



Der Schlafentzug (bis 24-48 Stunden) wurde bei depressiven Episoden untersucht. Komplett/partiell (ab 01:00 Uhr) nahezu gleichwertig.

60% Response

Nach Schlafentzug sofortige Besserung der Stimmung und der psychomotorischen Verlangsamung. Meist nur kurz anhaltend.

Cave: Während Schlafentzug und am Folgetag keine Schlafperiode/Kurzschlaf!

Insbesondere unter Beobachtung wie im stationären Rahmen kann der Schlafentzug bei therapieresistenten Patienten versucht werden





Die Lichttherapie wird bei der saisonal affektiven Störung (SAD) angewendet – aber auch bei nicht-saisonalen Depressionen wirksam

2500 – **10000 Lux** (täglich), 30-60 Minuten

je früher das Morgenlicht, desto besser der Behandlungserfolg

optimaler chronobiologischer Startzeitpunkt:

Morning-Evingsness-Questionnaire (Chronotyp) www.cet.org



Lichteinfall auf Retina – Nucleus suprachiasmaticus – GABA
Hemmung der Melatoninfreisetzung

Wirz-Justice et al. 2008, Beauchemin und Hays 1997,

Golden et al. 2005, Lam et al. 2016, JAMA Psychiatry 73: 56-63





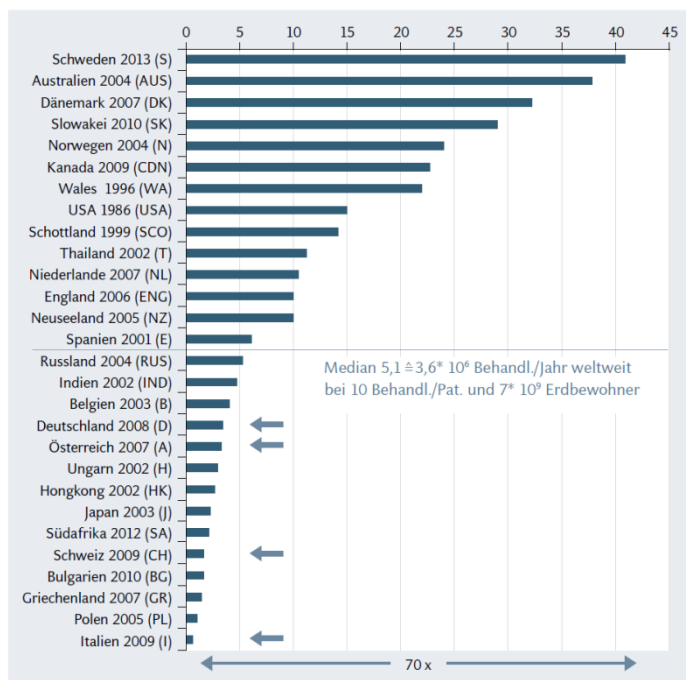
Elektrokonvulsionstherapie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

wirksamste antidepressive Behandlung – Rückgang der Beschwerden in 50-90 %:

- 50-60% Response bei Therapieresistenz,
- 80-90% Response bei Nicht-Pharmakoresistenz
- Kurznarkose: ernste Komplikationen in 1 : 30.000 Behandlungen



Anzahl der mit EKT behandelten Patienten pro 100.000 Einwohner weltweit (Grözinger 2016)





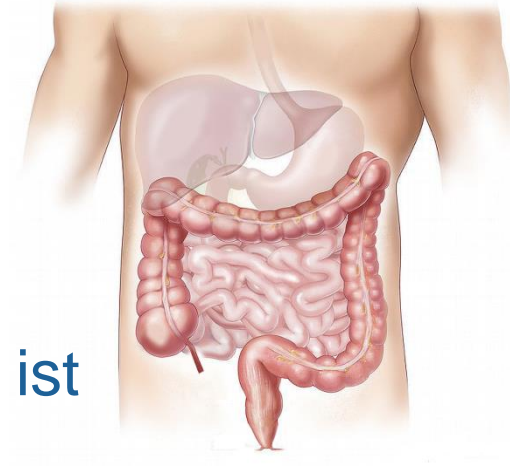
Beispiel: individualisierte medikamentöse Behandlung = optimale persönliche Therapie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Individuelles, genetisch festgelegtes
Stoffwechselprofil der Leber:

Die testgeleitete medikamentöse Behandlung ist
wirksamer und risikoärmer





Problem: Hohe individuelle Unterschiede im Ansprechen auf Antidepressiva



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Welcher Patient profitiert von welchem Medikament in welcher Dosierung am besten?

- Oft: Versuch-und-Irrtum-Methode bei der Auswahl eines individuell passenden Antidepressivums
- Verzögerte Wirkdauer eines Antidepressivums → lange Therapieversuche (mind. 4-6 Wochen) → Gefahr der Chronifizierung bei Scheitern mehrerer Behandlungsversuche



Genetische Varianten in pharmakokinetischen Genen (z.B. CYP-Gene, ABCB1)

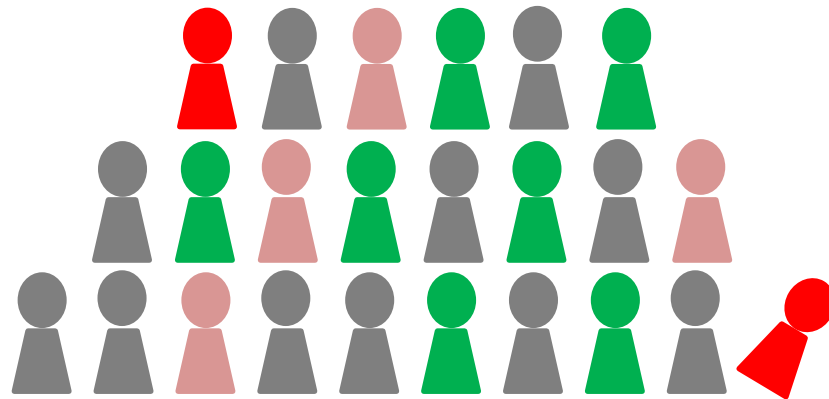


individuelle Unterschiede in den Konzentrationen eines Antidepressivums im Körper/Gehirn



Pharmakogenetik:

Wie hängen Unterschiede in der DNA-Sequenz eines einzelnen Gens oder des Genoms mit der individuellen Reaktion auf ein Medikament zusammen?



Enzymfamilie Cytochrom P450 (Phase 1-Hämoproteine, Oxidoreduktasen: Hydroxylierung):

Hohe genetische Variabilität: ca. 80% extensive (=normale), 7% langsame, 5-10% intermediäre, 2-3% ultraschnelle Metabolisierer

Metabolische Phänotypen des CYP2D6

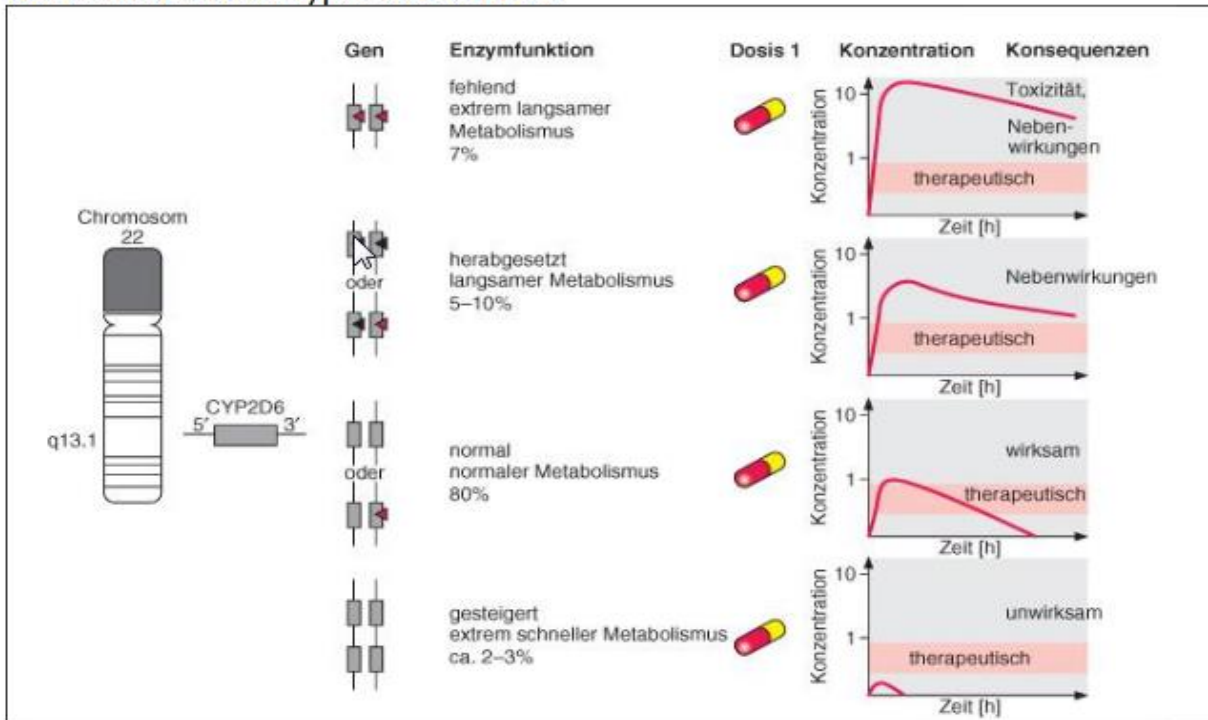
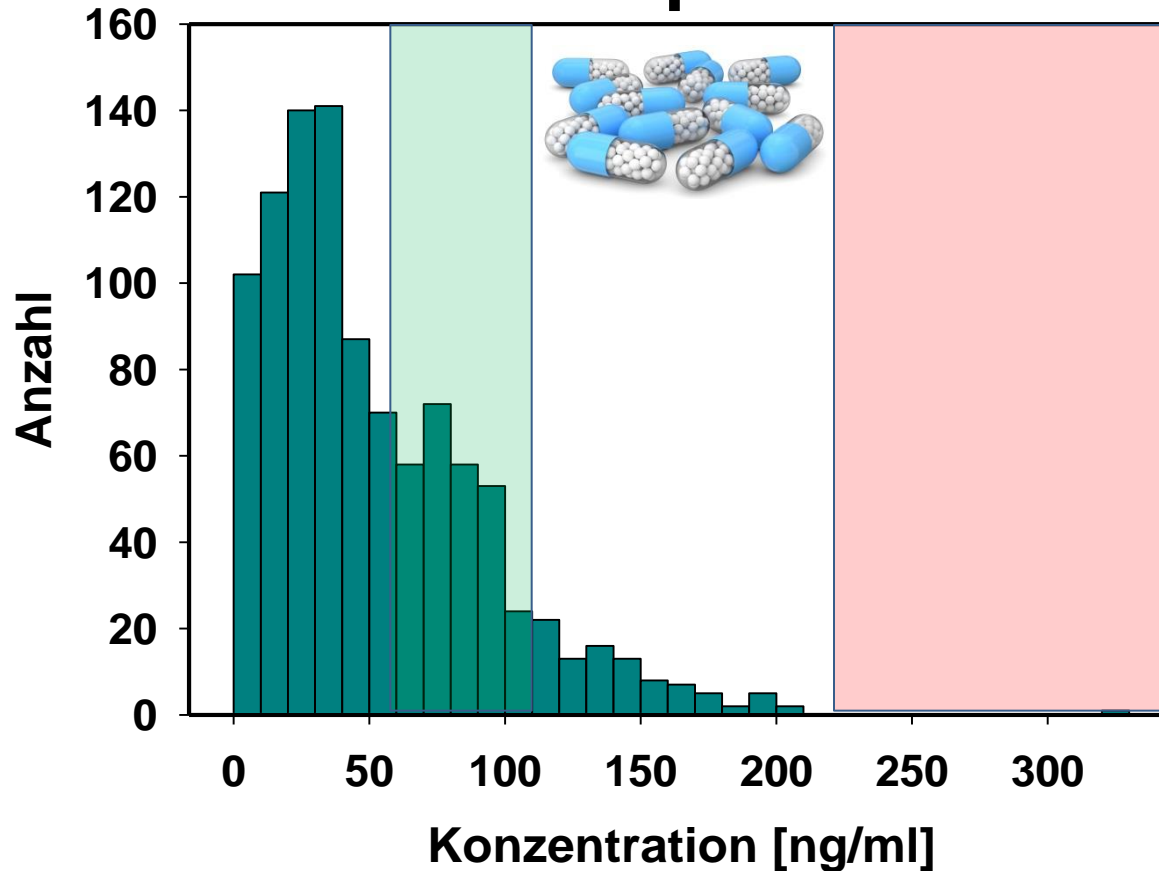


Abb.1 A.Jetter (2014)

Citalopram



Therapeutischer Bereich
50-110 ng/ml

Alarm-Bereich ab
220 ng/ml

Halbwertszeit [Stunden] 33



GeneSight® Psychotropic COMBINATORIAL PHARMACOGENOMIC TEST



Patient, Sample

DOB: 7/22/1984
Order Number: 9904
Report Date: 6/22/2016
Clinician: Sample Clinician
Reference: 1456CIP

Questions? Call 855.891.9415 or
email medinfo@assurexhealth.com

ANTIDEPRESSANTS

USE AS DIRECTED

desvenlafaxine (Pristiq®)
levomilnacipran (Fetzima®)
vilazodone (Viibryd®)

MODERATE GENE-DRUG INTERACTION

trazodone (Desyrel®) 1
venlafaxine (Effexor®) 1
selegiline (Emsam®) 2
fluoxetine (Prozac®) 1,4
citalopram (Celexa®) 3,4
escitalopram (Lexapro®) 3,4
sertraline (Zoloft®) 3,4

SIGNIFICANT GENE-DRUG INTERACTION

bupropion (Wellbutrin®) 1,6
mirtazapine (Remeron®) 1,6
amitriptyline (Elavil®) 3,8
clomipramine (Anafranil®) 1,6,8
desipramine (Norpramin®) 1,6,8
doxepin (Sinequan®) 1,6,8
duloxetine (Cymbalta®) 1,6,8
imipramine (Tofranil®) 1,6,8
nortriptyline (Pamelor®) 1,6,8
vortioxetine (Trintellix®) 1,6,8

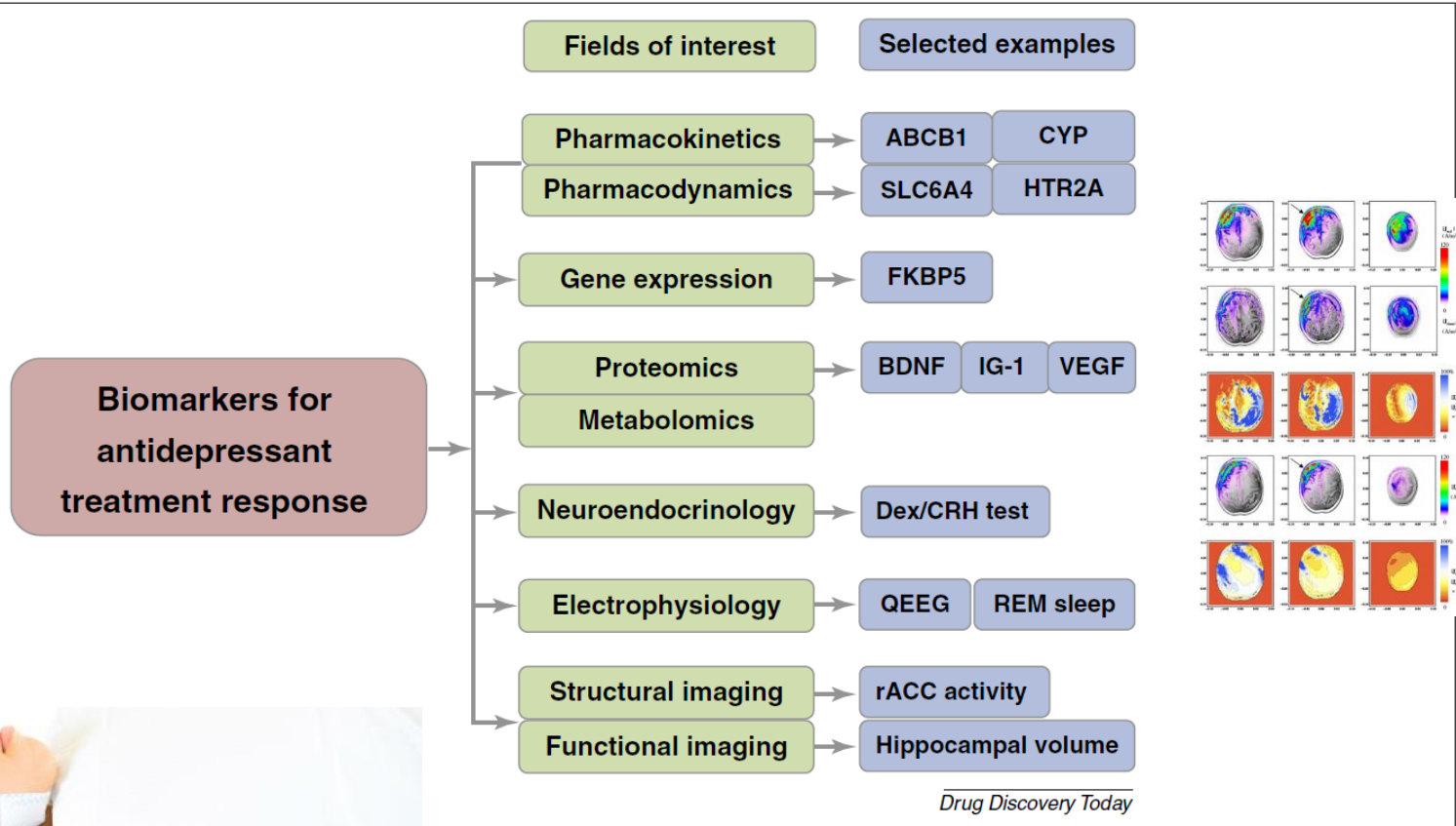




Entwicklungen: wen behandeln wir wie?



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Max-Planck-Institut
für Psychiatrie



seit 2014 Psychotherapie-Forschung
am Max-Planck-Institut für Psychiatrie:

biologische Neuropsychotherapie



Optimierte Psychotherapie Identifikation am Max-Planck-Institut für Psychiatrie: Die OPTIMA-Studie

Kopf-Beck, J., Egli, S., Rein, M., Kappelmann, N., Fietz, J., Rek, K., Keck, M. E.





“Nicht die Dinge selbst, sondern die Meinungen über dieselbigen beunruhigen die Menschen”

Epiktet (50-138), Handbüchlein der Moral





Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie



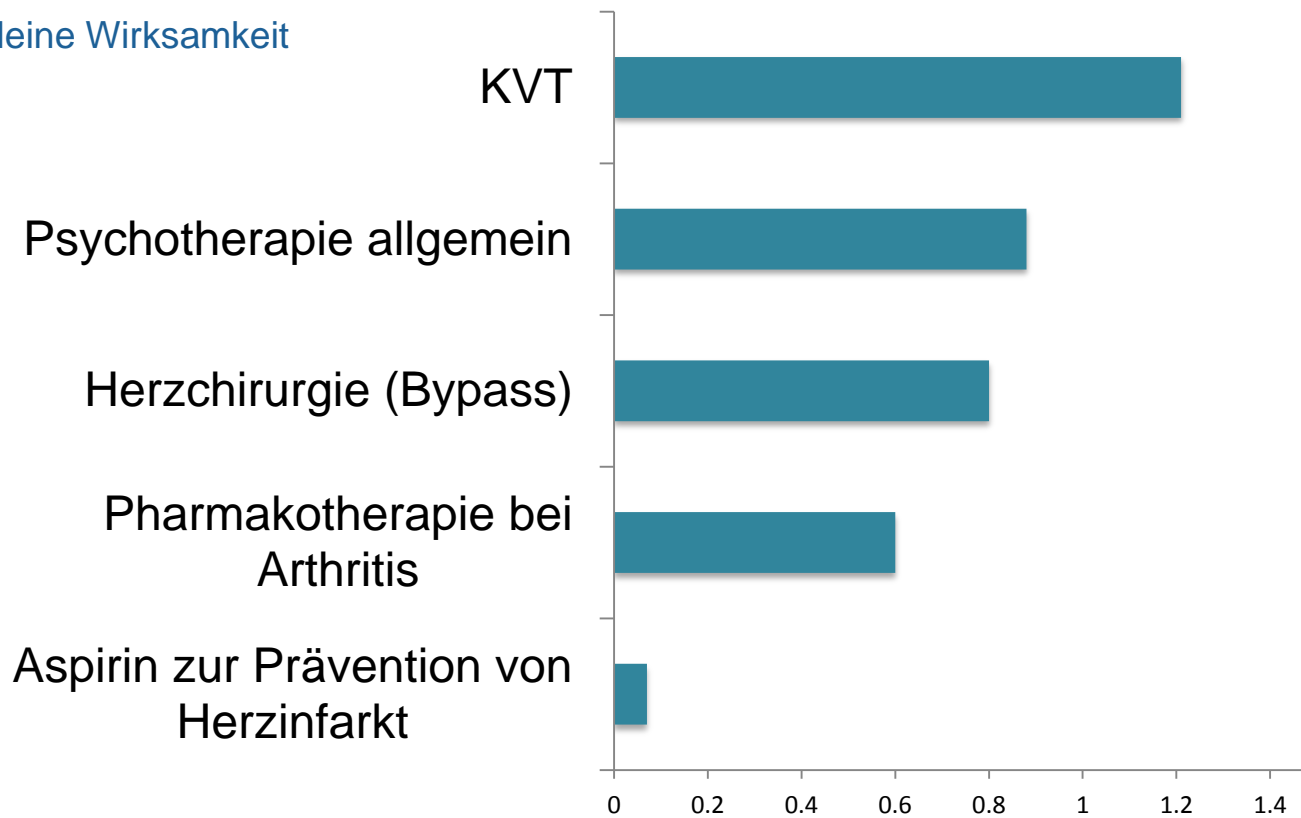
Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Effektstärken d :

>0.8 = große Wirksamkeit

>0.5 = mittlere Wirksamkeit

>0.2 = kleine Wirksamkeit

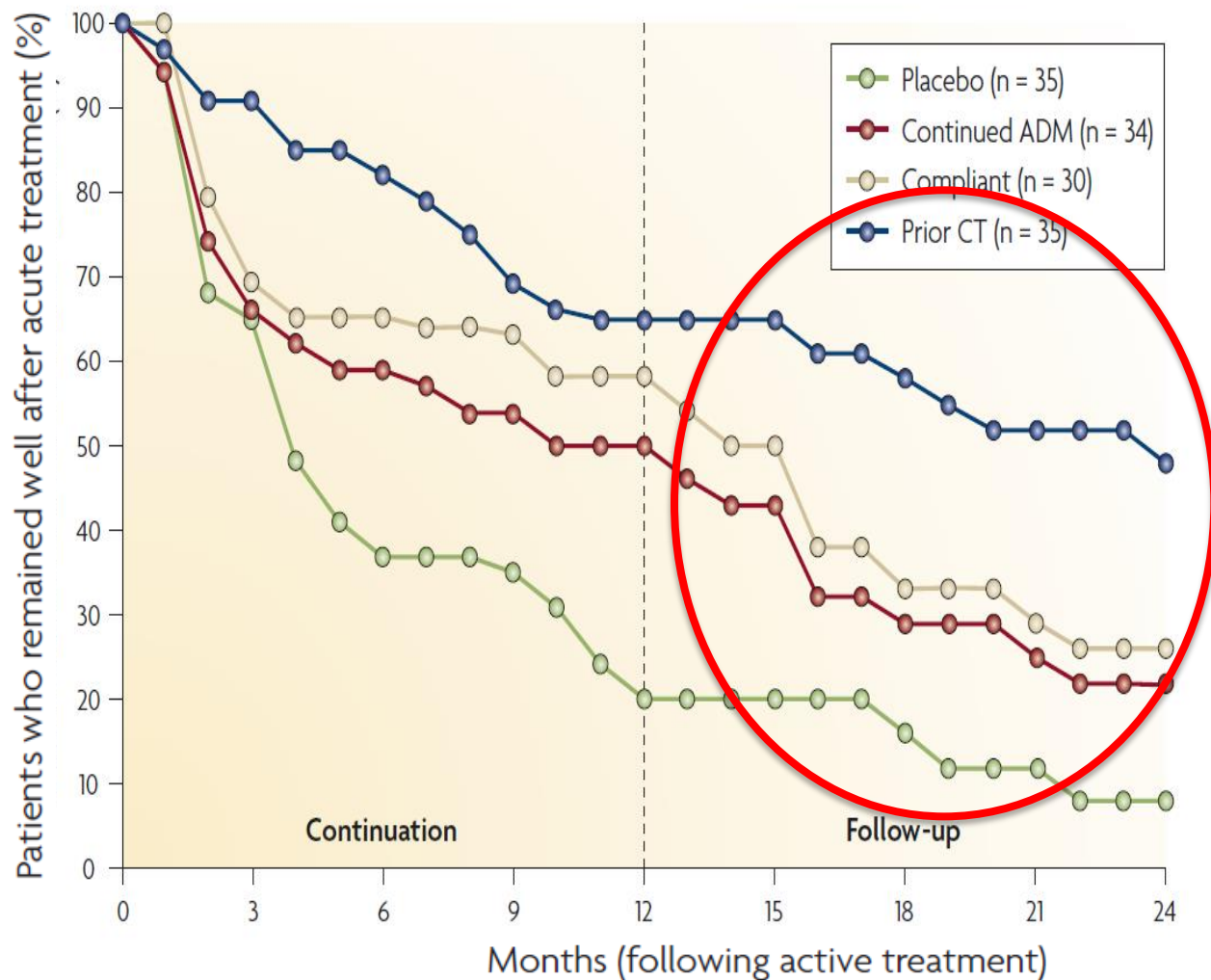




Unterschiedliche Langzeitwirkung: Psychotherapie vs. Pharmakotherapie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



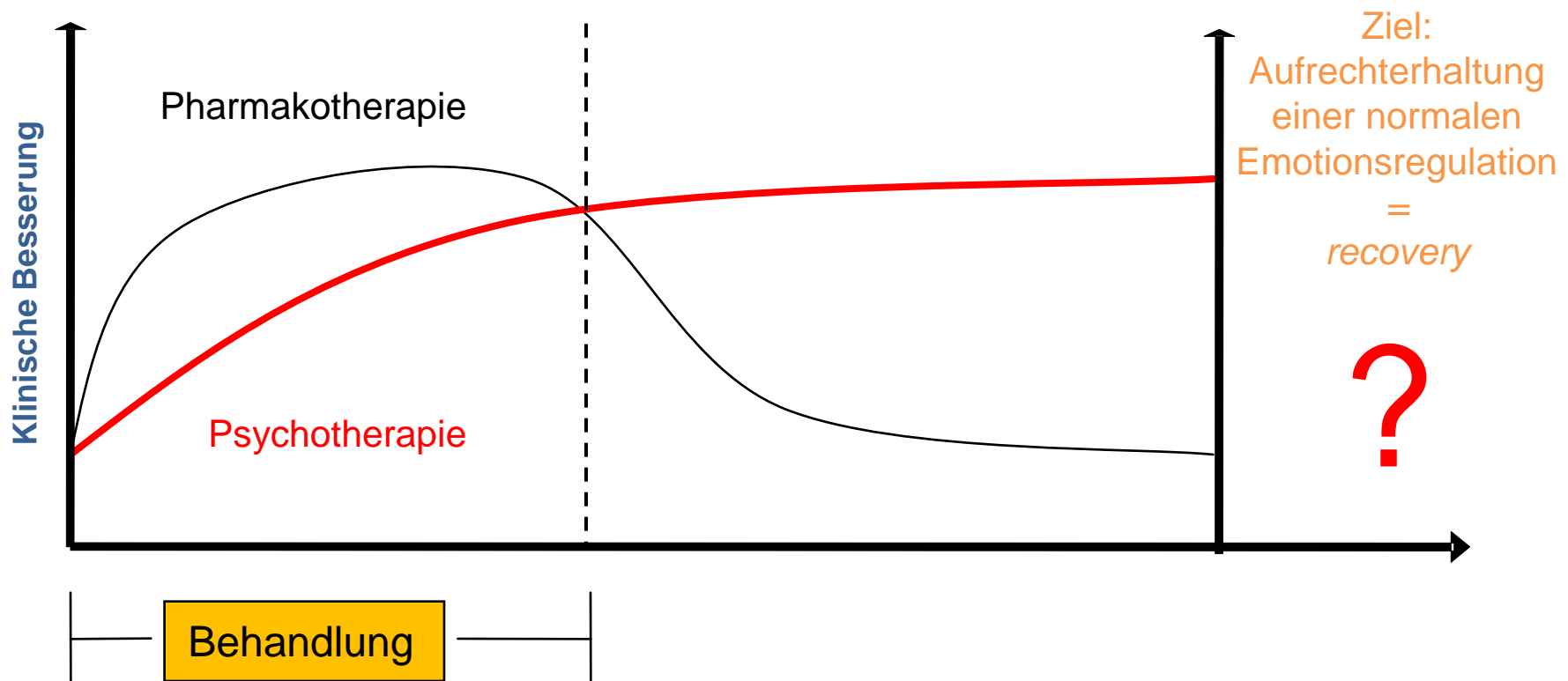


Aber: Antidepressiva wirken schneller, Psychotherapie wirkt länger



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

- Gemeinsame Wirkmechanismen – unterschiedliche Wirkmechanismen?
- Was genau geschieht bei Psychotherapie?
- Psychotherapie = neues Lernen (re-learning), Normalisierung der Stimmungsregulation
- Wie können wir die Wirkung verbessern: therapeutisches Fenster/ Plastizitäts-Fenster, die richtigen Schaltkreise modulieren?





Heterogenität der Diagnose Depression – unterschiedliche biologische Subtypen....



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

...führt zu immer gleichen Ergebnissen: the *Dodo bird-verdict*?

... die Lösung: individuelle Auswahl der Psychotherapie vs. «Standardbehandlung»

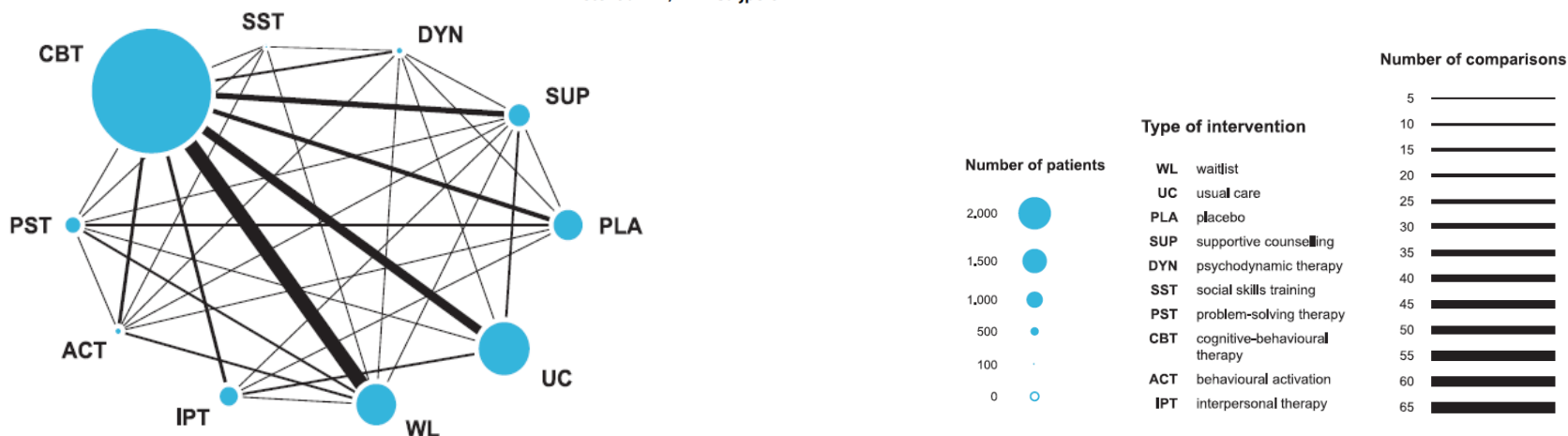
...wie können wir die Wirksamkeit verbessern?

...Problem: Vergleiche? Placeboeffekte? Statistische Power: Studien sind zu klein

2013

Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis

Jürgen Barth^{1,3*}, Thomas Munder^{1,3}, Heike Gerger¹, Eveline Nüesch^{1,2,3}, Sven Trelle^{1,2}, Hansjörg Znoj⁴, Peter Jüni^{1,2}, Pim Cuijpers⁵





- ca. 35-45% der Patienten bleiben beeinträchtigt, einige verschlechtern sich sogar unter Therapie

Unvollständige Remission birgt das grösste Risiko für Wiedererkrankung und chronischen Verlauf

- Klinische und sozio-demographische Charakteristika sind relativ schwache und inkonsistente Prädiktoren

What's best for my patient?

Why 1/3 nonresponders? They do not get what they need....

Matching patients to the treatment that they need

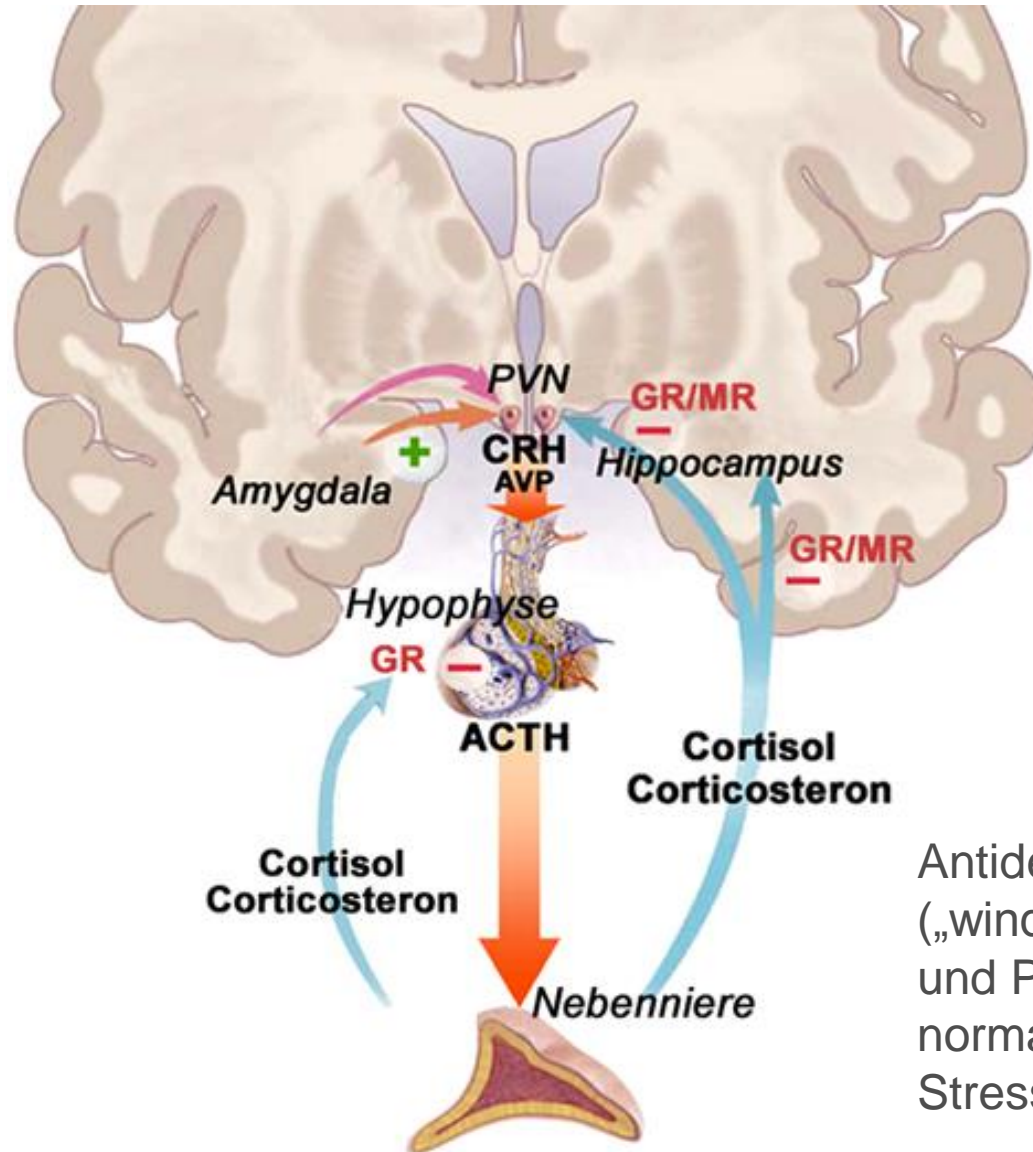




Stresshormone: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-System bei Depression entgleist



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



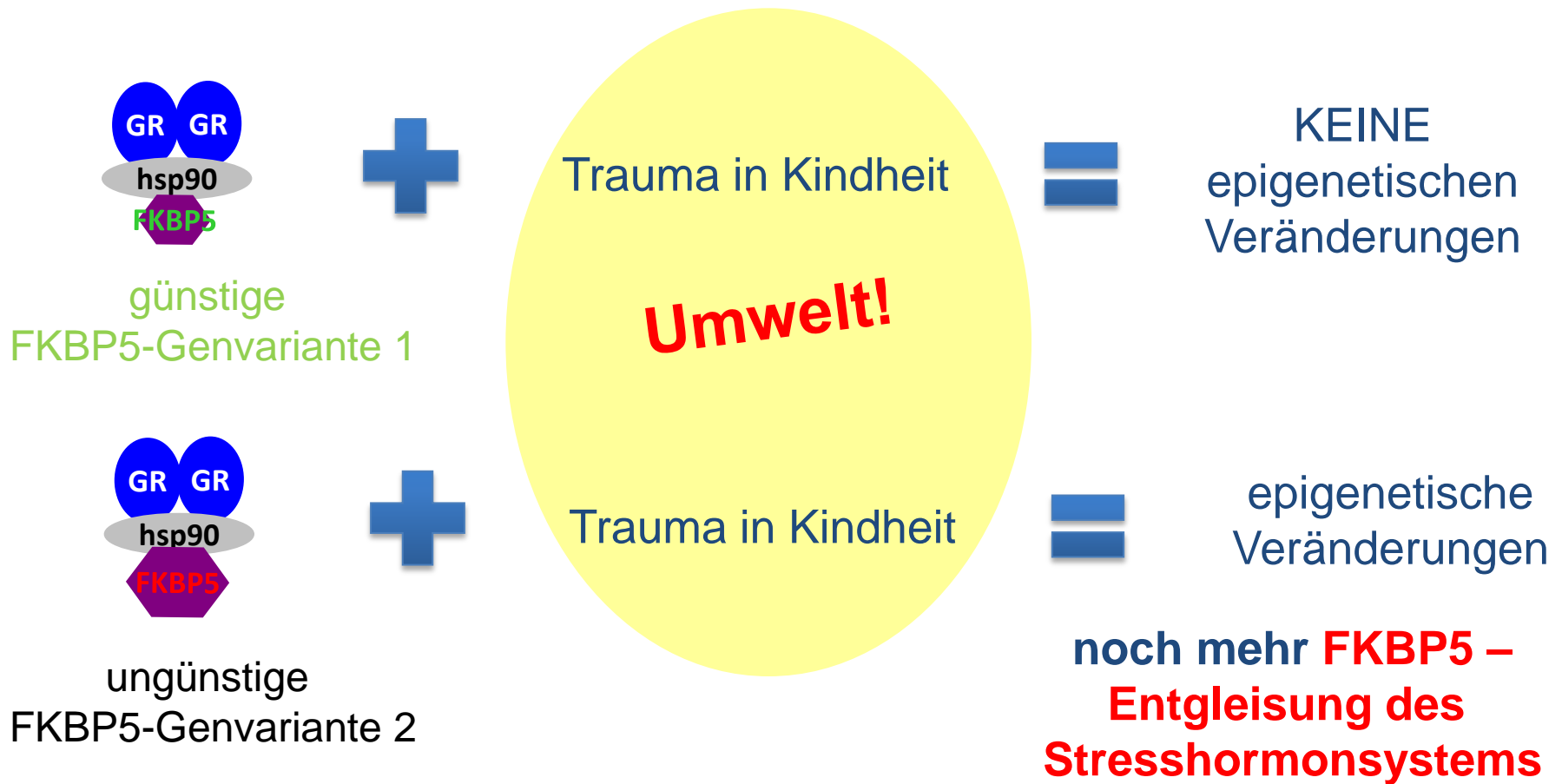
Antidepressiva („window of opportunity“) und Psychotherapie normalisieren das überaktive Stresshormonsystem!



Beispiel Stresshormonsystem: Genetik *und* Epigenetik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

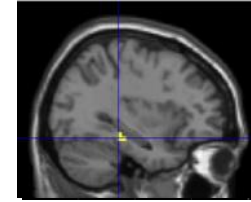
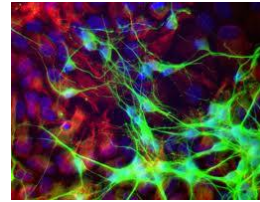
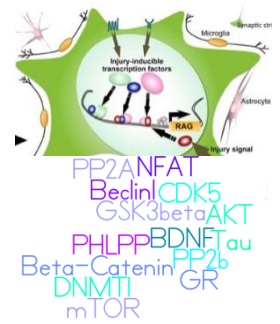




FKBP5-Enthemmungsstörung?



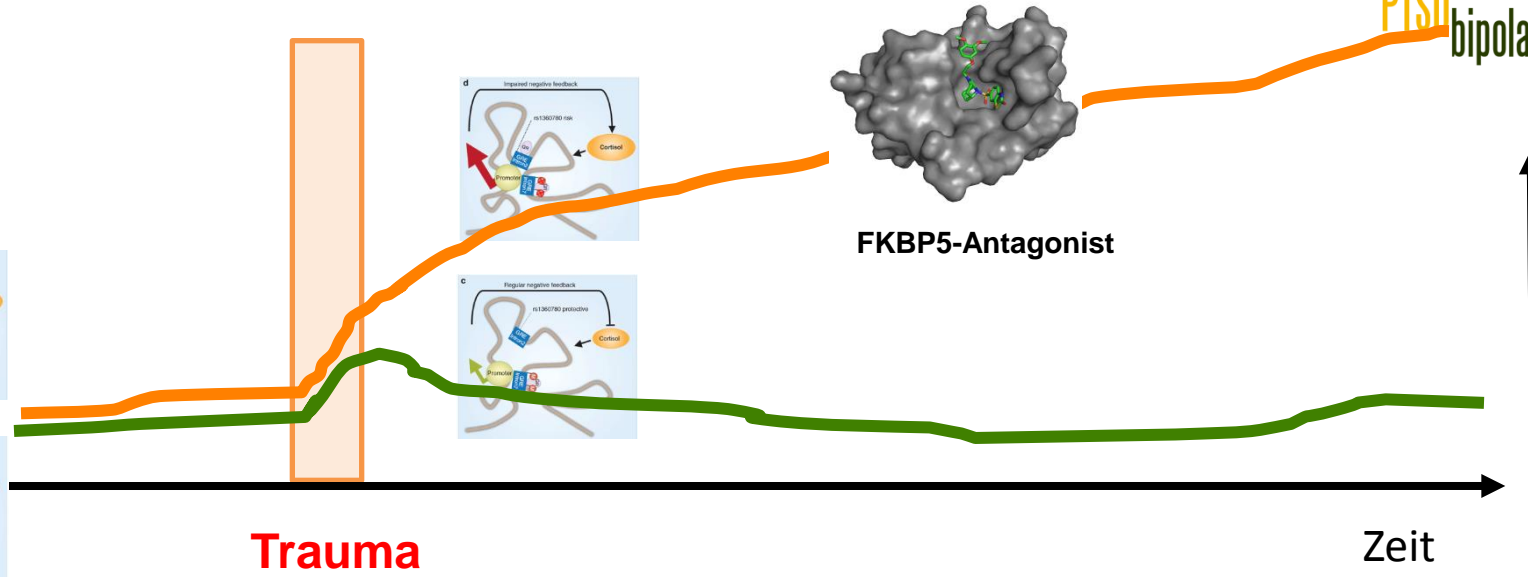
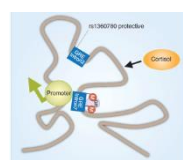
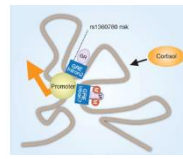
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Hippocampus
Amygdala



FKBP5-Genotyp



suicide
schizophrenia
PTSD
bipolar
psychosis
depression

Trauma

Zeit

Symptome

Gassen et al. 2014 *PlosMed*; Gassen et al. 2015 *Mol Psych*; Gassen et al., 2015 *Science Sign.*; Blair et al 2013 *JCI*; Klengel et al., 2013 *Nature Neuroscience*; Fani et al., *JAMA Psych.* 2013; *NPP* 2014; Kohrt et al., 2015; Gaali et al., 2015 *Nature Chemical Biology*; Felix Hausch etc.