Affektive Dysregulation
  - Psychotherapie!
  - Falls Medikation: MPH als 1. Wahl
- Psychose:
  - handwerklich gute Pharmakotherapie
  - KVT und Familieninterventionen „sollen“ angeboten werden

# Zum Weiterlesen

## S3-Leitlinie Schizophrenie (in Überarbeitung)

