

Depressive und Angststörungen bei Patienten mit Epilepsie und Multipler Sklerose – eine Herausforderung für die nervenärztliche Praxis

Hans-Peter Kapfhammer

Eingegangen: 28. Januar 2014 / Angenommen: 1. April 2014 / Online publiziert: 20. Mai 2014
© Springer-Verlag Wien 2014

Zusammenfassung Patienten mit Epilepsie und Multipler Sklerose zeigen eine hohe Koexistenz von depressiven und Angststörungen auf. Diese Koexistenz bedeutet ein höheres subjektives Leiden, ein reduziertes Coping, mögliche negative Interferenzen mit somatischen Therapien und Rehabilitationen, eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie höhere Grade an psychosozialer Behinderung. Sie schließt auch ein höheres somatisches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im weiteren Verlauf ein. Die komplexen Zusammenhänge sind vorteilhaft innerhalb eines biopsychosozialen Krankheitsmodells zu integrieren. Psychologische und psychosoziale Stressoren sind eigenständig zu betrachten, aber auch in ihrer typischen neurobiologischen Vermittlung zu reflektieren. Gemeinsam geteilte pathogenetische Mechanismen von emotionaler Dysregulation einerseits und neurologischem Krankheitsprozess andererseits müssen betont werden. Vielfältige wechselseitige Interaktionen sind sowohl bei neurologischen Therapien als auch bei psychiatrischen Interventionen zu beachten.

Schlüsselwörter Komorbidität · Depressive Störungen · Angststörungen · Epilepsie · Multiple Sklerose

Coexistent depressive and anxiety disorders in epilepsy and multiple sclerosis: a challenge to neuropsychiatric practice

Summary The high rate of co-existent emotional disorders in major neurological disorders, such as epilepsy and multiple sclerosis is challenging. As a rule, this co-existence comprises a more dramatic subjective suffering, a

reduced psychological coping, possible negative interferences with somatic treatments and rehabilitations, an impaired quality of life and higher grades of psychosocial disability. It may also lead to an overall increased risk of somatic morbidity and even mortality in the further course of illness. These complex interrelations may be favourably integrated within a biopsychosocial model. Psychological and psychosocial stressors can be appreciated on their own discrete levels, have to be reflected, however, in their neurobiological correlates. Both neurological and emotional disorders frequently share decisive pathogenetic mechanisms, i.e. the underlying process of neurological disease may contribute to major affective problems also in a somato-psychic direction. In addition, mutual interactions of both neurological and psychiatric treatments in their impact on the emotional and neurological risks have to be appreciated.

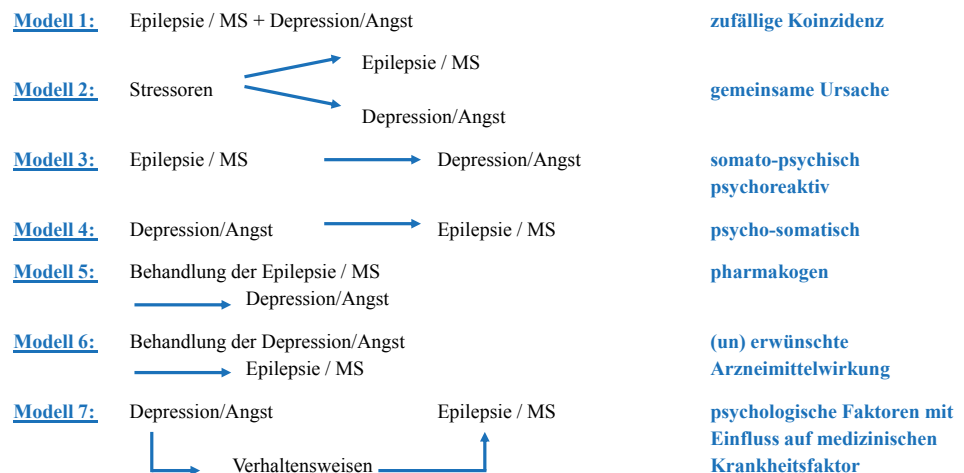
Keywords Comorbidity · Depressive disorders · Anxiety disorders · Epilepsy · Multiple sclerosis

Einleitung

Die Diversifizierung des modernen medizinischen Forschungs- und Versorgungsbetriebs hat dazu geführt, dass einzelne Krankheiten vorrangig innerhalb der jeweiligen medizinischen Subspezialität mit je für ein bestimmtes Organsystem typischen Methoden erforscht werden. Eine versorgungsepidemiologische Perspektive betont hingegen auch bedeutsame Komorbiditäten bzw. Multimorbiditäten, die einen klinischen Blick über die Grenzen der jeweiligen medizinischen Disziplin hinaus erfordern. Diese Sichtweise ist für das Verständnis Organsystem-übergreifender pathogenetischer Mechanismen unverzichtbar. Bei Patienten, die an mehreren somatischen Krankheiten leiden, ist eine interdisziplinäre kooperative Anwendung medizinischen Wissens

Univ. Prof. Dr. Dr. H.-P. Kapfhammer (✉)
Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz,
Auenbruggerplatz 31, 8036 Graz, Österreich
E-Mail: Hans-peter.kapfhammer@klinikum-graz.at

Abb. 1 Modellhafte Beziehungen von Epilepsie/Multipler Sklerose und Depression/Angst



mittlerweile Standard. Diese Patienten zeigen neben ihren körperlichen Krankheitssymptomen aber in einer weit überzufälligen Häufigkeit auch ernsthafte depressive und Angstsymptome. Die Beachtung und konsequente Behandlung dieser koexistenten psychischen Störungen ist hingegen keineswegs schon selbstverständlicher Standard. Dies trifft auch auf Patienten mit neurologischen Erkrankungen zu. Hieraus resultieren für die Versorgung große Herausforderungen.

In einem von Neurologie und Psychiatrie gemeinsam geteilten Fokus auf krankhaft veränderte strukturelle und funktionelle Systeme des Gehirns überrascht eine hohe Koexistenz von depressiven und Angststörungen keineswegs [1]. In je fachspezifisch geprägten methodischen Zugangsweisen werden enge neurologische und psychiatrische Zusammenhänge erkennbar. Eine weitere Differenzierung erfolgt vorteilhaft innerhalb eines systemischen biopsychosozialen Modells (Abb. 1). Patienten mit definierten neurologischen Erkrankungen, die zusätzlich an Angst- und depressiven Störungen leiden, sind nicht nur in einer subjektiven Sicht, sondern auch objektiv schwerer wiegend erkrankt. Angst- und depressive Störungen stellen nicht nur eine nachvollziehbare emotionale Reaktion auf eine ernsthafte Krankheit dar. Sie ziehen nicht nur auf einer psychologischen und sozialen Ebene mehrfache negative Konsequenzen im weiteren Krankheitsverlauf wie erhöhtes subjektives Leiden, stärker beeinträchtigte Lebensqualität, höhere psychosoziale Behinderungsgrade, geringere Adhärenz bei medizinischen Behandlungen und Rehabilitationen sowie eine intensivere, d. h. kostenträchtigere Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Institutionen nach sich. Auch auf einer somatischen Ebene sind bedeutsame Interaktionen zu beachten, die das biologische Krankheitsgeschehen im Sinne eines erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos komplizieren. In einer Behandlungsperspektive beeinflussen einerseits neurologische Therapien das Risiko von emotionalen Störungen. Andererseits besitzen wiederum psychopharmako- und psychotherapeutische Ansätze nicht nur Effekte auf die koexistenten emotionalen Störungen, sondern können auch auf den jeweiligen neurologischen

Krankheitsprozess und seine symptomatischen Manifestationen einwirken [2].

Derartiges neuro-psychiatrisches Wissen liegt in seiner somato-psychischen und psycho-somatischen Relevanz prinzipiell vor [3]. Diese spezielle Perspektive der Multimorbidität ist in der Versorgungspraxis bisher aber noch nicht gebührend beachtet worden. Nachfolgend sollen am Beispiel von Epilepsie und Multipler Sklerose epidemiologische und klinische, pathogenetische und therapeutische Aspekte dargestellt werden, die sich aus einer häufigen Koexistenz von depressiven und Angststörungen für die betroffenen Patienten ergeben können und eine besondere ärztliche Herausforderung definieren. In der Vorbereitung wurde eine systematische Literatur-Recherche über Pubmed vorgenommen. Unter den Überbegriffen „epilepsy, multiple sclerosis, comorbidity, depression, anxiety, psychological, neurobiological, epidemiology, pharmacological, treatment, psychotherapy“ wurden alle seit 2000 publizierten Arbeiten im Hinblick auf die skizzierte Grundgliederung der Arbeit analysiert. Die vorliegende Übersichtsarbeit intendiert aber keine vollständige Darstellung dieser Befunde. In der Absicht eines narrativen Reviews erfolgte die Auswahl grundlegender Aspekte in überlegter Entscheidung durch den Autor.

Koexistenz von depressiven und Angststörungen bei Epilepsie

Prävalenz und klinische Relevanz

Epileptische Syndrome sind episodische Funktionsstörungen des Gehirns, die durch exzessive neuronale Erregungen gekennzeichnet sind und wiederholt zu spontan auftretenden epileptischen Anfällen führen. Ca. 0,5 % bis 1 % der Personen in der Allgemeinbevölkerung leiden an epileptischen Anfällen. Die klinischen Erscheinungsformen sind vielfältig, die Ätiologien heterogen.

Fokale Anfälle sind wesentlich häufiger als generalisierte. In ca. einem Drittel der Fälle liegen chronische Verläufe der Epilepsie vor. Zahlreiche neuropsychiat-

rische Komorbiditäten sind bekannt [4]. Unter ihnen imponieren insbesondere affektive Störungen in voller oder in subsyndromaler Ausprägung [5].

In einer groß angelegten epidemiologischen Studie zeigten Personen mit Epilepsie mit 13 % eine signifikant höhere Prävalenzrate für *aktuelle depressive Störungen* als Personen in der Allgemeinbevölkerung mit 7,2 % auf [6]. Auch die *Lebenszeitprävalenzen* für *Stimmungsstörungen allgemein* sind für Epilepsie-Patienten mit 24,4 % gegenüber 13,2 % und speziell für eine *Major Depression* mit 17,4 % gegenüber 13,2 % signifikant höher als in der Normalbevölkerung [7]. Bei Patienten in tertiären Versorgungseinheiten steigen diese Häufigkeitsraten weiter auf ca. 50 % an [8]. In einem ähnlich hohen Bereich bewegen sich in diesem Versorgungskontext auch die Prävalenzen für *Angststörungen* und liegen damit weit über jenem in der somatisch gesunden Bevölkerung [9, 10]. Interessanterweise wird unter den in spezialisierten Therapieeinrichtungen versorgten Patienten auch eine bedeutsame Rate von bipolar affektiven Störungen aufgedeckt [11]. In epidemiologischen Studien der Allgemeinbevölkerung kann für Personen mit Epilepsie aber keine signifikant erhöhte Assoziation mit bipolar affektiven Störungen bestätigt werden [12].

Die Diagnose einer depressiven oder einer Angststörung kann und sollte entsprechend der etablierten Kriterien (ICD-10, DSM-IV-TR/DSM 5) gestellt werden und sich nicht einfach auf das Registrieren von emotionalen Symptomen stützen. Bezogen auf das jeweilige epileptische Anfallsgeschehen ist es ferner wesentlich, zwischen interiktalen und periiktalen Manifestationen einer Verstimmung zu unterscheiden. *Interiktale* Depressionen/Ängste manifestieren sich im Verlauf unabhängig von einem akuten Anfall [13]. Bei *periiktalen* Depressionen/Ängsten handelt es sich in aller Regel um deutlich kürzere Verstimmungen, die im zeitlichen Vorfeld (*präiktal*), unmittelbar vor der Auslösung (*iktal*) oder nach Beendigung eines Anfalls (*postiktal*) auftreten können. So lernen einige Patienten, anhand präiktaler Verstimmungen einige Stunden bis Tage vorher zu spüren, dass sich ein Anfall ereignen wird. Gefühle der Angst und Panik, der tiefen depressiven Traurigkeit oder aber auch der plötzlichen Euphorie können eine kurz andauernde epileptische Aura kennzeichnen. Postiktale Depressionen/Ängste wiederum liegen für einige wenige Stunden bis zu 2–3 Tagen nach einem Anfall vor. Aus der relativ kurzen Dauer darf aber keineswegs eine klinische Harmlosigkeit abgeleitet werden, vielmehr kann die Verstimmung sehr intensiv und auch mit relevanter Suizidalität einhergehen [14].

In einer Perspektive der Multimorbidität sind bei der Epilepsie einerseits koexistente psychiatrische Störungen wie vor allem depressive, Angst-, psychotische Störungen und ADHS [15], andererseits aber auch somatische Komorbiditäten wie z. B. kardiovaskuläre, gastrointestinale, respiratorische, zerebrovaskuläre Krankheiten wie Schlaganfall sowie auch neurodegenerative Krankheiten wie Parkinson und Demenz im Verlauf zu beachten. Sowohl bei den assoziierten somatischen als auch bei

den psychiatrischen Krankheiten und Störungen scheint es sich nicht bloß um Koexistenzen zu handeln. Vielmehr liegen häufig komplexe bidirektionale Einflüsse vor, die zu einer jeweils wechselseitigen Risikoerhöhung führen [16]. Dies trifft speziell auf depressive Störungen zu [17]. Patienten mit Epilepsie und Major Depression weisen eine statistisch signifikant erhöhte Rate an therapieresistenten Verläufen der Epilepsie auf, und zwar sowohl unter antiepileptisch-medikamentösen [18] als auch nach epilepsiechirurgischen Interventionen [19–21]. Eine koexistente Depression verschlechtert die Lebensqualität signifikant und beeinträchtigt die psychosoziale Rollenperformanz mannigfaltig. Das Ausmaß assoziierter kognitiver Defizite ist höher, das Inanspruchnahme-Verhalten ausgeprägter [19]. Eine besondere klinische Herausforderung stellt das bedeutsam erhöhte Suizidrisiko einschließlich vollzogener Suizide dar [22, 23]. Neben depressiven bestimmen vor allem auch Angststörungen das Suizidrisiko [24]. Die Gesamtmortalität ist bei der Epilepsie gegenüber Kontrollpersonen der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. Diese Risikoerhöhung wird entscheidend durch koexistente somatische und psychische Komorbiditäten vermittelt [25].

Pathogenetische Mechanismen der Komorbidität

Die komplexen Einflussfaktoren und die vielfältigen Auswirkungen von Epilepsie und koexistenten affektiven Störungen sind vorteilhaft in ein biopsychosoziales Krankheitsmodell zu integrieren [2]. An einer oft chronischen Epilepsie zu leiden bedeutet für eine betroffene Person die wiederkehrende oder auch andauernde Konfrontation mit multiplen Stressoren auf vielen Ebenen. Die mehrheitlich unvorhersehbar und tatsächlich auch unkontrollierbar erlebten Anfälle, die damit assoziierten häufigen Verletzungen und Hospitalisierungen, eine eingeschränkte Mobilität im Straßenverkehr, sich häufende partnerschaftliche und familiäre Probleme, finanzielle und existenzielle Nachteile sowie ein nach wie vor bedeutsames soziales Stigma erschweren ein adaptives Coping und fördern eine Demoralisierung. Sie bedingen ein sehr hohes subjektives und objektives Belastungsniveau („burden of disease“), das emotionale Anpassungsstörungen nachvollziehbar macht [26, 27].

Die bidirektionalen Einflüsse von Depression/Angst auf Epilepsie einerseits und von Epilepsie auf Depression/Angst andererseits mit jeweils wechselseitiger Risikoerhöhung innerhalb einer Lebenszeitspanne deuten aber auch auf wichtige neurobiologische Faktoren hin. Vorbestehende Depressionen gehen mit einem eindeutig erhöhten Risiko für eine spätere Epilepsie einher. Dieses Risiko ist für Epilepsien mit partiellem gegenüber generalisiertem Anfallsmuster und für idiopathische gegenüber symptomatischen Epilepsien ausgeprägter [28, 29]. Auch wenn die klinischen Befunde zu Zusammenhängen zwischen Krankheitsbeginn einer Epilepsie, Typus und Syndrom, Häufigkeit, Lokalisation und Lateralität der Anfälle einerseits und Depression/Angst anderer-

seits inkonsistent sind, die Assoziation zwischen Dauer und Schwere der Depression/Angst ist überzeugend. Strukturelle und funktionelle Neuroimaging-Untersuchungen betonen konsistent temporale und frontale Befunde hinsichtlich eines erhöhten Depressionsrisikos. Der Stellenwert früher Stressoren für ein späteres Depressions-/Angst- und Epilepsierisiko, der Einfluss einer dysfunktionalen HPA-Achse mit erhöhtem Cortisol auf den Kindling-Prozess, Störungen in glutamatergen, GABA-ergen und serotonergen Neurotransmittersystemen, relevante Interaktionen mit proinflammatorischen Prozessen verweisen u. a. in tierexperimentellen Studien auf gemeinsam geteilte pathogenetische Mechanismen zwischen Epilepsie und Depression/Angst [30, 31].

In einer auch therapeutisch relevanten Dimension ist der Frage nachzugehen, inwieweit eine antidepressive Medikation am Epilepsierisiko, und umgekehrt eine antiepileptische Medikation am Depressionsrisiko beteiligt ist. Eine Analyse von FDA-registrierten, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien zu Antidepressiva (SSRI, SNRI, TZA, Bupropion), Anxiolytika und atypischen Antipsychotika mit Daten zu mehr als 75.000 eingeschlossenen Patienten gibt einen orientierenden Aufschluss [32]. Unter den Antidepressiva fand sich für Clomipramin und Bupropion IR eine erhöhte Inzidenz von induzierten epileptischen Anfällen. Unter den Atypika Clozapin und Olanzapin traten relativ am häufigsten epileptische Anfälle auf, in einem geringeren Ausmaß auch unter Quetiapin. Unter Antidepressiva in RCTs (randomized controlled trials) waren gegenüber Placebo die Anfälle insgesamt aber um 52 % seltener, um 69 %, wurde Bupropion IR aus der Analyse genommen. Umgekehrt traten bei den mit Placebo behandelten depressiven Patienten 19-mal häufiger epileptische Anfälle als bei Personen in der Normalbevölkerung auf. Ein hinsichtlich eines Anfallsrisikos protektiver Effekt von Antidepressiva kann also als wahrscheinlich angenommen werden.

Antiepileptika werden in der psychiatrischen Praxis häufig auch in einer stimmungsstabilisierenden Indikation eingesetzt. U. a. ein positiver Einfluss auch auf das Serotonin-System wird hierfür geltend gemacht. In der neurologischen Praxis wiederum werden einige Antiepileptika mit prominenten Effekten auf das GABA-erge System (u. a. Phenobarbital, Primidon, Benzodiazepine, Valproat, Gabapentin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin, Zonisamid) mit einer erhöhten Rate an depressiven Verstimmungen, andere, stärker das Glutamat-System modulierende Antiepileptika mit vermehrte Angst oder ärgerliche Irritabilität fördernden Nebenwirkungen (u. a. Levetiracetam, Topiramate) in Verbindung gebracht [33]. Diese Relationen sind nicht unilinear-kausal zu interpretieren, aber als klinisch relevant zu beachten. Antiepileptika können depressive Verstimmungen oder Ängste de novo auslösen oder bestehende Symptome verstärken. Auch ist ihre allgemeine Verträglichkeit bei Patienten mit koexistenten emotionalen Störungen wahrscheinlich reduziert [34]. Eine besondere klinische Herausforderung ist ein möglicherweise erhöhtes Suizidrisiko unter

Antiepileptika [35, 36]. Antiepileptika müssen auch hinsichtlich möglicher kognitiver Funktionsbeeinträchtigungen differenziell bewertet werden [37].

Therapeutische Implikationen

Angesichts des angedeuteten prinzipiellen Potentials von Antidepressiva bei Patienten mit Epilepsie ist es überraschend, dass die gezielte empirische Überprüfung der Wirksamkeit von Antidepressiva in der Behandlung von koexistenten depressiven und Angststörungen bisher äußerst selten erfolgt ist [38, 39]. Den allgemeinen Empfehlungen einer *Psychopharmakotherapie* mit SSRI [30, 40, 41] stehen derzeit keine RCTs zur Verfügung, die gegenüber Placebo antidepressive und anxiolytische Effekte, aber auch Nebenwirkungen klarer beurteilen ließen. Klinische Erfahrungen stammen aus offenen Studien (Sertralin; Citalopram, Mirtazapin, Reboxetin, Imipramin) mit einer meist nur kleinen Anzahl eingeschlossener Patienten [34, 42]. In einer gegenüber einem kognitiv-behavioralen Therapieansatz randomisierten und kontrollierten Studie zeigte *Sertralin* eine ebenbürtige Wirksamkeit. In beiden Therapiearmen fanden sich mit 60 % sehr hohe Remissionsraten sowie eine gute Stabilität der erzielten Effekte auch noch nach einem 1 Jahr. Die Ergebnisse wurden bisher aber nur in einem Abstract berichtet [43]. Auf einer pragmatisch klinischen Ebene ist es grundlegend, interiktale Depressionen/Ängste mittels Antidepressiva, periiktale Verstimmungen aber durch eine Optimierung der antiepileptischen Medikation zu behandeln [34].

Die Relevanz *psychotherapeutischer* und *psychosozialer Verfahren* muss betont werden. Es liegen mehrere RCTs zu *kognitiv-behavioralen* Ansätzen vor. In einer systematischen Analyse zeigte sich, dass nur solche Studien, die gezielt und strategisch auf depressionsassoziierte psychologische Charakteristika fokussierten, ermutigende Effekte auf koexistente depressive Störungen erreichten, nicht hingegen Studien, in denen primär ein allgemeines Coping-Training für einen besseren Umgang mit dem Anfallsgeschehen im Zentrum stand [44]. Eine psychosoziale Intervention, die bei älteren Epilepsiepatienten *Problem-lösende Strategien, soziale Verhaltensaktivierung und psychiatrische Beratung* im individuellen häuslichen Umfeld einsetzte, zeigte in einem RCT gegenüber einer Routineversorgung hoch überlegene und anhaltende Effekte auf die Reduktion depressiver Symptome, auf das soziale Funktionsniveau und das allgemeine psychische Wohlbefinden [45, 46].

Analoge, aber empirisch bisher ebenfalls nur unzureichend erprobte psychopharmakologische und psychotherapeutische Vorgehensweisen sind für die Behandlung von Angststörungen bei Epilepsiepatienten zusammengestellt [47].

Koexistenz von depressiven und Angststörungen bei Multipler Sklerose

Prävalenz und klinische Relevanz

Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark, die sich pathologisch durch eine multilokuläre Entmarkung der axonalen Myelinscheiden und durch eine Gliose auszeichnet. Die Pathomechanismen sind unterschiedlich und verweisen sowohl auf entzündliche als auch auf degenerative Prozesse. Störungen der Immunregulation werden als grundlegend angesehen. Die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt und multifaktoriell. Das Hauptmanifestationsalter liegt im jungen und mittleren Erwachsenenalter. Die Prävalenz beträgt ca. 1 auf 1000 Einwohner in westlichen Ländern. Die Verläufe sind mehrheitlich rezidivierend-remittierend, aber auch chronisch progredient. Ersterer Verlaufstypus ist bei Frauen häufiger, letzterer bei Männern. Syndromal imponieren vor allem Störungen des Sehvermögens, spastische Paresen, Hyp- und Parästhesien, Ataxie, Dysfunktionen der Blasen- und Mastdarmkontrolle. Massive Behinderungsgrade, eine eingeschränkte Lebensqualität und reduzierte Arbeitsproduktivität charakterisieren den Langzeitverlauf. Emotionale Störungen, kognitive Defizite und sexuelle Beeinträchtigungen kommen komplizierend hinzu [48].

Die 12-Monatsprävalenz einer *Major Depression* beträgt in epidemiologischen Studien 15,7 % bei Personen mit Multipler Sklerose gegenüber 7,4 % in der Allgemeinbevölkerung und ist hiermit signifikant erhöht [49]. Die Lebenszeitprävalenz streut je nach Versorgungsstufe zwischen 27–54 % [50]. Der Zusammenhang zum Schweregrad und zur Dauer ist inkonsistent, ist offensichtlich im ersten Jahr nach der Diagnosestellung, bei jüngeren (<35 Jahre) sowie bei Frauen eindeutiger [51, 52]. Zumindest unter den in neurologischen Institutionen behandelten Patienten fallen auch erhöhte Raten an bipolar affektiven Störungen auf [53]. Die *Diagnose* einer Depression sollte syndromal entsprechend etablierter Kriterien gestellt werden. Symptome von Schuld und Wertlosigkeit liegen bei depressiven MS-Patienten eher seltener vor, Symptome von Fatigue, Schlaf- und Appetitstörungen können wiederum oft auch dem neurologischen Krankheitsprozess selbst integral zugeordnet werden. *Differentialdiagnostisch* speziell abzugrenzen sind *pseudobulbäre Affektstörungen* eines pathologischen Weinens und Lachens, die in klinischen Samples bei bis zu 10 % zu beobachten sind [54].

Die Prävalenzzahlen für *Angststörungen* bewegen sich in ähnlicher Höhe wie für depressive Störungen, sowohl im aktuellen Querschnitt als auch in der Lebenszeitspanne. Es imponieren zumeist generalisierte und soziale Angststörungen, aber auch Panikstörungen [55, 56]. Patienten mit Multipler Sklerose und koexistenter Angststörung sind häufiger weiblich. Sie weisen ferner auch eine höhere Rate an zusätzlichen depressiven und Alkohol-bezogenen Störungen auf. Sie berichten über

ein größeres Ausmaß an psychosozialen Stressoren und beklagen eine geringere soziale Unterstützung [55]. In einer Verlaufsperspektive ist beachtenswert, dass Angst und Depression gehäuft im Vorfeld erneuter Exazerbationen auftreten. Angst geht aber auch sehr oft mit Pseudoexazerbationen einher, also mit symptomatischen Verschlechterungen, die einen erneuten Krankheits Schub nahelegen, der aber durch neurologisch-objektive Befunde nicht bestätigt wird [57]. Zwischen den somatischen Angstreaktionen und den körperlichen Beschwerden der Multiplen Sklerose selbst besteht also eine hohe symptomatologische Überlappung [58].

Eine enge wechselseitige Verflochtenheit mehrerer psychischer Komorbiditäten bei Multipler Sklerose wird unterstrichen, wenn MS-Patienten signifikant häufiger auch *kognitive Defizite*, eine reduzierte Alkoholtoleranz sowie einen höheren Depressionsschweregrad zeigen [59]. Kognitive Defizite eines unterschiedlichen Ausmaßes und Profils zeichnen ca. die Hälfte aller MS-Patienten aus [60, 61]. Es lassen sich hierfür mehrfache Risikoindizes finden [62]. Kognitive Defizite beeinträchtigen insbesondere die Bewältigung der unmittelbar krankheitsbezogenen Beschwerden. Sie können durch Depression und Angst zusätzlich verstärkt werden [52, 63]. Analoge Zusammenhänge bestehen zwischen Angst, Depression und *Fatigue* [64, 65].

Eine große Herausforderung bildet das beträchtliche *Suizidrisiko* bei MS-Patienten [66]. Zu einem orientierenden Risikoprofil lassen sich Depressionsschwere, Angstniveau, soziale Isolierung, jüngeres Alter, progredienter Verlauf, früher Krankheitsbeginn, finanzielle Probleme, reduzierte Mobilität und Behinderungsgrad zusammenfassen [67].

Pathogenetische Mechanismen der Komorbidität

Depressive und Angststörungen bei Multipler Sklerose sind erneut innerhalb eines multifaktoriellen biopsychosozialen Krankheitsmodells zu analysieren. Die mannigfaltigen Stressoren durch die Bedrohung und Unberechenbarkeit der Erkrankung und die nachteiligen psychosozialen Krankheitsfolgen, die oft auch mit entscheidenden Entwicklungsaufgaben des jungen und mittleren Erwachsenenalters konflikthaft interferieren, tragen nachvollziehbar zu einem erhöhten emotionalen Risiko bei. Psychosozialer Stress ist signifikant mit Auslösung und Rezidiven der Erkrankung zu korrelieren, wie metaanalytisch bestätigt werden kann [68]. In einer systematischen Bewertung der vorliegenden Studien erklären *psychologische* und *psychosoziale Variablen* ca. 40 % der Varianz im Krankheitsverlauf [66].

Der pathogenetische Einfluss von grundlegenden *neurobiologischen Faktoren* wird unmittelbar nahegelegt, betrachtet man die multiplen krankheitsinhärenten Läsionen in neuronalen Gehirnsystemen, die prinzipiell einen negativen Einfluss auch auf die emotionale Regulation nehmen können [69]. Strukturelle und funktionelle *Neuroimaging-Methoden* deckten insbesondere Läsio-

nen im linken Fasciculus arcuatus und in der suprainulären weißen Substanz [70], in superioren frontalen und parietalen Regionen [71] sowie im linken medialen inferioren präfrontalen Kortex und linken anterioren temporalen Kortex [72] in ihrer potentiellen pathogenetischen Relevanz auf.

Die Multiple Sklerose ist durch komplexe *autoimmunologische Veränderungen* gekennzeichnet. Der erhöhten Produktion von Zytokinen in der Peripherie mit vermehrtem Übertritt durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke und der autochtonen Produktion in Mikroglia und Astrozyten werden eine entscheidende vermittelnde Rolle auch für koexistente emotionale Störungen zugesprochen [73]. Tierexperimentelle Studien und Untersuchungen an MS-Patienten fanden signifikante, aber nicht durchgängig konsistente Korrelationen zwischen einzelnen proinflammatorischen Markern (INF- γ , TNF- α , Interleukin-10, -4) und der Ausprägung von Depressivität (BDI-Score) einerseits [74, 75] und von Fatigue andererseits [76, 77]. Zusammenhänge zwischen belastenden Lebensereignissen und krankheitsinhärenten immunologischen Veränderungen sind in einem komplexen zeitlichen Kontext zu analysieren [78]. *Dysfunktionen der HPA-Achse* sowohl in einer relativen Über- als auch Unterfunktion kommt eine große Bedeutung in der psychobiologischen Vermittlung zu [79].

Das Risiko für koexistente affektive Störungen wird auch signifikant durch medikamentöse Ansätze in der neurologischen Behandlung der Multiplen Sklerose beeinflusst. Die zentrale Rolle einer gestörten HPA-Achse in der Pathogenese von Depression und Angst ist unbestritten [80]. Die bedeutsamen affektiven und kognitiven Nebenwirkungen einer *Kortikoidtherapie* bei akuten Krankheitsschüben der Multiplen Sklerose müssen eigenständig berücksichtigt werden. Unter *immunmodulatorischen Therapien* mittels Interferon- β 1a und Interferon- β 1b wurde klinisch ein Anstieg depressiver Symptome beobachtet. Daten aus RCTs bestätigten aber keine überzufällige Assoziation [81]. Unter Behandlung auftretende Depressionen werden eher über das Ausmaß von bereits vor der Erkrankung bestehenden depressiven Störungen erklärt [82]. Trotzdem gilt es sorgfältig zu beachten, dass in Einzelfällen schwerwiegende depressive Verstimmungen und ernsthafte suizidale Tendenzen auch de novo ausgelöst werden können [83].

Therapeutische Implikationen

Angesichts der hohen Prävalenz von koexistenten depressiven und Angststörungen bei Multipler Sklerose und ihres entscheidenden negativen Einflusses auf den Krankheitsverlauf ist die Datenlage aus empirischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Antidepressiva* ernüchternd spärlich. Ein rezentes Cochrane-Review konnte lediglich zwei RCTs in die Bewertung einschließen und konstatierte für *Desipramin* und *Paroxetin* jeweils gegenüber Placebo diskrete antidepressive Effekte, betonte aber gleichzeitig eine heikle Verträglichkeit [84].

Psychotherapeutische Verfahren besitzen ein bedeutungsvolles Potential. In einem RCT wurden eine *kognitive Verhaltenstherapie* (KVT), ein *supportiv-expressiver Ansatz* (SET) sowie eine frei zu gestaltende antidepressive Medikation mittels *Sertralin* (50–200 mg/die) über 16 Wochen verglichen. KVT und antidepressive Medikation zeichneten sich durch eine vergleichbare Überlegenheit gegenüber SET aus [85]. In einem anschließenden weiteren kontrollierten Vergleich von KVT und SET auf einer *Telefon-gestützten Basis* erzielte erneut die KVT überlegene Effekte [86]. Auch ein psychologisches *Training nach den Prinzipien der Mindfulness* bewies in einem Placebo-kontrollierten Therapieversuch über 12 Wochen eine hohe Wirksamkeit in der Reduktion von depressiven und Fatigue-Symptomen sowie in der Verbesserung der Lebensqualität [87]. In einer biopsychosozialen Behandlungsperspektive wird verhaltensmedizinischen Interventionen ein hoch bedeutsamer Stellenwert für das komplexe Therapiemanagement im Allgemeinen sowie für eine anhaltende Motivationsförderung der Patienten im Besonderen eingeräumt [88, 89].

Allgemeine Bewertung

Patienten mit Epilepsie einerseits, mit Multipler Sklerose andererseits leiden zusätzlich häufig an klinisch relevanten depressiven und Angststörungen. Hierbei handelt es sich nicht nur um einfühlbare psychologische Belastungsreaktionen. Vielmehr sind neurologische und psychische Komorbiditäten innerhalb eines multifaktiellen biopsychosozialen Krankheitsmodells zu verstehen. Hier kommt sowohl psychologischen und psychosozialen Stressoren aus den individuellen Erkrankungssituationen als auch gemeinsam geteilten neurobiologischen Mechanismen eine spezielle Wertigkeit zu. Letztere zeigen wechselseitige Interaktionen an, die u. a. auch für das Verständnis einer erhöhten Morbidität und Mortalität grundlegend sind. Auf einer therapeutischen Versorgungsebene sollte beachtet werden, dass neurologische Interventionen psychiatrisch relevante Konsequenzen ebenso nach sich ziehen, wie auch umgekehrt psychiatrische Interventionen auf den neurologischen Krankheitsprozess in seinen symptomatischen Äußerungen einwirken können. Diese koexistenten depressiven und Angststörungen sind in aller Regel sicher und auch wirksam psychopharmakologisch v.a. mit den modernen Antidepressiva zu behandeln. Ein intensiver Forschungsbedarf zu speziellen psychopharmakologischen Strategien besteht aber nach wie vor fort. Störungsorientierte psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen sind eigenständig zu würdigen. Sie haben sich in bisherigen kontrollierten Studien als Erfolg versprechend erwiesen. Sie müssen sich nun in üblichen Versorgungskontexten bewähren.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Starkstein SE, Tranel D. Neurological and psychiatric aspects of emotion. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:53–74.
2. Kapfhammer HP. Psychische Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, Herausgeber. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2014. (in Vorbereitung).
3. Kapfhammer HP. Depressive und Angststörungen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen in der Perspektivität der Multimorbidität. *Nervenarzt*. 2014. Epub ahead of print.
4. Trimble MR, Schmitz B. *The neuropsychiatry of epilepsy*. 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
5. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80:590–9.
6. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia*. 2009;50:1051–8.
7. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48:2336–44.
8. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr*. 2005;5:21–7.
9. Beyenberg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav*. 2005;7:161–71.
10. Gabbs MG, Barry JJ. The link between mood disorders and epilepsy: why is it important to diagnose and treat? *Adv Stud Med*. 2005;5:572–8.
11. Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology*. 2005;65:535–40.
12. Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:462–72.
13. Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:1139–45.
14. Kanner AM, Trible M, Schmitz B. Postictal affective episodes. *Epilepsy*. 2010;19:156–8.
15. Kanner AM, Hesdorffer DC. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2012;107: 461–82.
16. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weight but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012;53:1282–93.
17. Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol*. 2012;11:1093–102.
18. Petrovski S, Szoek CEI, Jones NC, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010;75:1015–21.
19. Kanner AM. Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin*. 2009;27:865–80.
20. Cleary RA, Thompson PJ, Fox Z, Foong J. Predictors of psychiatric and seizure outcome following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53:1705–12.
21. de Araújo Filho GM, Gomes, Mazetto L, et al. Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Seizure*. 2012;21:619–23.
22. Pompili M, Baldessarini RJ. Epilepsy: risk of suicidal behavior with antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurol*. 2010;6: 651–3.
23. Stefanello S, Marin-Leon L, Fernandes PT, et al. Suicidal thoughts in epilepsy: a community-based study in Brazil. *Epilepsy Behav*. 2010;17:483–8.
24. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynealli L, et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012;72:184–91.
25. Sander JW. Early treatment does not seem to affect the risk of mortality in epilepsy but the presence of comorbidity may. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:829.
26. Elger CE, Hoppe C. What is depression in epilepsy? *Front Neurol*. 2011;2:79. doi: 10.3389/fneur.2011.00079.
27. Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;140:222–32.
28. Hesdorffer DC, Hauser WA, Ludvigsson P, et al. Depression and attempted suicide as risk factors for incident unprovoked seizures and epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;59:35–41.
29. Adelöw C, Andersson T, Ahlborn A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. 2012;78:396–401.
30. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:39–45.
31. Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol*. 2013;26:208–13.
32. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;15:345–54.
33. Schmitz B. The effects of antiepileptics on behaviour. In: Trimble MR, Schmitz B, Editors. *The neuropsychiatry of epilepsy*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. pp. 133–142.
34. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia*. 2013;54:3–12.
35. Bagary M. Epilepsy, antiepileptic drugs and suicidality. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:177–82.
36. Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord*. 2013;15:622–7.
37. Aldenkamp AP. Antiepileptic drugs and cognitive disorders. In: Trimble MR, Schmitz B, Editors. *The neuropsychiatry of epilepsy*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. pp. 153–164.
38. Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2:337–44.
39. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:914–23.
40. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*. 2008;13:1–29.
41. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:2133–8.
42. Cardamone L, Salzberg MR, O'Brine TJ, Jones NC. Antidepressants therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br J Pharmacol*. 2013;168:1531–54.
43. Gilliam FG, Black KG, Carter J, et al. Depression and health outcomes in epilepsy: a randomized trial. Presented at the 61st annual meeting of the American Academy of Neurology; 2009: 25 April–02 May 2006; Seattle, Washington, USA.

44. Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Cognitive behaviour therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2013;54:1734–34.
45. Ciechanowski P, Chaytor N, Miller J, et al. PEARLS depression treatment for individuals with epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2010;19:225–31.
46. Chaytor N, Ciechanowski P, Miller JW, et al. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:545–9.
47. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach. *Epilepsia*. 2013;54(suppl A):13–8.
48. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22:14–21.
49. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61:1524–27.
50. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:803–17.
51. Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler*. 2000;6:115–20.
52. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1862–8.
53. Fisk JD, Morehouse SA, Brown MG, et al. Hospital-based psychiatric service utilization and morbidity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:230–5.
54. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:278–85.
55. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2007;13:67–72.
56. Poder K, Ghatavi K, Fisk JD, et al. Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Mult Scler*. 2009;15:393–8.
57. Burn MN, Nawacki E, Siddique J, et al. Prospective examination of anxiety and depression before and during confirmed and pseudoexacerbations in patients with multiple sclerosis. *Psychosom Med*. 2013;75:76–82.
58. Donnchadha SÓ, Burke, Bramham J, et al. Symptom overlap in anxiety and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:1349–54.
59. Bombardier CH, Blake KD, Ehde DM, et al. Alcohol and drug abuse among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10:35–40.
60. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:244–9.
61. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*. 2012;103:73–96.
62. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:332–42.
63. Schumann R, Adamaszek M, Sommer N, Kirkby KC. Stress, depression and antidepressant treatment options in patients suffering from multiple sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18:5837–45.
64. Dahl OP, Stordal E, Lydersen, Midgard R. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult Scler*. 2009;15:1495–501.
65. Wood B, van der Mei IAF, Ponsonby A-L, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:217–24.
66. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011;17:1276–81.
67. Pompili M, Forte A, Palermo M, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res*. 2012;73:411–7.
68. Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004;328:731–5.
69. Vattakatchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:261–76.
70. Pujol J, Bello J, Deus J, et al. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;49:1105–10.
71. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*. 2000;11:1153–8.
72. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004;62:586–90.
73. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:309–20.
74. Kahl KG, Kruse N, Faller H, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:671–81.
75. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, et al. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001;58:1081–6.
76. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, et al. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler*. 2004;10:165–9.
77. Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: An example for cytokine-mediated sickness behaviour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:34–9.
78. Mohr DC, Pelletier D. A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav Immun*. 2006;20:27–36.
79. Heesen C, Gold SM, Huitinga I, Reul JM. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis – a review. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:604–18.
80. Holsboer E, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol*. 2010;61:81–109.
81. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology*. 1996;46:12–8.
82. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: A prospective investigation. *J Neurol*. 2002;249:815–20.
83. Frago YD, Frota ER, Lopes JS, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33:312–6.
84. Koch MW, Glazenberg A, Uyttenboogaart M, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD007295. doi: 10.1002/14651858.CD007295.pub2.

85. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavioral therapy, supportive-expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychology*. 2001;69:942–9.
86. Mohr DC, Likosky W, Bertagnolli A, et al. Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68:356–61.
87. Grossman P, Kappos L, Gensicke H, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training. *Neurology*. 2010;75:1141–9.
88. Heesen C, Solari A, Giordano A, Kasper J, Köpke S. Decisions on multiple sclerosis immunotherapy: new treatment complexities urge patient engagement. *J Neurol Sci*. 2011;306:192–7.
89. Heesen C, Köpke S, Kasper J, Poettgen J, Tallner A, Mohr DC, Gold SM. Behavioral interventions in multiple sclerosis: a biopsychosocial perspective. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:1089–100.