

Die Behandlung von neurotischen Erkrankungen mit Antidepressiva*

WOLFGANG GAEBEL

Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. HELMCHEN)

(Eingegangen: 11. 1. 1984)

Zusammenfassung: Ausgehend von der therapeutischen Realität im ambulanten Bereich wird das pharmakotherapeutische Behandlungskonzept neurotischer Erkrankungen untersucht. Behandlungsergebnisse der antidepressiven Pharmakotherapie unter Berücksichtigung psychotherapeutischer Therapiekombinationen werden für neurotische Depressionen, Angstattacken und Zwangssyndrome dargestellt. Am Beispiel der neurotischen Depression, die als nosologisches Konstrukt von vielen Autoren in Frage gestellt wird, wird auf die Bedeutung einer mehrdimensionalen, insbesondere auch biologischen Konzeptualisierung von Neurosen hingewiesen.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, neurotische Depression, Angstattacke, Zwangssyndrom

Summary: General practitioners as well as private psychiatrists are used to treat most of their neurotic patients by psychotherapeutic drugs. In respect of this fact, the pharmacotherapeutic concept in treating neurotic disorders was investigated. Results of antidepressant treatment alone or in combination with psychotherapy are reviewed concerning neurotic depression, panic attacks, and obsessive-compulsive disorders. In this context, neurotic depression, questioned as a nosological construct by many authors, is given as an example for the necessity of a multidimensional, especially biological concept of neurotic disorders.

Key words: Antidepressants, neurotic depression, panic attacks, obsessive-compulsive disorders

Einleitung

Ein pharmakotherapeutisches Konzept in der Behandlung neurotischer Erkrankungen stößt nicht selten auch heute noch auf ein Vorurteil: Nur körperlich begründbare oder „endogene“ Erkrankungen seien somatisch behandelbar, neurotische oder psychogene Störungen hingegen seien nur psychotherapeutischer Behandlung zugänglich. Andererseits hängt nun aber der

Behandlungsansatz bei neurotischen Erkrankungen offenbar nicht nur von Schulmeinungen und theoretischen Vorstellungen, sondern auch vom Handlungsort in der Versorgungskette ab. Aus versorgungsepidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß die Häufigkeit neurotischer Störungen von der psychiatrischen Klinik über die psychiatrische Fachpraxis hin zur Allgemeinpraxis zunimmt, während die Häufigkeit psychotischer Erkrankungen in gleicher Richtung abnimmt (vgl. z. B. für depressive Störungen PAYKEL et al. 1970). Dabei zeigt sich (Tabelle 1), daß beispielsweise in Nervenarztpraxen in der Verordnungshäufigkeit von

*Vortrag im Rahmen der 2. Internationalen Psychiatrischen Fortbildungstagung in Igl/Innsbruck vom 23. - 24. 9. 1983

Tab. 1. Anteil von mit Psychopharmaka behandelten depressiven Patienten in der Nervenarztpraxis (LINDEN 1983) bzw. psychiatrischen Klinik (GAEBEL & PIETZCKER; SCHMIDT et al. 1983)

	ambulant		stationär	
	endogen-depressiv N = 38	nicht endogen-depressiv N = 174	endogen-depressiv N = 101	nicht endogen-depressiv N = 28
Antidepressiva	55%	51%	90%	54%
Neuroleptika	24%	12%	43%	11%
Tranquillizer	18%	24%	48%	25%

Antidepressiva kein wesentlicher Unterschied zwischen endogenen und nichtendogenen depressiven Erkrankungen besteht (LINDEN 1983). Wie aus der Berliner Untersuchung hervorgeht (Tabelle 2), waren knapp 80% aller in der Nervenarztpraxis mit Antidepressiva behandelten depressiven Störungen nichtendogener Natur, davon die Hälfte depressive Neurosen und Persönlichkeitsstörungen. BARBER berichtete 1981 über eine Untersuchung in allgemeinärztlichen Praxen in England, wo nach einem Erstkontakt von durchschnittlich 5,6 min depressiv gestörten Patienten in der Hälfte der Fälle Tranquillizer oder Antidepressiva verschrieben

Tab. 2. Diagnostische Verteilung von 92 mit Antidepressiva behandelten Patienten in der Nervenarztpraxis (LINDEN 1983)

	Gesamt	nicht-endogen-depressiv
Affektive Psychosen (ICD: 296.1, 296.3, 298.0)	20%	
Neurotische Depression und depressive Persönlichkeit (ICD: 300.4, 301.1)	38%	50%
Akute depressive Reaktion (ICD: 308.0, 308.4, 309.0)	10%	13%
Depressive Anpassungsstörung (ICD: 309.1, 309.4)	26%	37%
Nicht näher klassifiziertes depressives Zustandsbild (ICD: 311.0)	6%	
	100%	100%

worden waren. Will man diese Fakten nicht kurzschlüssig als Ausdruck einer „5-Minuten-Medizin“ fehlinterpretieren, so bleibt die Frage nach der gesicherten Effektivität als Begründung einer derartigen Behandlungsstrategie.

Roland KUHN hat 1958 in einer amerikanischen Veröffentlichung zwar das besonders günstige Ansprechen typisch vitaler depressiver Verstimmungen im Rahmen endogener Depressionen auf Imipramin hervorgehoben, zugleich aber gute Erfolge bei maskierten, pseudoneurotischen Formen sowie zwanghaften, hysterischen, ängstlichen und phobischen Zuständen eindeutig neurotischer Genese berichtet. Reaktive Depressionen, besonders wenn sie nicht nach kurzer Zeit remittierten, sah er als absolute Indikation für eine Imipramin-Behandlung an. Schließlich erwähnte er auch ein günstiges Zusammenspiel zwischen Pharmakotherapie und Psychotherapie bei neurotischen Depressionen.

Der Frage, was heute, 25 Jahre später, an diesem Indikationskatalog, soweit er neurotische Erkrankungen betrifft, gesichert ist, soll im folgenden mit dem Akzent auf depressiven Störungen, aber auch Angst- und Zwangssyndromen nachgegangen werden.

Depressive Störungen

Gesicherte Effektivität kann nur belegt werden, wo ausreichend klare diagnostische Zuordnungen möglich sind. Nun umfaßt die nach Ausschluß somatogener und endogener bipolarer wie psychotischer

Depressionen übrigbleibende Gruppe unipolarer depressiver Störungen heterogene Krankheitsbilder. Während das diagnostische Stereotyp einer „endogenen“ oder „endogenomorphen“ (KLEIN 1974) Depression in verschiedener Hinsicht (Symptomatologie, Verlauf, Genetik, Therapieresponse etc.) empirisch recht gut abgesichert ist, gilt dies nicht gleichermaßen für die residuale Kategorie nicht-endogener Störungen. „Neurotische Depression“ und häufig synonym gebraucht „reaktive Depression“, „depressive Entwicklung“ und „depressive Persönlichkeit“ als im klinischen Alltag zur Routine gewordene und im ICD-9 verankerte Diagnosen werden vorwiegend nach Verlaufskriterien, Auslösefaktoren sowie Persönlichkeitsauffälligkeiten zu unterscheiden versucht. Die Abgrenzung untereinander ist nicht immer einfach, die Grenze zu endogenen Depressionen unscharf wie auch zu anderen neurotischen Störungen aufgrund der häufigen Polysymptomatik von Neurosen und Ubiquität depressiver Symptome (HELMCHEN und RÜGER 1980). So verwundert es nicht, daß die diagnostische Beurteilerübereinstimmung bei der neurotischen Depression mit 0.37 sehr niedrig, die Überschneidung mit anderen Depressionsformen groß (KLERMAN et al. 1979) und die prospektive Verlaufsstabilität gering ist (AKISKAL et al. 1978). Schließlich sind Persönlichkeitsauffälligkeiten nicht auf neurotische Depressionen beschränkt und auslösende Faktoren auch bei endogenen Depressionen nicht selten (MATUSSEK et al. 1981). So kommen beispielsweise Autoren wie AKISKAL et al. (1978) und KLERMAN et al. (1979) zu dem Schluß, das nosologische Konstrukt aufzugeben. Im amerikanischen Klassifikationssystem DSM-III geht die Diagnose in verschiedenen Depressionsunterformen auf, zusätzlich bietet sich dort die Möglichkeit, Persönlichkeit und psychosoziale Stressoren getrennt zu kodieren.

Diese kritischen Vorbemerkungen erscheinen angebracht, wenn im folgen-

den Ergebnisse von Untersuchungen zur antidepressiven Behandlung neurotischer und reaktiver Depressionen zu bewerten sind.

Eine frühe 4wöchige plazebokontrollierte Doppelblindstudie von BALL und KILOH (1959) an 97 ambulanten Patienten kam zu folgendem Ergebnis: Von den endogenen Depressionen respondierte 74% auf Imipramin im Gegensatz zu 59% der reaktiven Depressionen. Die entsprechenden Plazeboresponseraten lagen in beiden Gruppen um 20%. Viele der reaktiven Patienten litten, wenngleich von ihrer depressiven Symptomatik befreit, weiter an Spannungssymptomen und anderen neurotischen Manifestationen, ertrugen diese aber nach Angaben der Autoren leichter als vorher. KELLNER hat 1970 unter ca. 100 Arbeiten zur medikamentösen Behandlung neurotischer Patienten gefunden, daß in 6 von 7 plazebokontrollierten Studien an neurotisch-depressiven Patienten trizyklische Antidepressiva Plazebo überlegen waren. Ebenfalls hatten 3 von 5 plazebokontrollierten Studien mit MAO-Hemmern signifikante Besserungen unter Verum gegenüber Plazebo ergeben. Wirksamkeitsunterschiede zwischen trizyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern fanden sich nicht. MEYENDORF hat 1971 aus dem deutschsprachigen Raum eine offene Vergleichsstudie an 194 stationären Patienten, davon 173 mit endogenen und neurotischen Depressionen, vorgelegt. Unter kombinierter oraler und Infusionsbehandlung mit Clomipramin zeigten nach 6–8wöchiger Behandlung endogene Depressionen in 75% sehr gute und gute klinische Behandlungsergebnisse gegenüber 63% der neurotischen Depressionen. Die Mißerfolgsrate beider Krankheitsbilder lag bei 20%. Hervorzuheben ist, daß die neurotischen Depressionen zuvor längere Zeit psychotherapeutisch vergeblich behandelt worden waren und eine Polysymptomatik (Angst, hysterische, zwanghaft-phobische und hypochondrische Züge) geboten hatten. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß es sich bei den

respondierenden Patienten um pseudo-neurotische Varianten endogener Krankheitsbilder gehandelt haben könnte, und stellt das Konstrukt der neurotischen Depression als eigenständiger Krankheit in Frage.

Die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit von ROGERS und CLAY (1975) sind ein Beispiel für die Bemerkung von RICKELS (1968), daß letztlich das Ausmaß des Placeboeffekts darüber entscheidet, ob ein echter Medikamenteneffekt erkennbar wird oder nicht. Es fand sich (Reanalyse durch KERRY und ORME 1977), daß die Responserate auf Imipramin für alle 3 untersuchten Patientengruppen (endogene Depressionen, gemischt endogene und neurotische Depressionen, neurotische Depressionen) bei 70 % lag. Aufgrund der Placeboresponserate hingegen, die für die gemischte Gruppe am höchsten und für die Gruppe ambulanter neurotisch-depressiver Patienten mit 9 % am niedrigsten lag, ergibt sich der Schluß, daß die neurotischen Patienten mehr noch als die endogen depressiven Patienten von der medikamentösen Behandlung profitiert haben. Dieses Ergebnis steht allerdings im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, ohne daß die Autoren hierfür eine plausible Erklärung finden.

MORRIS und BECK (1974) berichten in ihrer Übersicht zur Wirksamkeit antidepressiver Medikamente bei nicht näher spezifizierten depressiven Störungen unter anderem über 26 ambulante placebokontrollierte Doppelblindstudien mit trizyklischen Antidepressiva, davon 77 % (20) zugunsten der Trizyklika. MAO-Hemmer erwiesen sich in allen 3 zitierten ambulanten Studien Placebo signifikant überlegen (100 %), in 2 ambulanten Studien ergab sich kein signifikanter Unterschied zu Imipramin. Aufgrund der einleitenden epidemiologischen Daten läßt sich der indirekte Schluß ziehen, daß der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva sowie MAO-Hemmern bei ambulanten, überwiegend neurotisch-depressiven Patienten effektiv ist.

BIELSKI und FRIEDEL kommen 1976 in einer Übersicht zur Responseprädiktion von trizyklischen Antidepressiva zu dem Ergebnis, daß endogene Charakteristika wie Gewichtsverlust, Früherwachen, psychomotorische Hemmung, allerdings keine Wahnsymptomatik, ein günstiges Ansprechen erwarten lassen, die Diagnose einer neurotischen oder reaktiven Depression sowie allgemein neurotische, hypochondrische oder hysterische Persönlichkeitszüge hingegen nicht. Aufgrund der methodischen Mängel einiger der zitierten Arbeiten räumen die Autoren jedoch ein, daß ein Teil neurotischer Patienten in Einklang mit der klinischen Erfahrung durchaus gut respondiere, und verweisen dabei auf die Befunde von RICKELS. RICKELS et al. (1970 a, 1970 b, DOWNING und RICKELS 1973) haben in einer Reihe von placebokontrollierten Doppelblindstudien die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva bei allerdings breit diagnostizierten neurotischen Depressionen zeigen können und dabei insbesondere auf die Settingabhängigkeit von Placebo-Verum-Unterschieden hingewiesen. Patienten in der Allgemeinpraxis zeigten in der Regel die besten Erfolge unter Verum, was darauf hinweisen könnte, daß mit zunehmender „Psychiatisierung“ des Settings der Anteil therapierefraktärer Patienten zunimmt. Es könnte aber auch bedeuten, daß sich für diese Patienten der Medikamenteneffekt gegen den Placeboeffekt des Kliniksettings nicht mehr abheben kann.

FOWLES und GERSH (1979) übersehen im wesentlichen die gleichen Studien und stellen in ihrer Wirksamkeitsbeurteilung trizyklischer Antidepressiva bei neurotischen Depressionen deren gute Placeboresponse mehr in den Vordergrund. Andererseits betonen sie den häufig protrahierten, chronisch rezidivierenden Verlauf dieses Krankheitsbilds. Zu dem damit angesprochenen Aspekt längerfristiger Behandlung wie auch katamnestischer Nachuntersuchungen liegen Ergebnisse von kontrollierten Studien zur kombinier-

ten Pharmako- und Psychotherapie depressiver Störungen vor (Tabelle 3; Übersicht bei GAEBEL und LINDEN 1984). Diese Untersuchungen wurden an ambulanten unipolaren, nichtpsychotischen, überwiegend neurotisch-depressiven Patienten durchgeführt. Zusammenfassend läßt sich aus den 3-4monatigen Studien zur Akutbehandlung (WEISSMAN et al. 1979, BELLACK et al. 1981, FRIEDMAN 1975, COVI et al. 1974, 1976) folgern, daß eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva signifikante Zustandsbesserungen sowohl hinsichtlich Psychopathologie als auch sozialer Integration erbringen kann. Auch speziell auf die Behandlung depressiver Störungen ausgerichtete Psychotherapieformen vorwiegend aus dem Kreis verhaltenstherapeutisch-kognitiver Verfahren können zu signifikanten Besserungen führen. Damit stehen Behandlungsalternativen zur Verfügung, die es z. B. erlauben, auf die sehr unterschiedlichen Früh-drop-out-Raten adaptiv zu reagieren, d. h. Patienten, die beispielsweise Medikamente ablehnen, psychotherapeutisch zu behandeln und umgekehrt. Differentielle Therapieeffekte wie frühe Wirkung der Antidepressiva auf vegetative Symptomatik und Schlafstörungen sowie psychotherapeutische Einflüsse auf Angst und Depressivität lassen sich offenbar im Sinne einer komplementären Interaktion ausnutzen. Unterschiede in der sozialen

Integration waren erst in der Einjahreskatamnese einer der Studien zugunsten der psychotherapeutisch behandelten Gruppe feststellbar. Ein wichtiges Ergebnis im Hinblick auf die Beeinflussung der Compliance der Patienten war, daß unter Psychotherapiebedingungen weniger Spät-drop-outs auftraten, d. h. bei einer Kombinationsbehandlung die Behandlungstreue eher gewährleistet zu sein scheint. In einer 8monatigen ambulanten Langzeitstudie von KLERMAN et al. (1974) an zu 85 % neurotisch-depressiven Patienten, die zuvor auf eine Akutbehandlung mit Amitriptylin angesprochen hatten, zeigte sich, daß Patienten unter der Erhaltungstherapie mit Amitriptylin sowohl hinsichtlich Symptomatik wie Rezidivhäufigkeit am besten abschnitten. Zusätzliche Effekte einer psychotherapeutischen Behandlung ließen sich für diesen Bereich nicht nachweisen, so daß offenbar das prophylaktische Potential von Amitriptylin voll ausgeschöpft wurde (Interaktionstyp der Reziprozität). Demgegenüber waren die unter Amitriptylin rezidivfrei gebliebenen Patienten mit zusätzlicher Psychotherapie ab 4. Monat sozial deutlich besser integriert (Arbeit, Ehe, soziale Kommunikation). In einer Einjahreskatamnese waren diese Behandlungsunterschiede allerdings nicht mehr nachweisbar. Allerdings waren nur 29 % der Patienten völlig beschwerdefrei. Chronisch depressiv waren 12 % der

Tab. 3. Therapiestudien zur Kombinationsbehandlung depressiver Störungen

Autoren	Dauer	Behandlung
WEISSMAN et al. (1979)	4 Monate	Amitriptylin (100-200 mg)/Interpersonale Therapie/Minimalkontakt (n = 81)
BELLACK et al. (1981)	3 Monate	Amitriptylin (200-300 mg)/Plazebo/ soz. Kompetenztraining/Psychodynam. Einzeltherapie (n = 72)
FRIEDMAN (1975)	3 Monate	Amitriptylin (100-200 mg)/Plazebo/ Paartherapie/Minimalkontakt (n = 196)
COVI et al. (1974)	4 Monate	Impramin (100-200 mg)/Diazepam (10-20 mg)/Plazebo/analyt. Gruppentherapie/Minimalkontakt (n = 218)
KLERMAN et al. (1974)	8 Monate	Amitriptylin (100-200 mg)/Plazebo/ Interpersonale Therapie/Minimalkontakt (n = 150)

Patienten, interessanterweise hatten sie keine aktive Therapie erhalten, wiesen höhere Neurotizismuswerte (im MPI) und katamnestisch einen höheren Tranquilizerverbrauch auf. Diese Ergebnisse unterstreichen den auch von anderen Autoren angegebenen rückfallprophylaktischen Effekt der Antidepressiva (DAVIS 1976) und damit die Notwendigkeit einer medikamentösen Langzeitbehandlung dieser Patientengruppe.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Gruppe neurotischer oder reaktiver Depressionen heterogen zusammengesetzt ist. Ansätze zur Subtypisierung mit multivariaten statistischen Verfahren anhand von Symptomatik, Persönlichkeit und Verlauf haben relativ übereinstimmend 3–4 Untergruppen ergeben (GERSH und FOWLES 1979). Wenn auch bisher klinisch von geringerer Bedeutung, scheint interessant, daß diese empirisch gefundenen Subgruppen unterschiedlich pharmakotherapeutisch respondieren. Zwei Gruppen, die von PAYKEL (1972) nach ihren hervorstechendsten Charakteristika als „hostile“ bzw. „junge“ Depressive mit Persönlichkeitsstörungen beschrieben wurden, hysterische Züge trugen und häufig als „reaktiv“ diagnostiziert wurden, sprachen gut auf Antidepressiva und MAO-Hemmer an (PAYKEL 1972, 1979), sind aber offenbar auch gute Placeboresponder. Möglicherweise besteht hier eine Überschneidung mit dem von KLEIN und DAVIS (1969) beschriebenen klinischen Bild der „hysteroiden Dysphorie“.

Als prägnanteste Gruppe konnten sog. „Angstdepressionen“ abgegrenzt werden (GERSH und FOWLES 1979), mit hohem Angstscore, Tendenz zu chronisch rezidivierendem Verlauf und schlechter Response auf Placebo, trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer (PAYKEL 1972, 1979). Diese Gruppe ist möglicherweise für manche der negativen Therapieergebnisse an neurotisch-depressiven Patienten verantwortlich. Am ehesten respondiert diese Gruppe auf Diazepam oder Phenothiazine (GERSH und FOWLES

1979). Unklar und kontrovers ist die Stellung dieser Gruppe zu den Angstsyndromen einerseits sowie depressiven Syndromen andererseits. Daß die Relation zwischen Angst und Depressivität für die Therapieresponse von Bedeutung ist, konnte RICKELS (1970 c) zeigen (Abb. 1): Bei vorherrschender Angstsymptomatik war Chlordiazepoxid, bei vorherrschender depressiver Symptomatik Amitriptylin, bei gleichstarker Ausprägung von Angst und Depressivität die Medikamentenkombination am günstigsten. Dabei schien das Ausmaß der Placeboresponse von der Höhe des Angstscores und nicht von der Höhe des Depressionsscores abzuhängen.

Die Bedeutung einer Unterscheidung zwischen prävalierender ängstlicher oder depressiver Symptomatik für die medikamentöse Differentialindikation ist allerdings nicht unwidersprochen geblieben, schon deshalb, weil beide klinisch häufig hoch korrelieren (JOHNSTONE et al. 1980). So kommen ROWAN et al. (1982) in einer placebokontrollierten Vergleichsstudie zwischen Amitriptylin und Phenelzin an einem ambulanten gemischten Patientengut mit depressiven Neurosen und Angstneurosen zu dem Ergebnis, daß beide Medikamente bereits nach 2 Wochen Placebo signifikant überlegen sind, sowohl antidepressive wie in geringerem Ausmaß anxiolytische Eigenschaften aufweisen, wobei Phenelzin Amitriptylin gering überlegen ist. Demnach sind trizyklische Antidepressiva sowie MAO-Hemmer bei dieser Population gute Behandlungsalternativen. Insbesondere hat sich in dieser Untersuchung die Behauptung, daß MAO-Hemmer Vorzüge bei einer Subgruppe atypischer Depressionen aufwiesen, nicht bestätigen lassen.

Andere Indikationen

Eine therapeutisch bedeutsame Unterscheidung ist die zwischen verschiedenen Angstsyndromen. Dies gilt insbesondere für die Unterscheidung zwischen ängst-

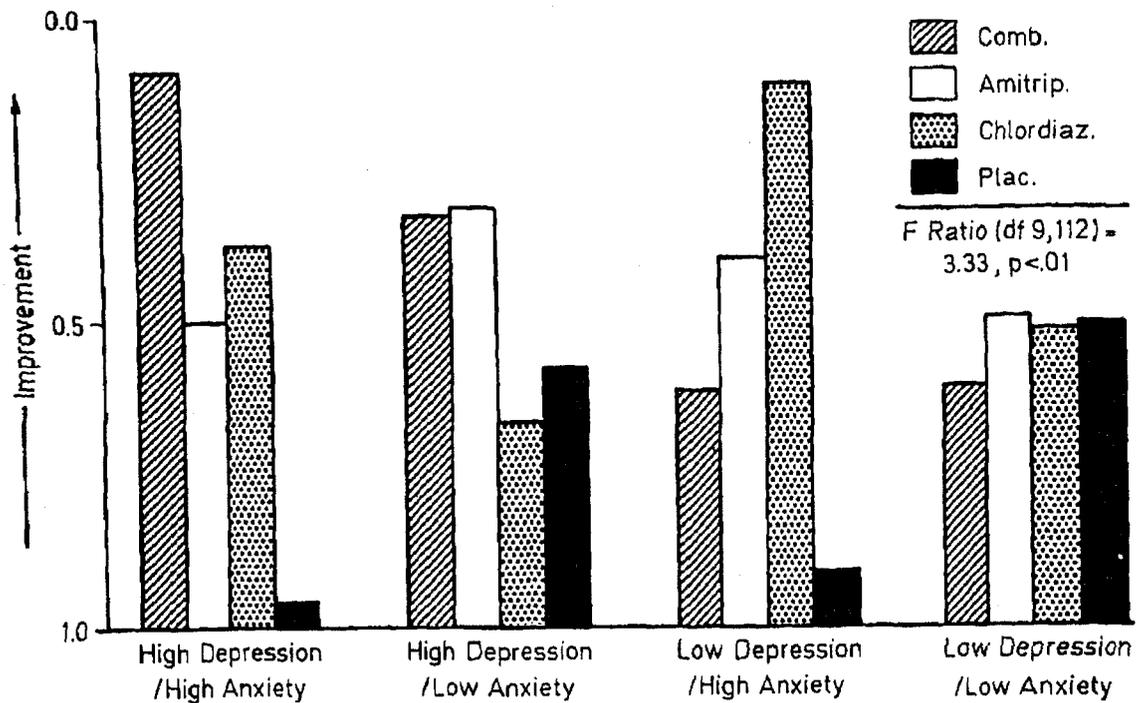


Abb. 1. Klinische Besserung nach 4 Wochen (HDS) in Abhängigkeit von Medikation und Relation ängstlich-depressiver Ausgangssymptomatik (RICKELS et al. 1970 c)

lich-phobischen Dauerzuständen und attackenartig auftretenden panischen Angstanfällen. Dieses Syndrom der „Angstattacke“ (Tabelle 4) zeichnet sich durch spontane, anfallsweise auftretende Angstzustände bis hin zur Panik sowie entsprechende psychophysiologische Korrelate aus. Angstattacken stehen mehr oder weniger im Zentrum verschiedenster neurotischer Erkrankungen wie Angstneurosen, Agoraphobien, phobischer Depersonalisationssyndrome, funktioneller kardiovaskulärer Störungen oder Mischneurosen mit phobischer, hysterischer und hypochondrischer Symptomatik. Diagnosen wie „atypische Depression“ und „phobisches Angstsyndrom“ gehören in diesen Zusammenhang. Hervorstechendstes Merkmal dieses häufig nicht auf den ersten Blick erkennbaren Syndroms ist ein zur Chronifizierung neigender Verlauf, fehlendes Ansprechen auf Benzodiazepine sowie häufig jahrelange frustrane psychotherapeutische Behandlungsversuche. Demgegenüber hat sich seit den ersten Beschreibungen therapeutischer Erfolge mit Imipramin und MAO-Hemmern die

Tab. 4. Diagnostische Kriterien für Angstattacken (nach RDC modifiziert)

- | | |
|----|---|
| A. | Überbesorgtheit oder Ängstlichkeit in Kombination mit: |
| | 1. Atemnot |
| | 2. Herzklopfen |
| | 3. Druckgefühl oder Schmerzen im Brustbereich |
| | 4. Kloß- oder Erstickungsgefühl |
| | 5. Dösigkeit, Schwindel, Gefühl der Unwirklichkeit |
| | 6. Taubheitsgefühl (Kribbeln) |
| | 7. Schwitzen |
| | 8. Ohnmachtsgefühl |
| | 9. Motorische Unruhe oder Zittern |
| | 10. Angst zu sterben, verückt zu werden, Kontrolle zu verlieren |
| B. | Häufigkeit mindestens 1 mal/Woche über 3-6 Wochen |
| C. | Nervosität zwischen den Angstattacken |
| D. | Soziale Folgestörungen, Abusus, Behandlungsersuchen |
| E. | Ausschluß einer körperlichen Ursache oder Psychose |

Wirksamkeit beider Substanzen in verschiedenen Studien immer wieder bestätigt (GRUNHAUS et al. 1981, KESSLER 1981). So konnten beispielsweise SHEE-

HAN et al. 1980 in einer ambulanten plazebokontrollierten Vergleichsstudie zwischen Imipramin und Phenelzin nach 3monatiger Behandlung Besserungsraten für beide Medikamente zwischen 80 und 90 % gegenüber 50 % unter Plazebo feststellen. Der wesentliche Effekt, der sich bereits ab 2. Woche abzuzeichnen beginnt, betrifft das Sistieren der Angstattacken. Antizipatorische Angst und phobisches Meideverhalten werden nur in geringerem Umfang sekundär beeinflusst, wie auch die fehlende Medikamentenwirkung bei rein phobischen Syndromen ohne Angstattacken zeigt. Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Verfahren wie In-vivo-Exposition oder systematische Desensibilisierung ist daher vorteilhaft (ZITRIN et al. 1980). Aufgrund der hohen Rückfallquote nach Absetzen der Medikation empfiehlt sich eine längerfristige Erhaltungstherapie.

Daß die Wirksamkeit der Antidepressiva auf Angstattacken nicht vom Vorhandensein depressiver Symptomatik abhängt, konnten verschiedene Studien zeigen (ZITRIN et al. 1980, SHEEHAN et al. 1980), trotzdem wird dieser Punkt kontrovers diskutiert. Demgegenüber weist die günstige Beeinflussung einer gleichzeitig bestehenden Zwangssymptomatik in der zitierten Arbeit von SHEEHAN et al. (1980) auf die innere Verwandtschaft phobischer Angst- und Zwangssyndrome hin. Daß allerdings ein Ansprechen von Zwangssyndromen auf MAO-Hemmer möglicherweise nur bei gleichzeitig vorliegenden Angstattacken zu erwarten ist, geht aus neueren Behandlungsergebnissen hervor (JENIKE et al. 1983). Die häufigsten Erfahrungen über die pharmakotherapeutische Beeinflussbarkeit von Zwangssyndromen liegen hingegen mit Clomipramin vor. So berichteten beispielsweise LOPEZ-IBOR und LOPEZ-IBOR (1974) aus einer offenen Studie an 29 Patienten unter kombinierter oraler und Infusionsbehandlung mit durchschnittlich 280 mg Clomipramin über 45 % völlige Heilungen und 45 %

Besserungen. Die Besserung der Zwangssymptomatik setzte nach 3-6wöchiger Behandlung ein. THOREN et al. (1980) berichten aus einer plazebokontrollierten Vergleichsstudie zwischen Clomipramin und Nortriptylin eine Responserate unter maximal 225 mg Clomipramin von 50 %, die sich erst ab der 5. Woche abzeichnete. Nortriptylin erwies sich hingegen als dem Plazebo nicht überlegen. Plasmaspiegeluntersuchungen und biochemische Untersuchungsergebnisse der gleichen Studie (THOREN et al. 1980 a) wurden von den Autoren so interpretiert, daß es für den antianankastischen Effekt des Clomipramin ein therapeutisches Fenster gibt. Katamnesen dieser langfristig weiterbehandelten Patienten bis zu 4 Jahren zeigten Rückfälle nur für nicht kooperative Patienten. Schließlich fanden MARKS et al. (1980), daß unter maximal 225 mg Clomipramin die Compliance mit einer In-vivo-Expositionsbehandlung größer als unter Plazebo war, die medikamentöse Behandlung also die Patienten offenbar „therapiefähiger“ machte. Möglicherweise in Zusammenhang damit fand sich ein additiver antianankastischer Therapieeffekt unter der kombinierten Pharmako- und Psychotherapie.

Schlußfolgerungen

Wie diese sicher nicht vollständige Übersicht zeigt, hat sich der eingangs erwähnte Indikationskatalog von KUHN hinsichtlich der antidepressiven Behandelbarkeit einer Reihe von „nichtendogenen“, im weitesten Sinne neurotischen Störungen, wenn auch nicht einstimmig, replizieren lassen. Dabei liegt die therapeutische Evidenz in der medikamentösen Beeinflussbarkeit neurotischer Depressionen überwiegend im ambulanten Bereich und entspricht damit wohl dem breit praktizierten Vorgehen. Sieht man von den methodischen Mängeln der vorgestellten Untersuchungen ab, dann betonen andererseits die fehlende Einstimmigkeit und die wechselnden Plazeboresponseraten die

Notwendigkeit einer therapiebezogenen Differentialdiagnostik. Mit der zum ambulanten Bereich hin zunehmenden „Verdünnung“ typischer Krankheitsbilder, vielfach bunterer Symptomkonstellation bei gleichzeitig abnehmendem Schweregrad, wird der diagnostische Prozeß allerdings nicht leichter. Nur bedingt erlauben unsere derzeitigen diagnostischen Möglichkeiten die Abgrenzung zwischen z. B. situativen, selbstlimitierenden depressiven Syndromen, depressiven Syndromen bei Charakterstörungen oder abortiven Formen und Vorformen manisch-depressiven Krankseins. Oft wird der Verlauf über Diagnose und Therapieindikation mit zu entscheiden haben.

Hier ist nun vermutlich sowohl hinsichtlich Differentialdiagnostik wie Differentialindikation zukünftig einiges von der biologischen Bearbeitung der Neurosen zu erwarten. Vorläufig werden aber in der praktischen Arbeit die gewohnten diagnostischen Stereotype neurotischer Störungen weiter notwendig und hilfreich sein. Wie aber das Beispiel der Panikattacke, ein eher pharmakotherapeutisch definiertes Syndrom, zeigt, ist eine vorläufig deskriptive, keine bestimmte Ätiologie präjudizierende Betrachtungsweise therapeutisch außerordentlich fruchtbar.

Was die Differentialindikation der Antidepressiva betrifft, so haben sich auch tetrazyklische Antidepressiva wie Maprotilin in der Behandlung neurotischer Depressionen den trizyklischen Antidepressiva als ebenbürtig erwiesen (VAN DER VELDE 1981). Im Einzelfall wird man sich in der Praxis außer am Nebenwirkungsprofil bezüglich Zielsymptomen weiter am 3-Komponenten-Schema von KIELHOLZ (1971) orientieren. So sind Doxepin (DAVIS 1980) wie auch Mianserin (MURPHY 1978) als besonders anxiolytisch wirksame Antidepressiva bei ängstlich-depressiven neurotischen Störungen empfohlen worden. Inwieweit bei Angst- und Zwangssyndromen vorwiegend serotonerg wirkende Antidepressiva wie Clomipramin zur Anwendung kommen sollten,

ist noch offen (MAVISSAKALIAN 1983). Hinsichtlich der Dosierung zeigen Dosierungsgewohnheiten in Nervenarztpraxen (LINDEN et al. 1983) sowie Ergebnisse von Plasmaspiegeluntersuchungen, daß ambulante neurotisch-depressive Patienten offenbar auf geringere Dosen respondieren, als üblicherweise empfohlen werden (LINOILA et al. 1980).

MAO-Hemmer in den hier vorgestellten Indikationen haben sich gegenüber trizyklischen Antidepressiva als allenfalls gering überlegen herausgestellt. Sie sind aber als Therapiealternative, z. B. bei Therapieversagen auf Trizyklika, bei Beachtung der üblichen Kautelen sicher in der Anwendung. Dies gilt auch für eine eventuell erforderliche Kombination mit trizyklischen Antidepressiva (RAZANI et al. 1983).

Abschließend sei betont, daß in dem heute geläufigen, mehrdimensionalen Behandlungsansatz psychiatrischer Erkrankungen die antidepressive Pharmakotherapie neurotischer Störungen durchaus ihren Platz hat. Dies gilt um so mehr, als negative therapeutische Effekte bzw. negative Interaktionen mit psychotherapeutischen Verfahren nicht nachweisbar waren. Im Gegenteil haben gerade die Kombinationsstudien gezeigt, daß sich differentielle Therapieeffekte synergistisch nutzen lassen. Damit stehen Therapiealternativen zur Verfügung, die es erlauben, die Behandlung adaptiv auf den individuellen Patienten abzustimmen.

Literatur

AKISKAL HS, BITAR AH, BUZANTIAN VR, ROSENTHAL TL, WALKER PW (1978) The Nosological Status of Neurotic Depression. Arch Gen Psychiatry 35: 756–766

American Psychiatric Association (ed) (1981) Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, DSM-III. American Psychiatric Association, Washington

BALL JRB, KILOH LG (1957) A Controlled Trial of Imipramine in Treatment of Depressive States. Brit Med J 21: 1052–1055

- BARBER JH (1981) Depressive Illness in General Practice. *Acta psychiat scand* 63, Suppl. 290: 441-446
- BELLACK AS, HERSEN M, HIMMELHOCH J (1981) Social Skills Training Compared with Pharmacotherapy and Psychotherapy in the Treatment of Unipolar Depression. *Am J Psychiatry* 138: 1562-1567
- BIELSKI RJ, FRIEDEL RO (1976) Prediction of Tricyclic Antidepressant Response. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1479-1489
- COVI L, LIPMAN RS, DEROGATIS LR, SMITH JE, PATTISON JH (1974) Drugs and Group Psychotherapy in Neurotic Depression. *Am J Psychiatry* 131: 191-198
- COVI L, LIPMAN RS, ALARCON RD, SMITH VK (1976) Drug and Psychotherapy Interactions in Depression. *Am J Psychiatry* 133: 502-508
- DAVIS JM (1976) Overview: Maintenance Therapy in Psychiatry: II. Affective Disorders. *Am J Psychiatry* 133: 1-13
- DAVIS JM (1980) Antidepressant Drugs. In: Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ (eds) *Comprehensive Textbook of Psychiatry/III*, Vol. 3. Williams-Wilkins, Baltimore - London
- DOWNING RW, RICKELS K (1973) Predictors of Response to Amitriptyline and Placebo in Three Outpatient Treatment Settings. *J Nerv Ment Dis* 156: 109-129
- FOWLES DC, GERSH FS (1979) Neurotic Depression: The Endogenous-Neurotic Distinction. In: Depue RA (ed) *The Psychobiology of the Depressive Disorders*. Academic Press, New York - London
- FREEDMAN AS (1975) Interaction of Drug Therapy with Marital Therapy in Depressive Patients. *Arch Gen Psychiatry* 32: 619-637
- GAEBEL W, LINDEN M (1984) Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie in der Behandlung depressiver Störungen. In: Baumann U, Berbalk H, Seidensticker G (Hrsg.) *Klinische Psychologie - Trends in Forschung und Praxis*, Band 6. Hans Huber Verlag, Bern - Stuttgart - Wien
- GAEBEL W, PIETZCKER A (in Vorbereitung). Die Prognose schizophrener und nicht-schizophrener Erkrankungen - Ergebnisse einer prospektiven Verlaufsstudie.
- GERSH FS, FOWLES DC (1979) Neurotic Depression: The Concept of Anxious Depression. In: Depue RA (ed) *The Psychobiology of the Depressive Disorders*. Academic Press, New York - London
- GRUNHAUS L, GLOGER S, WEISSTUB E (1981) Panic Attacks - A Review of Treatments and Pathogenesis. *J Nerv Ment Dis* 169: 608-613
- HELMCHEN H, RÜGER U (1980) Neurosen und psychosomatische Erkrankungen als klassifikatorisches und diagnostisches Problem. *Zschr Psychosom Med* 26: 205-216
- JENIKE MA, SURMAN OS, CASSEM NH, ZUSKY P, ANDERSON WH (1983) Monoamine Oxidase Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 44: 131-132
- JOHNSTONE EC, CUNNINGHAM-OWENS DG, FRITH CD, McPHERSON K, DOWIE C, RILEY G, GOLD A (1980) Neurotic Illness and Its Response to Anxiolytic and Antidepressant Treatment. *Psychol. Med.* 10: 321-328
- KELLNER R (1970) Drugs, Diagnoses, and Outcome of Drug Trials with Neurotic Patients. *J Nerv Ment Dis* 151: 85-96
- KERRY RJ, ORME JE (1977) Correspondance - Imipramine and Depression. *Brit J Psychiatr* 130: 199
- KESSLER KA (1981) Drug Treatment of the Phobic-Anxiety Syndrome. *Psychiatric Annals* 11: 21-25
- KIELHOLZ P (1971) Diagnose und Therapie der Depression für den Praktiker. Lehmanns Verlag, München
- KLEIN DF (1974) Endogenomorphic Depression - A Conceptual and Terminological Revision. *Arch Gen Psychiatry* 31: 447-454
- KLEIN DF, DAVIS JM (1969) Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders. De Williams & Wilkins Company, Baltimore
- KLERMAN GL, DiMASCIO A, WEISSMAN MM, PRUSOFF B, PAYKEL ES (1974) Treatment of Depression by Drugs and Psychotherapy. *Am J Psychiatry* 131: 186-191
- KLERMAN GL, ENDICOTT J, SPITZER R, HIRSCHFELD RMA (1979) Neurotic Depressions: A Systematic Analysis of Multiple Criteria and Meanings. *Am J Psychiatry* 136: 57-61

- KUHN R (1958) The Treatment of Depressive States with G22355 (Imipramine-Hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115: 459–464
- LINDEN M (1983) Nicht-endogene Depressionen in der Sicht niedergelassener Nervenärzte. In: Haase, H-J (Hrsg) *Der depressive Mensch* (im Druck)
- LINDEN M, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, WILKE-BURGER H (1983) Dosages and Serum Levels of Amitriptyline in Depressed Outpatients under Routine Treatment Conditions. Supporting Low-Dose Therapy? *Psychopharmacol Bull* 19: 106–108
- LINNOILA M, SEPPALA T, MATTILA MJ, VIHKO T, PARKARINEN A, SKINNER T (1980) Clomipramine and Doxepine in Depressive Neuroses. *Arch Gen Psychiatry* 37: 1295–1299
- LOPEZ-IBOR JJ, LOPEZ-IBOR JM (1974) Die psychopharmakologische Behandlung von Zwangsneurosen. *Arzneim-Forsch* 24: 1119–1122
- MARKS IM, STERN RS, MAWSON D, COBB J, McDONALD R (1980) Clomipramine and Exposure for Obsessive-Compulsive Rituals: 1. *Brit J Psychiat* 136: 1–25
- MATUSSEK P, SOLDNER M, NAGEL D (1981) Identification of the Endogenous Depressive Syndrome Based on the Symptoms and the Characteristics of the Course. *Brit J Psychiat* 138: 361–372
- MAVISSAKALIAN M (1983) Antidepressants in the Treatment of Agoraphobia and Obsessive-Compulsive Disorder. *Comprehensive Psychiatry* 24: 278–284
- MEYENDORF R (1971) Behandlung neurotischer Depressionen mit Antidepressiva. *Pharmakopsychiat* 6: 318–333
- MORRIS JB, BECK AT (1974) The Efficacy of Antidepressant Drugs – A Review of Research (1958 to 1972). *Arch Gen Psychiatry* 30: 667–674
- MURPHY JE (1978) Mianserin in the Treatment of Depressive Illness and Anxiety States in General Practice. *Brit J Clin Pharmacol* 5, Suppl. 2: 81–85
- PAYKEL ES, KLERMAN GL, PRUSOFF BA (1970) Treatment Setting and Clinical Depression. *Arch Gen Psychiatry* 22: 11–21
- PAYKEL ES (1972) Depressive Typologies and Response to Amitriptyline. *Brit J Psychiat* 120: 147–156
- PAYKEL ES, PARKER RR, PENROSE JJ, RASSABY ER (1979) Depressive Classification and Prediction of Response to Phenelzine. *Brit J Psychiat* 134: 572–581
- RAZANI J, WHITE KL, WHITE J, SIMPSON G, SLOANE RB, REBAL R, PALMER R (1983) The Safety and Efficacy of Combined Amitriptyline and Tranylcypromine Antidepressant Treatment. *Arch Gen Psychiatry* 40: 657–661
- RICKELS K (1968) Non-Specific Factors in Drug Therapy of Neurotic Patients. In: Rickels K (ed) *Non-Specific Factors in Drug Therapy*. Charles Thomas Publ., Springfield, Illinois
- RICKELS K, GORDON PE, JENKINS W, PERLOFF M, SACHS T, STEPANSKY W (1970 a) Drug Treatment in Depressive Illness. *Dis Nerv Syst* 31: 30–42
- RICKELS K, GORDON PE, WEISE CC, BAZILIAN SE, FELDMAN HS, WILSON EA (1970 b) Amitriptyline and Trimipramine in Neurotic Depressed Outpatients: A Collaborative Study. *Am J Psychiatry* 127: 208–218
- RICKELS K, HESBACHER P, DOWNING RW (1970 c) Differential Drug Effects in Neurotic Depression. *Dis Nerv Syst* 31: 468–475
- ROGERS SC, CLAY PM (1975) A Statistical Review of Controlled Trials of Imipramine and Placebo in the Treatment of Depressive Illnesses. *Brit J Psychiat* 127: 599–603
- ROWAN PR, PAYKEL ES, PARKER RR (1982) Phenelzine and Amitriptyline: Effects on Symptoms of Neurotic Depression. *Brit J Psychiat* 140: 475–483
- SCHMIDT LG, NIEMEYER R, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B (1983) Drug Prescribing Pattern of a Psychiatric University Hospital in Germany. *Pharmacopsychiat* 16: 35–42
- SHEEHAN DV, BALLENGER J, JACOBSEN G (1980) Treatment of Endogenous Anxiety with Phobic, Hysterical, and Hypochondriacal Symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 37: 51–59
- SPITZER RL, ENDICOTT J, ROBINS E (1982) Forschungsdiagnosekriterien (RDC). Deutsche Bearbeitung: Klein, HE, Beltz Verlag, Weinheim – Basel
- THOREN P, ASBERG M, CRONHOLM B, JÖRNSTEDT L, TRÄSKMAN L (1980) Clomipramine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 37: 1281–1285

THOREN P, ASBERG M, BERTILSSON L, MELSTROM B, SJÖQVIST F, TRÄSKMAN L (1980 a) Clomipramine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. II. Biochemical Aspects. Arch Gen Psychiatry 37: 1289-1294

VELDE C van der (1981) Maprotiline versus Imipramine and Placebo in Neurotic Depression. J Clin Psychiatry 42: 138-141

WEISSMAN MM, PRUSOFF BA, DIMASCIO A, NEU C, GOCLANEY M, KLIERMAN GL (1979) The Efficacy of

Drugs and Psychotherapy in the Treatment of Acute Depressive Episodes. Am J Psychiatry 136: 555-558

ZITRIN CM, KLEIN DF, WOERNER MG (1980) Treatment of Agoraphobia with Group Exposure In Vivo and Imipramine. Arch Gen Psychiatry 37: 63-72

Adresse des Korrespondenzautors: Dr. W. Gaebel, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der FU Berlin, Eschenallee 3, D-1000 Berlin 19.