

Leitlinienorientierte Diagnostik und Therapie unipolarer Depressionen in der Hausarztpraxis

Guideline Based Diagnosis and Treatment of Unipolar Depressions in Family Medicine

Paul Delker¹, Caroline Jung-Sievers^{1,2}, Wilhelm Niebling³, Florian Wolf⁴, Tom Bschor⁵, Martin Hautzinger⁶, Christine Kühner⁷, Jürgen Matzat⁸, Henning Schauenburg⁹, Frank Schneider¹⁰, Mathias Berger¹¹, Holger Schulz¹², Martin Härter¹², Jochen Gensichen¹

Hintergrund

Unipolare Depressionen stellen einen der häufigsten Beratungsanlässe in der Hausarztpraxis dar. Die Erarbeitung von Leitlinien hat aufgrund der hohen Prävalenz eine große Relevanz für eine gute Behandlung der Bevölkerung.

Suchmethodik

Leitlinienorientierte Diagnostik und Therapie von unipolarer Depression entsprechend der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Hausärzte.

Wichtigste Botschaften

Die genaue Erfassung von Haupt- und Zusatzsymptomen für eine richtige Klassifikation nach ICD-10 ist essenziell. Bei jedem Patienten mit einer depressiven Störung sollte Suizidalität regelmäßig, bei jedem Patientenkontakt klinisch eingeschätzt und ggf. exploriert werden. Es ist ratsam, eine psychosomatische Grundversorgung in der Hausarztpraxis umzusetzen. Die alleinige Psychotherapie ohne psychopharmakologische Therapie sollte nur bei leichten und mittelgradigen Episoden empfohlen werden. Bei schweren Episoden und chronischen Verläufen ist die kombinierte Therapie der alleinigen Psychotherapie überlegen. Die Wahl des Antidepressivums sollte individualisiert anhand des Nebenwirkungsprofils, der Patientenpräferenzen und der Erfahrung des Hausarztes erfolgen. Eine EKG- und Laborkontrolle ist gegebenenfalls zu Therapiebeginn und im Verlauf notwendig. Ein regelmäßiges Therapiemonitoring von Adhärenz und Behandlungseffekten in fest vereinbarten Intervallen ist essenziell. Zur Verminderung der Rezidivhäufigkeit sollten Mindesttherapiedauer und Notwendigkeit von Erhaltungs- und Rezidivprophylaxe bei Psycho- und Pharmakotherapie beachtet werden.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der langjährigen Arzt-Patient-Beziehung kommt dem Hausarzt* eine Schlüsselrolle bei der Diagnose und Therapie der Depression im gestuften Gesundheitswesen zu.

Schlüsselwörter

Allgemeinmedizin; Depression; evidenzbasierte Leitlinie

Background

Unipolar depression is one of the most common consultations in family practices, the development of guidelines appears to be very important for effective treatment of the population.

Search method

Guideline-based diagnosis and treatment of unipolar depression in line with the current National Health Care Guideline (NVL) for primary care physicians.

Main messages

The exact recording of major and secondary symptoms is essential for a correct classification according to ICD-10. In each patient with a depressive disorder, suicidality should be assessed on a regular basis and explored if necessary. It is advisable to implement basic psychosomatic care in family practice. Psychotherapy alone without psychopharmacological therapy should only be recommended for mild and moderate episodes. In severe episodes and chronic courses, combined therapy is superior to psychotherapy alone. The choice of antidepressant should be individualized based on the side effect profile, the patient's preferences and the family physician's experience. ECG and laboratory control may be necessary at baseline and during the course. Regular therapy monitoring of adherence and treatment effects at fixed intervals is essential. In order to reduce the likelihood of recurrence, the minimum therapy duration and necessity of maintenance and recurrence prevention in psycho- and pharmacotherapy should be considered.

Conclusions

Due to the long-term doctor-patient relationship, the family physician has a major role in the diagnosis and treatment of depression in the health care sector.

Keywords

Primary health care; depressive disorder; evidence-based guideline

* Die Nennung der männlichen Form schließt weibliche Kolleginnen sowie Patientinnen ein und wurde aufgrund der einfacheren Lesbarkeit gewählt.

¹ Klinikum der Universität München, Institut für Allgemeinmedizin, ² Lehrstuhl für Public Health und Versorgungsforschung, Pettenkofer School of Public Health, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, ³ Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Lehrbereich Allgemeinmedizin, ⁴ Universitätsklinikum Jena, Institut für Allgemeinmedizin ⁵ Schlosspark-Klinik Berlin, Abteilung für Psychiatrie, ⁶ Eberhard Karls Universität Tübingen, Fachbereich Psychologie, ⁷ Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim, ⁸ Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V., ⁹ Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, ¹⁰ Universitätsklinikum Düsseldorf, ¹¹ Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, ¹² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

DOI 10.3238/zfa.2019.0413-0418

Hintergrund

Depressionen zählen zu den häufigsten Erkrankungen. Die Zwölf-Monatsprävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist 7,7 %, die Lebenszeitprävalenz liegt national wie international bei ca. 16–20 % [1]. Die Erarbeitung von Leitlinien hat bei einer so hohen Prävalenz große Relevanz für eine gute Behandlung der Bevölkerung. Die Bedeutung des Themas „Psychische Gesundheit“ in Deutschland reflektiert auch die Debatte im Rahmen des Deutschen Ärztetags 2018 in Erfurt [2]. Unipolare Depressionen stellen einen häufigen Beratungsanlass in der Hausarztpraxis dar. Allein durch den Hausarzt werden 59 % der Diagnosen und gemeinsam mit einem Fachspezialisten bzw. Psychotherapeuten weitere 15 % der Diagnosen gestellt. Die Allgemeinmedizin spielt somit eine Schlüsselrolle in der Versorgung depressiver Patienten [3].

Suchmethodik

Ziel des Artikels ist eine Aufbereitung der leitlinienorientierten Diagnostik und Therapie von unipolarer Depression entsprechend der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) „Unipolare Depression“ zur Anwendung im hausärztlichen Setting. Wenn nicht anders gekennzeichnet, wird auf die Leitlinie Bezug genommen [1]. In dieser ist eine systematische Evidenzrecherche erfolgt. Im Konsensusverfahren einigten sich die beteiligten 31 Fachgesellschaften, Verbände und Patientenvertreter auf die Empfehlungen.

Antworten auf häufige Fragen

1. Wie erfolgen Diagnosestellung und Klassifikation nach ICD-10?

Die unipolare depressive Störung wird nach *International statistical classification of diseases and related health problems* (ICD-10) von bipolaren, manischen, gemischten und der Zykllothymie als anhaltenden affektiven Störungen abgegrenzt.

Eine unipolare Depression (unipolare Episode) ist charakterisiert durch gedrückte, depressive Stimmung. Abhängig vom Schweregrad mit starkem Interessensverlust,

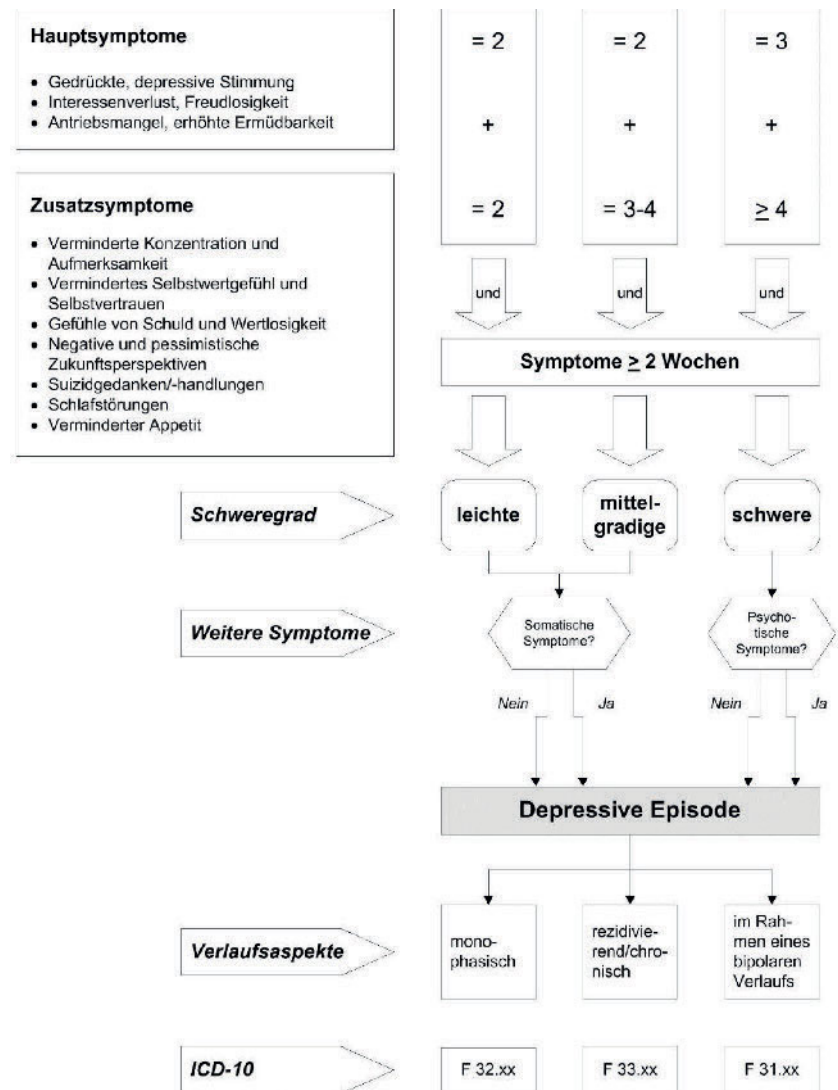


Abbildung 1 Diagnosestellung und Einteilung depressiver Episoden nach Schweregrad erfolgen anhand von Haupt- und Zusatzsymptomen. Der Schweregrad wird nach *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) eingeteilt. Entnommen aus [1].

Freudlosigkeit, schnellerer Ermüdbarkeit sowie unterschiedlich stark ausgeprägten Zusatzsymptomen.

Für die Diagnose einer unipolaren Depression (unipolare Episode) muss eine Symptombdauer von mehr als zwei Wochen bestehen, bei schweren Episoden können auch kürzere Verläufe berücksichtigt werden. Im Verlauf können depressive Störungen voll oder nur teilweise remittieren oder chronisch verlaufen. Wenn es zu wiederholten Episoden kommt, spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (F33.xx). Die monophasischen Verläufe werden unter F32.xx aufgeführt.

Nach ICD-10 wird zwischen leichter (Fxx.0), mittelgradiger (Fxx.1)

oder schwerer (Fxx.2 und Fxx.3) depressiver Störung unterschieden. Die Einteilung nach Schweregrad erfolgt anhand der Anzahl der Haupt- und Zusatzsymptome. Diese müssen, wie in Abbildung 1 dargestellt, erfasst und beurteilt werden. Anpassungsstörungen (F43.x) oder Probleme mit Bezug auf Schwierigkeiten bei der Lebensbewältigung, wie Burn-out, (Z73) werden davon abgegrenzt.

Zur unipolaren Depression zählt auch die Dysthymie (F34.1), diese zeichnet sich durch über mindestens zwei Jahre andauernde depressive Verstimmungen aus. Eine Unterscheidung nach der Schwere ist nicht vorgesehen, weil sie sich gerade dadurch

auszeichnet, dass sie die Kriterien bzw. die Symptomanzahl selbst für eine leichte depressive Episode nicht erfüllt.

2. Welche diagnostischen Hilfsmittel gibt es?

Zum Screening auf Depression können zwei Fragen verwendet werden (Sensitivität 96 %, Spezifität 57 %):

- „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“
- „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Diese Fragen sollten z.B. bei neuen Patienten oder bei Patienten mit chronischen körperlichen Erkrankungen regelmäßig gestellt werden. Die Diagnostik in der Hausarztpraxis kann ebenfalls durch Fragebögen erleichtert werden, die von Patienten gut akzeptiert werden. Ein Beispiel hierfür ist der „Gesundheitsfragebogen für Patienten“ (englisch: *patient health questionnaire – depression* (PHQ-D)).

3. Welche Differenzialdiagnosen kommen in Frage?

Bei unterschiedlichen psychischen Störungen können depressive Symptome auftreten bzw. als Komorbidität vorliegen. Differenzialdiagnostisch sollte an Angst- und Panikstörungen, Substanzmissbrauch, Ess- oder Persönlichkeitsstörungen, aber auch an somatoforme Störungen gedacht werden.

Außerdem sollten bei Verdacht mögliche organische Ursachen für die depressive Störung, wie z.B. Hypothyreose, Schlaganfall oder Multiple Sklerose ausgeschlossen werden.

Des Weiteren sollte differenzialdiagnostisch eine Trauerreaktion abgegrenzt werden. Trauerreaktionen verlaufen typischerweise ohne vegetative Symptome, die Schwingungsfähigkeit bleibt erhalten. Trauerreaktionen lassen üblicherweise innerhalb von zwei Monaten nach dem für die Trauer ursächlichen Verlust nach.

4. Wie sollte mit Suizidalität umgegangen werden?

Bei Patienten mit einer depressiven Störung ist das Suizidrisiko bis zu 30-mal höher als in der Allgemein-

bevölkerung. Deshalb sollte Suizidalität regelmäßig bei jedem Patientenkontakt klinisch eingeschätzt und gegebenenfalls exploriert werden. Bei der aktiven Exploration sollen suizidale Gedanken, Impulse und Pläne erfragt werden. Wenn eine akute Suizidgefährdung vorliegt und eine Absprachefähigkeit bis zum nächsten Termin nicht gegeben ist, sollte notfallmäßig in eine psychiatrische, gegebenenfalls stationäre Behandlung überwiesen werden.

5. Welche allgemeinen Therapiegrundsätze gibt es?

Die Therapie sollte partizipativ gestaltet werden, der Patient soll über die Diagnose und Erkrankung informiert und in den Entscheidungsprozess über Therapiemöglichkeiten eingebunden werden. Dies gilt auch, das Patienteneinverständnis vorausgesetzt, für die Angehörigen. Das Therapieziel ist die vollständige Remission und damit verbundene Wiederherstellung der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit und Teilhabe. Des Weiteren sollen die Mortalität durch Suizide und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls reduziert werden.

6. Welche Behandlungsphasen gibt es in der Therapie?

Die Therapie wird entsprechend des Schweregrads der Episode festgelegt. Dabei werden die Behandlungsphasen in Akuttherapie, Erhaltungs- und Rezidivprophylaxe unterschieden.

Zur besseren Unterteilung werden verschiedene Symptomveränderungen definiert. Eine Symptomreduktion um mehr als 50 % wird als Response (Ansprechen) bezeichnet. Remission bedeutet eine vollständige Wiederherstellung des Ausgangszustands, also nahezu Symptomfreiheit nach durchgeführter Akuttherapie. Die Erhaltungs- und Rezidivprophylaxe schließt sich nach der Erreichung einer Remission an.

Wenn während der Erhaltungs- und Rezidivprophylaxe erneut depressive Symptome im Sinne einer Episode auftreten, spricht man von einem Rückfall. Erst wenn sechs Monate nach Remission keine erneuten Symptome aufgetreten sind, kann von einer vollständigen Genesung gesprochen werden.

Bei erneuten Symptomen (Episode) nach vollständiger Genesung wird dies als Rezidiv bezeichnet.

Symptome können durch gezielte Fragen oder Fragebögen, wie z.B. den bereits erwähnten PHQ-D, im Verlauf festgehalten werden.

7. Welche Therapiegrundsätze gibt es für die Akutbehandlung?

In der Akuttherapie können vier verschiedene Behandlungspfade unterschieden werden. Es kann ein aktiv abwartendes Begleiten, eine medikamentöse Therapie, eine psychotherapeutische Behandlung sowie eine Kombinationstherapie empfohlen werden. Als nicht medikamentöses somatisches Verfahren sollte körperliches Training, wenn keine Kontraindikationen bestehen, in Form von strukturierten und supervidierten körperlichen Übungen empfohlen werden.

8. Wie kann die psychosomatische Grundversorgung in der Hausarztpraxis erfolgen?

In der Hausarztpraxis kann die Basisbehandlung bei allen Patienten mit Depression gut umgesetzt werden, da in der Regel ein Vertrauensverhältnis bereits besteht.

Grundlage jeder Basisbehandlung sollten die Entwicklung und die Aufrechterhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung sein, deren Qualität in der Regel zum Behandlungserfolg beiträgt.

Die psychiatrisch-psychotherapeutische Basisbehandlung beinhaltet insbesondere:

- aktives flexibles und stützendes Vorgehen, Vermittlung von Ermutigung und Hoffnung
- empathische Kontaktaufnahme, Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung
- regelmäßige (wöchentliche, 14-tägige) Termine
- Exploration des subjektiven Krankheitsmodelles, Klärung aktueller Motivationen und der Therapieerwartungen des Patienten
- Vermittlung eines Verständnisses der Symptome, ihrer Behandelbarkeit und ihrer Prognose, Vermittlung eines „biopsychosozialen Krankheitsmodelles“ zur Entlastung des Patienten von Schuldge-

fühlen, Selbstvorwürfen und Versagensgefühlen

- Klärung aktueller äußerer Problemsituationen, Entlastung von zurzeit überfordernden Pflichten und Ansprüchen am Arbeitsplatz und in der familiären Situation
- Verhinderung depressionsbedingter Wünsche nach überstürzter Veränderung der Lebenssituation, Unterstützung beim Formulieren und Erreichen konkreter, erreichbarer Ziele zum Wiedergewinnen von Erfolgserlebnissen (positive Verstärker)
- Vermittlung von Einsicht in die individuelle Notwendigkeit adäquater Therapien (z.B. Antidepressiva, Richtlinien-Psychotherapie)
- Einbezug von Angehörigen, Stärken der Ressourcen
- Ansprechen von Suizidgedanken und -impulsen, Erarbeitung eines Krisenmanagements.

9. Wie erfolgt die Therapie leichter und mittelgradiger depressiver Episoden?

In der Akutbehandlung leichter depressiver Episoden kann durch eine aktiv abwartende Begleitung (s.o.) von einer depressionsspezifischen Behandlung zunächst abgesehen werden, wenn angenommen werden kann, dass die Symptomatik auch ohne depressionsspezifische Behandlung abklingt.

Hält eine leichte depressive Episode länger als 14 Tage an, sollte mit dem Patienten über eine Intensivierung der Behandlung gesprochen werden.

10. Welche niederschweligen Angebote gibt es?

Bei leichten depressiven Episoden können niederschwellige Angebote an Patienten adressiert werden, falls die psychosomatische Grundversorgung nicht ausreicht und gleichzeitig eine Richtlinienpsychotherapie noch nicht in Frage kommt oder nicht gewünscht wird.

Der Patient sollte über weitere Hilfsangebote wie lokale Anlaufstellen, Vereine, Selbsthilfegruppen und Sozialberatungsstellen informiert werden.

Außerdem besteht die Möglichkeit der qualifizierten angeleiteten Selbsthilfe z.B. mit Selbsthilfebü-

chern oder Online-Programmen. Angeleitete Selbsthilfe stellt mehr als das Aushändigen von Literatur dar. Der Patient nutzt unter Begleitung durch einen Arzt oder psychologischen Psychotherapeuten Selbsthilfematerialien. Dabei unterstützt der Behandler den Einsatz, führt ein Monitoring durch und überprüft die Ergebnisse. Ein Beispiel hierfür ist das „iFightDepression“-Tool der Stiftung Deutsche Depressionshilfe [4] oder das Online-Therapieprogramm „Deprexis24“ [5].

11. Wann ist Psychotherapie eine Behandlungsoption?

Wenn die eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten nicht zur Besserung der Symptomatik geführt haben, sollen dem Patienten spezifische Therapieverfahren angeboten werden. Diese werden durch ärztliche oder psychologische Psychotherapeuten durchgeführt. Von den Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) werden als Behandlungsformen die Verhaltenstherapie, psychoanalytisch begründete Verfahren sowie nach Neuaufnahme die systemische Therapie erstattet [6].

Zur Stabilisierung des Therapieerfolgs sowie zur Senkung des Rückfallrisikos soll im Anschluss an eine Akutbehandlung eine angemessene psychotherapeutische Nachbehandlung (Erhaltungstherapie) angeboten werden.

Längerfristige stabilisierende Psychotherapie (Rezidivprophylaxe) soll Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv angeboten werden.

12. Wann ist pharmakologische Therapie eine Behandlungsoption?

Die Pharmakotherapie in der Akutphase ist vor allem bei mittleren und schweren depressiven Episoden empfohlen. Bei leichten depressiven Episoden sollten Antidepressiva nur nach kritischer Abwägung Verwendung finden. Für die Anwendung spricht ein entsprechender Patientenwunsch, gutes Ansprechen in der Vergangenheit, Episoden mittelgradiger oder schwerer Depressionen in der Vorgeschichte des Patienten oder das Fortbestehen der Symptome nach an-

deren Interventionen. Patienten mit mittelgradiger depressiver Störung soll eine Therapie mit einem Antidepressivum oder eine Psychotherapie angeboten werden.

13. Welche Aspekte sind bei der Auswahl des Antidepressivums zu beachten?

Generell ist bei der Auswahl des passenden Antidepressivums eine an den Patienten und den behandelnden Arzt angepasste Entscheidung zu treffen. So sollte berücksichtigt werden, welche Anwendungserfahrungen der behandelnde Arzt hat und welche Medikamente beim Patienten in eventuellen früheren Krankheitsepisoden angesprochen haben.

Ein weiteres wichtiges Auswahlkriterium ist die Verträglichkeit. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva (TZA) ein anderes Nebenwirkungsprofil. Bei TZA kommt es häufiger zu schweren Nebenwirkungen wie kardialen Blockbildungen und Rhythmusstörungen, Harnverhalt oder einem Delir. Außerdem sollte beachtet werden, dass eine Wochenration TZA letal sein kann. Bei suizidalen Patienten sollten im ambulanten Bereich deshalb nur kleine Packungsgrößen verordnet werden.

Bei der Verordnung von Antidepressiva sollte außerdem die Handhabbarkeit bedacht werden. So verlangen TZA eher eine individuelle Titrierung und Kontrolle (schrittweises Aufdosieren und EKG-Kontrollen) als SSRI oder neuere Antidepressiva. Des Weiteren sollte bei der Auswahl stets auf Komorbiditäten und Arzneimittelinteraktionen geachtet werden. Für weitere Informationen ist eine Tabelle aus der Leitlinie über Neben- und Wechselwirkungen als Supplement 1 elektronisch aufrufbar.

Wenn bei leichten oder mittelgradigen Depressionen eine medikamentöse Therapie erwogen wird, kann ein Therapieversuch mit Johanniskraut unternommen werden. Bei Einnahme sollen die Patienten über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten informiert werden. Eine Aufklärung soll

ebenfalls über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oralen Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika) erfolgen.

14. Welche Besonderheiten sind bei Therapiebeginn zu beachten?

Die Therapie sollte bei TZA oder sedierenden Antidepressiva mit einer sog. Anfangsdosis gestartet werden und langsam unter Beachtung der Wirkung und Nebenwirkungen gesteigert werden. Bei SSRI wie z.B. Citalopram ist eine Anfangsdosis nicht notwendig. Eine Halbierung der Anfangsdosis bei älteren Patienten ist nur bei Gabe von TZA notwendig. Erst ab Erreichen der Standarddosis sollte vier Wochen, bei älteren Patienten sechs Wochen, abgewartet und im Anschluss evaluiert werden, ob ein Ansprechen erfolgt ist. Eine Übersichtstabelle zu Wirkstoffen und Therapieempfehlungen aus der Leitlinie ist als Supplement 2 elektronisch aufrufbar.

Vor Beginn einer Therapie mit Antidepressiva sollten das Blutbild und die Transaminasen bestimmt werden. Wegen der Effekte auf die Reizleitung von TZA mit der Gefahr von Blockbildungen und Arrhythmien sowie wegen des Risikos der QTc-Zeit-Verlängerung unter SSRI (insbesondere in höheren Dosierungen) sind EKG-Kontrollen notwendig. Diese sollten vor Therapiebeginn, nach Aufdosierung und abhängig von der Dosierung auch im Verlauf durchgeführt werden.

Ein Therapiemonitoring sollte in den ersten vier Wochen wöchentlich erfolgen. Bei einem Ansprechen sollte die Medikation bis zur Remission fortgesetzt werden, die Monitoringintervalle können schrittweise auf zwei bis vier Wochen und nach drei Monaten auf längere Intervalle gesteigert werden.

15. Wie sollte mit dem Nichtansprechen auf die Pharmakotherapie umgegangen werden?

Bei Non-Response sollte überprüft werden, ob konkrete Ursachen dafür vorliegen. Abgeklärt werden sollte, ob

der Patient ausreichend mitarbeitet und die angemessene Dosis zuverlässig einnimmt (Adhärenz). Eine Serumspiegelbestimmung kann zum Therapiemonitoring bei Nichtansprechen hilfreich sein. Bei zu niedrigem Serumspiegel sollte eine Dosisanpassung entsprechend der Herstellerangaben erfolgen. Dies gilt jedoch nicht für SSRI.

Wenn ein adäquater Serumspiegel vorliegt, kann bei weiterem Nichtansprechen eine Augmentati-



Paul Delker ...

... ist Arzt in Weiterbildung und seit 2018 Teilnehmer des LMU Führungskräfteprogramms Weiterbildung Allgemeinmedizin „Hausarzt 360°“ am Klinikum der Universität München.

on mit Lithium oder Antipsychotika erwogen werden, hierfür empfiehlt sich die Überweisung an einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde.

16. Wie erfolgen pharmakologische Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe?

Nach Remission soll die Dosierung des Antidepressivums als Erhaltungstherapie vier bis neun Monate fortgesetzt werden, um das Rückfallrisiko zu vermindern. Eine Dosisreduktion impliziert ein erhöhtes Rückfallrisiko, weshalb die antidepressive Therapie schrittweise über einen Zeitraum von vier Wochen reduziert werden sollte. Patienten, welche mindestens zwei depressive Episoden mit bedeutsamen Einschränkungen in der jüngeren Vergangenheit erlebten, sollte eine Rezidivprophylaxe angeboten werden. Diese ist für mindestens zwei Jahre durchzuführen. Die Dosierung sollte

in gleicher Höhe wie bei der Akuttherapie gewählt werden. Patienten sollten auf die Möglichkeit des Auftretens von Symptomen beim Absetzen hingewiesen werden.

17. Was ist in der Therapie von schweren depressiven Episoden zu beachten?

Bei schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden. Wenn bei einer schweren Episode ein alleiniges Behandlungsverfahren in Betracht gezogen wird, soll bei ambulant behandelbaren Patienten eine alleinige Psychotherapie gleichwertig zu einer alleinigen medikamentösen Therapie angeboten werden.

Bei schweren depressiven Episoden ist eine Überweisung zur Weiter- oder Mitbehandlung an einen fachspezifischen Arzt bzw. Psychotherapeuten empfohlen.

Schlussfolgerungen

Dem Hausarzt kommt eine besondere Rolle als erstem Ansprechpartner in der Versorgung depressiver Störungen zu. Vor allem in der Akut- und Erhaltungstherapie von monophasischen leichten und mittelgradigen depressiven Störungen können Hausärzte eigenständig therapieren.

Eine Überweisung zur Weiter- oder Mitbehandlung an einen Fachspezialisten bzw. Psychotherapeuten wird empfohlen bei schweren depressiven Störungen, Rückfall, Therapieresistenz, Suizidalität oder verkomplizierenden Komorbiditäten.

Durch das häufig über Jahre gewachsene Arzt-Patienten-Verhältnis ist die Hausarztpraxis oft der Ort, an welchem Patienten als Erstes Hilfe suchen und auch die notwendige, auf der gegenwärtig besten externen Evidenz beruhende und gleichzeitig individuell angepasste Hilfe finden.

Interessenkonflikte:

C. Jung-Sievers: Erstattung von Kongresskosten und Vortragshonorare durch die Firma Pfizer

M. Hautzinger: Beteiligung an der Entwicklung des Online-Angebots „deprexis24“, in diesem Zusammenhang mehrfache Einladungen zu Fortbildungs-

veranstaltungen, die von der Firma Servier gesponsert waren. Forschungsförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Berater-tätigkeit bei der KBV (Entwicklung DMP-Depression)

Alle weiteren Autoren erklären keine Interessenkonflikte.

Zusatzmaterial im Internet (www.online-zfa.de/)

- **eSupplement 1** S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression: Antidepressiva-therapiegruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikation
- **eSupplement 2** S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression: Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring

Literatur

1. DGPPN B, KBV, AWMF (Hrsg.). Für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5, 2015. www.leitlinien.de/nvl/depression (letzter Zugriff am 10.04.2019)
2. Bühring P. Deutscher Ärztetag in Erfurt: Mehr Aufmerksamkeit für psychische Erkrankungen. Dtsch Arztebl International 2018; 115: 812–814
3. Melchior H, Schulz H, Härter M, Walker J, Ganninger M. Faktencheck Gesundheit – Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen. 1. Auflage. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung 2014:67
4. Justicia A, Elices M, Cebria AI, et al. Rationale and methods of the iFight-Depression study: a double-blind, randomized controlled trial evaluating the efficacy of an internet-based self-management tool for moderate to mild depression. BMC Psychiatry 2017; 17: 143
5. Klein JP, Berger T, Schröder J, et al. Effects of a psychological internet intervention in the treatment of mild to moderate depressive symptoms: results of the EVIDENT study, a randomized controlled trial. Psychother Psychosom 2016; 85: 218–228
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung 40: Nutzen und medizinische Notwendigkeit der systemischen Therapie anerkannt. 2018. www.g-ba.de/presse/pressemitteilung/gen/775/ (letzter Zugriff am 10.04.2019)

Korrespondenzadresse

Paul Delker
Institut für Allgemeinmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
paul.delker@med.uni-muenchen.de

Save the Date

Mitgliederversammlung 2019 und Seminar Lehre und Didaktik in Dresden:
15./16. November 2019

GHA-Botschafter*innentreffen in Hannover:
25. Januar 2020

45. GHA-Symposium in Baierbrunn:
16./17. Mai 2020

Mitgliederversammlung 2020 und Seminar Lehre und Didaktik in Halle:
20./21. November 2020



Anhang 4 Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikation

(mod. nach [478] und dort zitierten Quellen)

Siehe Kapitel 3.4: Pharmakotherapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)		
<p>Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur. Anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Miktions- und Akkommodationsstörungen, Obstipation, Hypohidrose, Ileus, Glaukomanfall; Gewichtszunahme; Sedierung; Orthostase-Reaktionen: Blutdruckabfall, Tachykardie, Schwindel; kardiale Erregungsleitungsstörungen; Ödeme; Blutbildungsstörungen; Leberwerterhöhung.</p>	<p>Verstärkung der anticholinergen und/oder sedierenden Effekte bei Kombination mit anderen Anticholinergika oder zentral-dämpfenden Stoffen: Antihistaminika, Parkinsonmittel, Hypnotika/Sedativa/Tranquilizer, Neuroleptika, Anästhetika, Alkohol (pharmakodynamische Interaktionen (pd)); verminderte antihypertensive Wirkung von Methyldopa oder Clonidin (pd); Wirkungsverstärkung von Sympathomimetika (z. B. Blutdruckkrisen oder Arrhythmien bei sympathomimetikahaltigen Lokalanästhetika) (pd); Kombination mit nichtselektiven MAO-Hemmern (Tranlylcypromin) vermeiden (hypertone Krisen, Hyperpyrexie, Krampfanfälle) (pd), Wirkungsverstärkung von oralen Antikoagulantien (pharmakokinetische Interaktionen (pk)); Wirkungsverstärkung durch die SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, einige Antipsychotika (Levomepromazin, Melperon, Thioridazin), Cimetidin (pk); Wirkungsabschwächung (Enzyminduktion) durch Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate), Rifampicin, Johanniskraut (pk), orale Kontrazeptiva bzw. Zigarettenrauchen möglich. Clomipramin: Eine Kombination auch mit reversiblen MAO-Hemmern vermeiden (lebensgefährliches serotonerges Syndrom).</p>	<p>Akute Intoxikationen mit zentral dämpfenden Stoffen inkl. Alkohol. Unbehandeltes Engwinkelglaukom. Akute Harnverhaltung, Pylorusstenose, paralytischer Ileus. Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Vorsicht bei Prostatahypertrophie, intestinalen Stenosen, erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft, Störung der Blutbildung, zerebrovaskulären Störungen und kardialer Vorschädigung, insbesondere Reizleitungsstörungen (Vorsicht bei Patienten mit vorbestehendem Schenkelblock). Strenge Indikation vorausgesetzt, ist Schwangerschaft, insbesondere nach dem 1. Trimenon, keine absolute KI. In der Stillzeit sollen TZA nicht genommen werden.</p>

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)		
<p>Häufig gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) sowie exzitatorische (Unruhe und Schlafstörungen) UAW; Kopfschmerzen. Häufig Störungen der Sexualfunktion, insbesondere verzögerte Ejakulation sowie Orgasmusstörungen bei beiden Geschlechtern. Reversible Beeinträchtigung der Spermienqualität. Blutungsneigung kann erhöht sein. Gelegentlich Hautausschläge (absetzen, wenn Fieber und immunallergische Symptome hinzutreten!). Hyponatriämie, SIADH. Dosisabhängige Verlängerung der QTc-Zeit im EKG mit Risiko potentiell lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei Fluoxetin, Citalopram und Escitalopram [489]. Selten extrapyramidalmotorische Störungen. Gelegentlich Sinusbradykardie. Im Vergleich zu TZA sehr viel geringere anticholinerge, adrenolytische, antihistaminerge und kardiotope UAW. Citalopram: Kumulationsgefahr bei alten Patienten und Leberinsuffizienz. Alle SSRI außer Fluoxetin: Entzugssymptome bei abruptem Absetzen; bei Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 2,7 mg/dl) oder schwerer Leberinsuffizienz Dosis reduzieren. Sertralin: Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Verordnung von SSRI und anderen Medikamenten ist vorherige genaue Information über potentiell gefährliche WW notwendig (Fachinformation)! Die CYP-inhibierende Wirkung von Sertralin, Escitalopram und Citalopram ist deutlich schwächer als die von Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin, die von Vortioxetin ist vernachlässigbar. Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert, Vorsicht bei Kombination mit Tramadol: serotonerges Syndrom (Bauchkrämpfe, Kleinhirnzeichen, Myoklonus, Verwirrtheit, Schwitzen, Tachykardie, Hypertonie), auch Serotonin-Präkursoren (Tryptophan, Oxitriptan) oder Carbamazepin meiden (pd). Nebenwirkungsverstärkung auch bei Kombination mit Johanniskraut. Lithium: Verstärkung serotonerger Wirkungen möglich (pd). Verstärkung der Blutungsneigung durch Azetylsalizylsäure, NSAR und orale Antikoagulanzen (Gerinnungsparameter) (pk). Risiko für QTc-Zeit-Verlängerung im EKG und Gefahr potentiell letaler Herzrhythmusstörungen steigt bei Kommedikation mit anderen QTc-Zeitverlängernden Pharmaka. Fluoxetin und Paroxetin hemmen den CYP2D6-abhängigen Metabolismus einiger anderer Arzneistoffe (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika vom Phenothiazin-Typ, Metoprolol, Klasse-Ic-Antiarrhythmika, Codein u. a.), Fluvoxamin den CYP1A2-abhängigen Metabolismus von Arzneistoffen (z. B. einige TZA, Clozapin, Melatonin, Theophyllin, Zotepin) bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk). Enzyminduktoren (Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital) können den Abbau von SSRI beschleunigen (pk).</p>	<p>Kombination mit MAO-Hemmstoffen (s. links). Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen. Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Krampfbereitschaft. Zumindest im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollten SSRI nicht eingenommen werden, wenngleich neuere Studien kein erhöhtes teratogenes Risiko unter Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin berichtet haben. Besondere Vorsicht bei long-QT-Syndrom.</p>

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren		
<p>Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, gel. gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Unruhe. Bei Diätfehler (Konsum größerer Mengen von Tyramin) unter Tranylcypromin-Medikation Gefahr potentiell lebensbedrohlicher Bluthochdruckkrisen.</p>	<p>Keine Kombination mit serotonergen Substanzen: SSRI, Clomipramin, Tryptophan, Triptanen, Sibutramin, Selegilin, Duloxetin oder Venlafaxin (pd). Die Wirkung von Sympathikomimetika (direkten oder indirekten) kann verstärkt werden. Tyraminhaltige Nahrungsmittel (z. B. gealterten Käse, Sauerkraut, überreife Bananen, Hefeextrakte; s. Fachinfo) müssen unter einer Tranylcypromin-Medikation streng gemieden werden. Moclobemid verstärkt die Wirkung von Opioiden (pd). Moclobemid hemmt den CYP2D6- und den CYP2C19-abhängigen Metabolismus einiger anderer Arzneistoffe (z. B. TZA, Antipsychotika vom Phenothiazin-Typ, Metoprolol, Klasse-Ic-Antiarrhythmika, Codein u. a.), bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk).</p>	<p>Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftung. Phäochromozytom oder Thyreotoxikose. Möglichst nicht einsetzen bei Suizidalität oder erhöhter Krampfbereitschaft. Keine Kombination mit Opioiden oder serotonergen Antidepressiva. Nicht-Einhaltung der tyraminarmen Diät bei Tranylcypromin-Behandlung.</p>
Selektive Serotonin-/ Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)		
<p>Venlafaxin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Unruhe, Schlaflosigkeit; dosisabhängige Blutdrucksteigerung – regelmäßige Kontrolle; Hyponatriämie. Duloxetin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Harnverhalt, Schlaflosigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Blutdruckkontrolle angeraten.</p>	<p>Venlafaxin: Konzentrationserhöhung und vermehrte Nebenwirkungen mit Fluoxetin oder Paroxetin (pk u. pd). Duloxetin: s. Fachinformation.</p>	<p>Ähnlich wie SSRI.</p>
Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten (Mirtazapin, Mianserin)		
<p>Sedierung, Benommenheit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Orthostase, Ödeme; cave: potenziell Induktion von Agranulozytose; Leberfunktionsstörungen.</p>	<p>Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung anderer Arzneimittel (z. B. Benzodiazepinen) bzw. von Alkohol (pd). Keine gleichzeitige Therapie mit MAO-Inhibitoren, Sibutramin, Triptanen (pd). Wirkungsverminderung von Mirtazapin durch Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin); Wirkungsverstärkung durch Enzyminhibitoren (z. B. HIV-Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin) (pk).</p>	<p>Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, kardiale Erkrankungen.</p>

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor (Bupropion)		
Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Angst, Zittern, Schwindel, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, erhöhter arterieller Blutdruck, Kopfschmerzen, Fieber und Brustschmerzen, epileptische Anfälle.	Keine Kombination mit MAO-Hemmern. Erhöhte Plasmaspiegel von Desipramin, Imipramin, Risperidon, Thioridazin, Metoprolol, Propafenon und Flecainid, wenn diese Substanzen gleichzeitig mit Bupropion verabreicht werden.	Krampfleiden, ZNS-Tumore, Behandlung mit weiteren Bupropionhaltigen Medikamenten (z. B. zur Raucherentwöhnung), Alkohol- oder Benzodiazepinentzug, schwere Leberzirrhose, Bulimie, Anorexia nervosa.
Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-2C-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin)		
Transaminasen-Erhöhung (regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, s. Fachinformation), Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Migräne, Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Diarrhö und Obstipation, Übelkeit, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Angst.	Keine Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren Fluvoxamin und Ciprofloxacin, die den Abbau von Agomelatin hemmen (kontraindiziert). Bei gleichzeitiger Anwendung von Agomelatin mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Propranolol, Grepafloxacin, Enoxacin) ist Vorsicht geboten, da dies zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen könnte, ebenso Östrogene.	Demenz, eingeschränkte Leberfunktion oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-fache des oberen Normbereichs. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Fluvoxamin).
Nichtklassifizierte Antidepressiva (Trazodon)		
Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Priapismus.	Verstärkung der hypotensiven Wirkung durch Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin, Perphenazin) (pd).	Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen.
Lithiumsalze		
Siehe Anhang 8 „Anwendungsempfehlungen: Lithiumtherapie“		
Phytopharmaka (Johanniskraut)		
Phototoxische und allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Unruhe.	Wirkungsverminderung (Enzyminduktion) von oralen Antikoagulantien (Phenprocoumon), Antidepressiva (Amitriptylin, Paroxetin, Sertralin), Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), Alprazolam, oralen Kontrazeptiva, Ciclosporin, Digoxin, Theophyllin, Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir), Methadon, evtl. auch anderen HIV-Medikamenten (Efavirenz, Nevirapin), (pk); serotonerges Syndrom bei Kombination mit SSRI, Triptanen möglich (pd).	Schwere depressive Episoden, bekannte Lichtüberempfindlichkeit, besondere Vorsicht bei Multimedikation und Komedikation mit geringer therapeutischer Breite.

Anhang 2 Antidepressiva – Wirkstoffe gegliedert nach Wirkstoffgruppen mit Angaben zu Dosierung, Plasmaspiegel und Monitoring

(mod. n. [478] und dort zitierten Quellen und [595])

Siehe Kapitel 3.4: Pharmakotherapie

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard-Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration (Talspiegel vor Medikamenteneinnahme) [ng/ml]	Empfehlungsgrad für TDM
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)				
Amitriptylin	25-50	75-300	80-200*	stark empfohlen
Amitriptylinoxid	30-60	75-300	--	--
Clomipramin	25-50	75-250	230-450*	stark empfohlen
Desipramin	25-50	75-250	100-300	empfohlen
Doxepin	25-50	75-300	50-150*	empfohlen
Imipramin	25-50	75-300	175-300*	stark empfohlen
Maprotilin	25-50	75-225	75-130	empfohlen
Nortriptylin	25-50	50-200	70-170	stark empfohlen
Trimipramin	25-50	75-300	150-300	empfohlen
Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)				
Citalopram	20	20-40	50-110	empfohlen
Escitalopram	10	10-20 (bei Patienten > 65 Jahre: 10)	15-80	empfohlen
Fluoxetin	20	20-40	120-500*	empfohlen
Fluvoxamin	50	100-250	60-230	empfohlen
Paroxetin	20	20-40	30-120	hilfreich
Sertralin	50	50-100	10-150	empfohlen
Vortioxetin**	10	10 (5-20)	noch nicht verfügbar	keine Empfehlung
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren				
Moclobemid	150	300-600	300-1000	hilfreich
Tranylcypromin	10	20-40	≤50	möglicherweise hilfreich

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangs- dosis [mg/Tag]	Standard- Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration (Tal- spiegel vor Medikamen- teneinnahme) [ng/ml]	Empfehlungsgrad für TDM
Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)				
Venlafaxin	37,5-75	75-225	100-400*	empfohlen
Duloxetin	30-60	60	30-120	empfohlen
Alpha2-Rezeptor-Antagonisten				
Mianserin	30	60-120	15-70	hilfreich
Mirtazapin	15	15-45	30-80	empfohlen
Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer				
Bupropion	150	150-300	225-1500*	hilfreich
Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonist				
Agomelatin	25	25-50	7-300 (50 ng/ml 1-2 Std. nach letzter Einnahme)	möglicherweise hilfreich
Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker				
Tianeptin	37,5	37,5	keine Angabe	keine Empfehlung
*: Antidepressivum mit antidepressiv wirksamem ersten Metaboliten. Die Angabe zur empfohlenen Serumkonzentration bezieht sich auf die Summe aus Wirkstoff und erstem Metaboliten.				
**: Vortioxetin ist ein SSRI mit zusätzlicher Aktivität an postsynaptischen Serotonin-Rezeptoren (5-HT-Rez.): agonistisch an 5-HT _{1A} -Rez., partialagonistisch an 5-HT _{1B} -Rez., antagonistisch an 5-HT _{1D} -, 5-HT ₃ - und 5-HT ₇ -Rezeptoren.				