

HOW TO PREVENT DEPRESSION? CURRENT DIRECTIONS AND FUTURE CHALLENGES IN CHILDREN WITH CHRONIC MEDICAL CONDITIONS

WIE DEPRESSIONEN VORBEUGEN? AKTUELLE BESTREBUNGEN UND KÜNFTIGE HERAUSFORDERUNGEN BEI KINDERN MIT CHRONISCHEN ERKRANKUNGEN

Anna Felnhofer¹, Oswald D. Kothgassner^{2,3} & Claudia Klier¹

¹Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

²Division Clinical Psychology at the Medical Directorate of the Vienna General Hospital –
Medical University Campus, Vienna, Austria

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

SUMMARY

With its high rates of chronicity and concomitant economic costs to society, depression ranges among the most prevalent mental disorders. Several trials have succeeded in demonstrating the beneficial effects of early depression prevention programs for otherwise healthy children and adolescents. However, comparable programs for children and adolescents with a medical condition are still scarce. This paper discusses the situation of chronically ill children and adolescents who are at risk of developing comorbid depressive symptoms using the example of three conditions frequently encountered in pediatric psychosomatic medicine: diabetes, epilepsy and inflammatory bowel disease (IBD). Each patient group is introduced with regards to specific risk factors and correlates of depression. Also, existing customized depression prevention programs and according research trials are presented. Reviewing the body of literature, it becomes apparent that risk factor research and depression prevention are still in their infancy for these three patient groups. While new risk factor models and biomarker approaches emerge as a promising rationale for depression prevention, research is called upon to include randomized control trials as well as longitudinal designs in order to achieve more optimally tailored preventive interventions for children and adolescents with chronic medical conditions.

Key words: children – depression – diabetes – epilepsy – inflammatory bowel disease

ZUSAMMENFASSUNG

Mit ihren hohen Chronifizierungsraten und gesellschaftlichen Kosten rangiert die Depression unter den häufigsten psychischen Störungen. Einzelne Studien haben die Vorteile früher Präventionsprogramme für andernfalls gesunde Kinder und Jugendliche aufgezeigt. Vergleichbare Programme für Kinder und Jugendliche mit einer somatischen Erkrankung fehlen jedoch noch größtenteils. Dieser Artikel diskutiert die Situation chronisch kranker Kinder und Jugendlicher, welche ein hohes Risiko haben an einer Depression zu erkranken, wobei insbesondere die folgenden drei, in der Pädiatrischen Psychosomatik häufig anzutreffenden Krankheitsbilder gesondert betrachtet werden: Diabetes, Epilepsie und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Jede dieser Patientengruppen wird anhand der jeweils spezifischen Risikofaktoren und Korrelaten der Depression beschrieben. Auch werden maßgeschneiderte Präventionsprogramme und entsprechende Forschungsunterfangen präsentiert. Angesichts der Studienlage wird offenkundig, dass sowohl die Risikofaktorenforschung als auch die Prävention von Depression für diese drei Patientengruppen noch in den Kinderschuhen steckt. Während neue Risikofaktorenmodelle und Biomarker-Ansätze einen vielversprechenden Zugang zur Prävention bieten, steht die Forschung weiterhin vor der Herausforderung, randomisierte Kontrollstudien sowie Längsschnittdesigns zu inkorporieren, um individuell besser angepasste Präventionsprogramme für Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Kinder – Depression – Diabetes – Epilepsie – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

* * * * *

INTRODUCTION

Depression ranks third among disorders responsible for global disease burden in the general population, with all the concomitant economic costs to society, and is predicted to rank first in high-income countries by 2030 (Mathers & Loncar 2006). More than half of those with depression develop a recurrent or chronic disorder after a first depressive episode and are likely to spend more than 20% of their lifetime in a depressed condition.

At the same time, several randomized trials show that preventive interventions may reduce the incidence of new episodes of major depressive disorder in adult populations by about 25% (Muñoz et al. 2010). It might be argued that if major depressive episodes can be prevented, the health care system should provide routine access to evidence-based depression prevention programs, just as it provides inoculations for other common and debilitating health problems (Cuijpers et al. 2012). However, research and practice still lag behind, espe-

cially when considering a specific group of those in need of early depression prevention: children.

Preventing depression in children

Although the concept of childhood depression is fairly novel with only a 30–40 year history, current data reveal that both the phenomenology and epidemiology of the disorder approximate that in adulthood (Merikangas et al. 2010, Plioplys 2003). Given a prevalence of 14%, mood disorders constitute the third most common mental health condition in children and adolescents (Merikangas et al. 2009). Accordingly, targeted preventions for children have become a priority in terms of health promotion policies, clinical practice and research over the past two decades (Greenberg et al. 2001). The National Institute of Mental Health specifically encourages translational research linking risk factors to effective strategies preventing depressive symptom onset (Garber 2006). Thus, a considerable body of research has empirically derived a number of risk factors for childhood depression such as emotional difficulties (e.g. low self-esteem), family circumstances (e.g. low social class, family history of depression), developmental delays (e.g. low intelligence), interpersonal dysfunction and school problems (Beardslee & Gladstone 2001, Garber 2006, Greenberg et al. 2001). Furthermore, age and gender have been identified as essential correlates of mood disorders, with adolescents being significantly more prone to depression than younger children and adolescent girls showing higher prevalence rates than boys (c.f., Grey et al. 2002, Kryspin-Exner & Felnhöfer 2012). In children and youth, preventive efforts are predominantly guided by a developmental-transactional model which has proven to be a prevailing framework not only for risk and causation research but also for the development, evaluation and application of preventive intervention programs targeting childhood depression (Beardslee & Gladstone 2001, Greenberg et al. 2001).

Among these programs, cognitive-behavioral techniques are the most prevalent (Garber 2006, Gillham et al. 2006), focusing either on already present elevated depressive symptomatology (e.g. negative thoughts) or on risk factors prior to symptom onset (e.g. poor social skills). Of the evaluated prevention programs for children and youth (for a review see Gillham et al. 2000), the program by Clarke and colleagues (1995, 2000) has produced the most encouraging results (Gillham et al. 2006). In their two randomized controlled trials, the authors found that adolescents who either showed elevated depressive symptoms (Clarke et al. 1995) or had a parent treated for depression (Clarke et al. 2000) profited significantly more from a 15-session group cognitive therapy than conventional care controls. Despite these advances, however, there is still an urgent need for intervention programs which are not only customized for otherwise healthy children and adolescents but also for those with additional liabilities such as chronic medical conditions.

THE CASE OF CHRONICALLY ILL CHILDREN

Children and adolescents with a chronic illness are particularly vulnerable to mood disorders as their somatic disease may interfere with usual developmental tasks (Meijer et al. 2002). Although there is a great variability of depressive symptoms among children with different chronic illnesses, a meta-analysis (Bennet 1994) found certain disorders (e.g. asthma) to be at a greater risk for comorbid depression than others (e.g. cancer). Thus, illness severity seems to be only inconsistently related to depressive symptoms; similarly, age, gender as well as time since diagnosis are not linked at all (Bennet 1994). Generally, a complex interrelationship between chronic disease and depression is proposed: on the one hand depressive disorders may precipitate chronic disease and on the other hand chronic disease may exacerbate depressive symptoms (Chapman et al. 2005). However, this relationship is still poorly understood and more research targeted at specific chronic medical conditions is needed. Below, three examples of chronic conditions often encountered in pediatric psychosomatic medicine shall be discussed with a special focus on both the risk of developing comorbid depressive symptoms and existing preventive interventions.

Diabetes

The incidence rate of childhood type 1 diabetes continues to rise across Europe by approximately 3–4% per annum (Patterson et al. 2012). These findings suggest that key environmental risk exposures are shifting over time and across European countries. Simultaneously, treatment with insulin is improving through new modes of measuring blood glucose levels and new ways of application modalities; however, disease management may be considerably complicated by mental health challenges (Fritsch et al. 2010). Studies indicate prevalence rates of depressive disorder between 14% and 33% in children and adolescents with diabetes which are 2 to 3 times higher than those found in the general population (Chapman et al. 2005, Grey et al. 2002, Herzer & Hood 2009, Jaser et al. 2008).

Thus, disturbed children with diabetes may be at “double jeopardy” for adverse physical and mental health outcomes (Northam et al. 2005). Accordingly, an increase in the incidence of suicide attempts for youth with insulin dependent diabetes was reported especially for girls (Christiansen & Stenager 2012). Also, comorbid depression has been found to be associated with poorer disease management and glycemic control as well as reduced overall functioning and quality of life (Grey et al. 2002, Helgeson et al. 2008, Jaser et al. 2008, Whittemore et al. 2002). Although treatment of depressive symptoms may decrease diabetic complications and thus, reduce diabetes-related disability, only an estimated quarter of diabetic children with comorbid depression are diagnosed and treated (Chapman et al. 2005).

Among risk factors for comorbid depression, gender has been suggested by several authors (Hood et al. 2006, La Greca et al. 1995), as girls with diabetes are frequently found to report more elevated depressive symptoms than boys. Other risk factors may include psychological variables such as low self-esteem, poor illness adjustment, fear of related complications as well as feelings of helplessness and poor self-care (Grey et al. 2002). However, little is still known about the impact of these variables on the development of comorbid depression, and new hypotheses begin to focus on biological explanations. Promising approaches discuss abnormalities in metabolic functioning such as oxidative stress and inflammatory processes which are present in both disorders (Rustad et al. 2011). Others suggest mechanisms including immune functioning or glutamic acid decarboxylase (GAD) which may both influence the synthesis of the neurotransmitter GABA and thus, be responsible for the heightened risk of depression in diabetics (c.f. Grey et al. 2002).

Despite the rising incidence of diabetes and comorbid depression, no depression prevention trial has been undertaken yet. However, especially these patients may greatly benefit from prevention programs focusing on illness-specific risk factors such as anxiety and poor diabetes management (Herzer & Hood 2009) or even from more family oriented approaches (c.f. Jaser et al. 2008). Future research is certainly challenged to develop and evaluate optimally timed and specifically tailored prevention trials for this particular group of children and adolescents.

Epilepsy

With an estimated prevalence of 0.05–1% epilepsy constitutes the most common neurological disorder in children (Ekinici et al. 2009). Effect sizes for comorbid psychopathology in pediatric epilepsy patients are medium to large when compared to children from the general population and small to medium when compared to children with other chronic medical conditions, suggesting that mental health issues may partly be due to the chronicity of epilepsy (Rodenburg et al. 2005). Among general psychopathology, mood disorders rank first with a reported prevalence of up to 12–26% in children with epilepsy (Caplan et al. 2005, Ekinici et al. 2009).

Depression in patients with epilepsy is a serious medical and social problem which reportedly has a negative impact on the control of seizures (Kanner 2012, Kanner et al. 2012). Among possible risk factors, seizure type and frequency as well as lateralization of epileptic foci have extensively been discussed; in contrast to adult populations, however, studies with pediatric patients have yielded mixed results (c.f. Dunn et al. 1999, Ekinici et al. 2009). Instead of biological factors, psychosocial variables such as low levels of epilepsy knowledge (Baker et al. 2005), dissatisfaction with family relationships, external locus of control (Dunn et al. 1999) as well as low self-efficacy for seizure control and hopelessness (Wagner et al. 2009)

may be better predictors of depressive symptoms. Novel epidemiologic data especially highlights the bidirectional relation between depression and epilepsy (Kanner 2012, Kanner et al. 2012, Reilly et al. 2011), proposing that the encountered behavioral and psychosocial adjustment difficulties in epilepsy patients may be prompted by an a priori mental disorder rather than cause this disorder (Ekinici et al. 2009).

Regarding preventive intervention, so far there has only been one study introducing a depression prevention program for children and youth with epilepsy (Martinovic et al. 2006). This trial included 30 newly diagnosed adolescent epilepsy patients (either focal or generalized) with subthreshold depression as an additional risk factor who received cognitive-behavioral group intervention. In comparison with counseling as usual (control condition) the group intervention succeeded in decreasing negative thoughts and correcting cognitive errors. These findings support the effectiveness of selective, indicated, preventive intervention in adolescents with epilepsy and call for comparable programs for younger children.

Inflammatory bowel disease (IBD)

Inflammatory bowel disease (IBD), including both ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic disorder that peaks around 20 years of age but usually starts in adolescence or even childhood. It is thought to be multifactorial in nature, and is characterized by alternating exacerbations and remissions (Mittermaier et al. 2004); the estimated prevalence is 200 per 100,000 people (Loftus 2011). Compared to children with other chronic diseases, IBD patients are at an increased risk of developing psychopathologies (Greenley et al. 2010, Loftus et al. 2011, Szigethy et al. 2004) with reported depression rates being as high as 29% in Crohn's disease and 21% in ulcerative colitis (Burke et al. 1994).

The increased depression prevalence in IBD patients associates with a lower quality of life and increased morbidity, highlighting the role of depression in modulating the pathophysiology of IBD. A meta-analysis (Greenley et al. 2010) found youth with IBD to have parents with higher rates of internalizing symptoms, lower quality of life in parents and patients as well as lower social functioning as compared to peers. Similarly, age at diagnosis, symptom severity and steroid intake may have a negative impact (Szigethy et al. 2004). In sum, the number of studies investigating risk factors and mechanisms is still scarce and results are rather inconsistent (Mackner et al. 2006).

Furthermore, only one trial has to date specifically targeted depressive symptoms in pediatric IBD patients (Szigethy et al. 2007, 2009). A group of adolescents with IBD and subsyndromal depression were subjected to a Primary and Secondary Control Enhancement Therapy targeting physical illness; when compared to a group receiving treatment as usual, the therapy program was superior in decreasing depressive symptoms.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Comorbid depressive disorders may have an adverse impact on the course of a chronic medical condition, “thereby adding to the burden of the disease in their own right” (Chapman et al. 2005, p. 6). Thus, interventions for chronically ill children and adolescents should be timely, commencing even before the onset of early symptoms, and they should specifically target risk factors of depressive symptoms. As has been shown for cardiovascular-illnesses and cancer, customized and targeted prevention efforts can lead to substantial reductions in morbidity and mortality and thus, in overall costs to society. Hence, it is recommended to develop interventions based on causal mechanisms underlying risk: in addition to social stressors, psychological and biological markers of risk (e.g. neuroticism, proinflammatory cytokines etc.) should be addressed to achieve improved interventions (Cuijpers et al. 2012); for instance, an Australian team has recently undertaken treating depression in youth with anti-inflammatory agents (c.f. Quinn et al. 2015).

For the three examples discussed above, however, risk factor research is still in its infancy. A crucial issue which impedes causal conclusions is the considerable lack of longitudinal, prospective studies with long-term follow-ups (Greenberg et al. 2001, Rustad et al. 2011). Also, only a small number of studies compare chronically ill children to healthy peers, thus, hindering valid generalizations (Grey et al. 2002). In sum, there is great need for public-health, population-based approaches in prevention research focusing on multiple domains like the individual, his/her environment as well as institutional contexts (Beardslee & Gladstone 2001).

Recently, a clinical staging model of mental illness has been proposed (McGorry & van Os 2013), a novel initiative shifting the tertiary care perspective to a more inclusive population-based and primary care experience. Adapted from general medicine, the model ensures that interventions are proportional to both the risk of extension of the clinical phenotype and associated consequences. It recognizes that persistent and multiple microphenotypes of disturbance can justify a need for care on the basis of their immediate merits and the risk for progression to more familiar macrophenotypes (McGorry & van Os 2013).

Another recent approach encompasses the detection of biomarkers in the early stages of mental illness. It is hoped that this will ultimately lead to a more precise identification of at-risk populations and earlier as well as more successful interventions. In this paper, mainly psychological prevention efforts have been introduced, however, the consideration of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs, Lu et al. 2010) constitutes a promising rationale for depression prevention. PUFAs have been found to attenuate the oxidative stress and inflammatory reaction by suppressing the expression of induced nitric oxide synthase, nitric oxide and several pro-inflammatory cytokines, which are all

consistent with neuropathological findings characterizing depression (Maes et al. 2012). This is further supported by the observation that omega-3 PUFAs are only useful in those with depression, where levels are likely to be reduced as a result of illness, and that they are of no evident protective utility in the general population (Berk & Jacka 2012). Currently, an Australian study is testing the potential of PUFAs in combination with cognitive behavioral therapy for alleviating depressive symptoms in a large sample (N=400) of young people (Rice et al. 2016); the results may help ascertain whether omega-3 PUFAs may be beneficial for depression prevention in children and adolescents.

Generally, the dearth of research in depression prevention is in distinctive need of closer consideration. As a research priority, interventions based on causal mechanisms underlying risk should be developed; in addition to social stressors, psychological and biological markers of risk (e.g. self-esteem, proinflammatory cytokines etc.) should be specifically addressed to achieve optimally tailored preventive interventions for chronically ill children and adolescents who are in danger of developing comorbid depressive symptoms.

Acknowledgements: None.

Conflict of interest : None to declare.

References

1. Beardslee WR & Gladstone TR: *Prevention of childhood depression: Recent findings and future prospects. Biol Psychiatry* 2001; 49:1101-1110.
2. Bennett DS: *Depression among children with chronic medical problems: a meta-analysis. J Pediatr Psychol* 1994; 19:149-169.
3. Berk M & Jacka F: *Preventive strategies in depression: gathering evidence for risk factors and potential interventions. Br J Psychiatry* 2012; 201:339-341.
4. Burke PM, Neigut D, Kocoshis S, Sauer J, Chandra R: *Correlates of depression in new onset pediatric inflammatory bowel disease. Child Psychiatry Hum Dev* 1994; 24:275-283.
5. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD: *Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. Epilepsia* 2005; 46:720-730.
6. Chapman DP, Perry GS, Strine TW: *The vital link between chronic disease and depressive disorders. Prev Chronic Dis* 2005; 2:A14.
7. Christiansen E & Stenager E: *Risk for attempted suicide in children and youths after contact with somatic hospitals: a Danish register based nested case-control study. J Epidemiol Community Health* 2012; 66:247-253.
8. Clarke GN, Hawkins W, Murphy M, Sheeber LB, Lewinsohn PM, Seeley JR: *Targeted prevention of unipolar depressive disorder in an at-risk sample of high school adolescents: A randomized trial of a group cognitive intervention. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:312-321.

9. Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F, Polen M, Gale J, Beardslee W et al.: A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1127-1134.
10. Cuijpers P, Beekman AT, Reynolds CF: Preventing depression: a global priority. *Jama* 2012; 307:1033-1034.
11. Dunn DW, Austin JK, Huster GA: Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1132-1138.
12. Ekinçi O, Titus JB, Rodopman AA, Berkem M, Trevathan E: Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy & Behavior* 2009; 14:8-18.
13. Fritsch SL, Overton MW, Robbins DR: The interface of child mental health and juvenile diabetes mellitus. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2010; 19:335-352.
14. Garber J: Depression in children and adolescents: linking risk research and prevention. *Am J Prev Med* 2006; 31:104-125.
15. Gillham JE, Shatt'e AJ, Freres DR: Depression prevention: A review of cognitive-behavioral and family interventions. *Applied and Preventive Psychology* 2000; 9:63-88.
16. Greenberg MT, Domitrovich C, Bumbarger B: The prevention of mental disorders in school-aged children: Current state of the field. *Prevention & treatment* 2001; 4:1a.
17. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, Raboin T, Li SH, Simpson P et al.: A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35:857-869.
18. Grey M, Whittemore R, Tamborlane W: Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res* 2002; 53:907-911.
19. Helgeson VS, Siminerio L, Escobar O, Becker D: Predictors of metabolic control among adolescents with diabetes: a 4-year longitudinal study. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:254-270.
20. Herzer M & Hood KK: Anxiety symptoms in adolescents with type 1 diabetes: association with blood glucose monitoring and glycemic control. *J Pediatr Psychol* 2009; 1-11.
21. Hood KK, Huestis S, Maher A, Butler D, Volkening L, Laffel LM: Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes association with diabetes-specific characteristics. *Diabetes Care* 2006; 29:1389-1389.
22. Jaser SS, Whittemore R, Ambrosino JM, Lindemann E, Grey M: Mediators of depressive symptoms in children with type 1 diabetes and their mothers. *J Pediatr Psychol* 2008; 33:509-519.
23. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M et al.: Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24:156-168.
24. Kanner AM: Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders?. *The Lancet Neurology* 2012; 11:1093-1102.
25. Kryspin-Exner I & Felnhöfer A: Zur Psychologie des „kleinen Unterschieds“. Betrachtung von Gender-Merkmalen über die Lebensspanne. In Kautzky-Willer A (ed.): *Gender Medizin: Personalisierte Medizin für Mann und Frau*, 17-32. Böhlau UTB, 2012.
26. La Greca AM, Swales T, Klemp S, Madigan S, Skyler J: Adolescents with diabetes: Gender differences in psychosocial functioning and glycemic control. *Children's Health Care* 1995; 24:61-78.
27. Loftus EV, Guérin A, Andrew PY, Wu EQ, Yang M, Chao J et al.: Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1670-1677.
28. Lu DY, Tsao YY, Leung YM, Su KP: Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for omega-3 fatty acids. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2238-2248.
29. Mackner LM, Crandall WV, Szigethy EM: Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2006; 12:239-244.
30. Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P et al.: Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC med* 2012; 10:1.
31. Martinovic Ž, Simonovic P, Djokic R: Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006; 9:619-624.
32. Mathers CD & Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med* 2006; 3:e442.
33. McGorry P & van Os J: Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *The Lancet* 2013; 381:343-345.
34. Meijer SA, Sinnema G, Bijstra JO, Mellenbergh GJ, Wolters WH: Coping styles and locus of control as predictors for psychological adjustment of adolescents with a chronic illness. *Soc Sci Med* 2002; 54:1453-1461.
35. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L et al.: Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication - Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:980-989.
36. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC: Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11:7-20.
37. Mittermaier C, DeJaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M et al.: Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom med* 2004; 66:79-84.
38. Muñoz RF, Cuijpers P, Smit F, Barrera AZ, Leykin Y: Prevention of major depression. *Annual Review of Clinical Psychology* 2010; 6:181-212.
39. Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ, Werther GA: Psychiatric morbidity and health outcome in Type 1 diabetes—perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005; 22:152-157.
40. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E et al.: Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55:2142-2147.
41. Plioplys S: Depression in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4:39-45.
42. Quinn AL, Dean OM, Davey CG, Kerr M, Harrigan SM, Cotton SM et al.: Youth Depression Alleviation? Augmentation with an antiinflammatory agent (YoDAA): protocol and rationale for a placebo controlled

- randomized trial of rosuvastatin and aspirin. *Early intervention in psychiatry* 2015; doi: 10.1111/eip.12280.
43. Reilly C, Agnew R, Neville BG: Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review. *Seizure* 2011; 20:589-597.
44. Rice SM, Hickie IB, Yung AR, Mackinnon A, Berk M, Davey C et al.: Youth depression alleviation: the Fish Oil Youth Depression Study (YoDAF): A randomized, doubleblind, placebocontrolled treatment trial. *Early intervention in psychiatry* 2014; 10: 290-299.
45. Rodenburg R, Stams GJ, Meijer AM, Aldenkamp AP, Dekovic M: Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2005; 30:453-468.
46. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB: The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:1276-1286.
47. Szigethy E, Craig AE, Iobst EA, Grand RJ, Keljo D, DeMaso D et al.: Profile of depression in adolescents with inflammatory bowel disease: implications for treatment. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15:69-74.
48. Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, Hardy DM, Fairclough D, Bousvaros A et al.: Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1290-1298.
49. Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, Horton S, Wilson E: A hopelessness model of depressive symptoms in youth with epilepsy. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:89-96.
50. Whittemore R, Kanner S, Singleton S, Hamrin V, Chiu J, Grey M: Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2002; 3:135-143.

WIE DEPRESSIONEN VORBEUGEN? AKTUELLE BESTREBUNGEN UND KÜNFTIGE HERAUSFORDERUNGEN BEI KINDERN MIT CHRONISCHEN ERKRANKUNGEN

* * * * *

EINLEITUNG

Unter jenen Krankheiten, die für die weltweite Krankheitsbelastung (global burden of disease) verantwortlich sind, rangiert die Depression mit ihren begleitenden gesellschaftlichen Kosten an dritter Stelle und soll Vorhersagen gemäß in Ländern mit einem hohen Bruttonationaleinkommen bis 2030 gar an erster Stelle stehen (Mathers & Loncar 2006). Mehr als die Hälfte jener an Depression Erkrankten entwickeln eine wiederkehrende oder chronische Depression nach der ersten depressiven Episode und laufen Gefahr mehr als 20% ihrer Lebenszeit in einer depressiven Stimmung zu verbringen.

Zugleich zeigen diverse randomisierte Kontrollstudien, dass präventive Interventionen die Inzidenz neuer Depressions-Episoden bei Erwachsenen um ca. 25% reduzieren können (Muñoz et al. 2010). Angesichts dessen könnte argumentiert werden, dass das Gesundheitssystem einen routinemäßigen Zugang zu evidenzbasierten Depressions-Präventionsprogrammen gewähren sollte, genauso wie es Impfungen für andere geläufige Gesundheitsprobleme anbietet (Cuijpers et al. 2012). Die entsprechende Forschung und Praxis hinken dem jedoch noch nach, vor allem wenn es um eine spezielle Gruppe geht, die im Besonderen einer frühen Depressionsprävention bedarf: diejenige der Kinder.

Prävention von Depression bei Kindern

Obwohl das Konzept der kindlichen Depression angesichts seiner erst 30-40jährigen Geschichte noch recht jung ist, offenbaren aktuelle Daten, dass sowohl die Phänomenologie als auch die Epidemiologie jener im Erwachsenenalter ähneln (Merikangas et al. 2010, Plioplys 2003). Mit einer Prävalenz von 14% stellen affektive Störungen die dritthäufigsten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen dar (Merikangas et al. 2009). Dementsprechend wurde in den letzten beiden Dekaden die zielgerichtete Depressionsprävention bei Kindern sowohl in der Gesundheitspolitik als auch in der klinischen Praxis und Forschung zur Priorität ernannt (Greenberg et al. 2001). Das US-amerikanische National Institute of Mental Health regt insbesondere zur Verstärkung translationaler Forschung an, welche die Erkennung von Risikofaktoren mit effektiven Strategien zur Vorbeugung einer depressiver Symptomatik verknüpft (Garber 2006). Infolgedessen hat bereits eine beachtenswerte Anzahl an empirischen Studien spezifische Risikofaktoren für kindliche Depressionen identifiziert, wie beispielsweise emotionale Schwierigkeiten (z.B. geringer Selbstwert), familiäre Umstände (z.B. niedrige soziale Schicht, familiäre Vorbelastung für Depression), Entwicklungsverzögerungen (z.B. geringe Intelligenz), interpersonelle Dysfunktionen und schulische Probleme (Beardslee &

Gladstone 2001, Garber 2006, Greenberg et al. 2001). Darüber hinaus wurden auch das Alter und Geschlecht als zentrale Korrelate affektiver Störungen beschrieben, zumal Jugendliche anfälliger für Depressionen sind als jüngere Kinder und adoleszente Mädchen höhere Prävalenzraten aufweisen als Buben (vgl. Grey et al. 2002, Kryspin-Exner & Felnhofner 2012). Präventive Ansätze, die auf Kinder und Jugendliche abzielen, werden vorwiegend vom transaktionalen Entwicklungsmodell angeleitet, welches sich nicht nur in der Risiko- und Ursachenforschung, sondern auch in der Entwicklung, Evaluation und Anwendung von Präventionsprogrammen für Kinder als vorherrschendes Rahmenmodell durchgesetzt hat (Beardslee & Gladstone 2001, Greenberg et al. 2001).

Unter all diesen Programmen sind vor allem kognitiv-behavioral gestützte Techniken vorherrschend (Garber 2006, Gillham et al. 2006); diese konzentrieren sich entweder auf bereits vorhandene Depressionssymptome (z.B. negative Gedanken) oder auf jene Risikofaktoren, die vor Krankheitsausbruch zu beobachten sind (z.B. geringe soziale Kompetenzen). Unter den evaluierten Präventionsprogrammen für Kinder und Jugendliche (für ein Review siehe Gillham et al. 2000) hat vor allem das Programm von Clarke und Kollegen (1995, 2000) die vielversprechendsten Ergebnisse produziert (Gillham et al. 2006). In zwei randomisierten Kontrollstudien konnten die Autoren aufzeigen, dass Jugendliche mit erhöhten Depressionswerten (Clarke et al. 1995) oder einem Elternteil, das selbst wegen einer Depression in Behandlung stand (Clarke et al. 2000), von der 15 Einheiten umfassenden kognitiven Gruppentherapie signifikant mehr profitierten als die Kontrollgruppe, welche nach herkömmlichen Methoden behandelt wurde. Trotz dieser Fortschritte besteht weiterhin ein dringender Bedarf an Interventionsprogrammen, die nicht nur für andernfalls gesunde Kinder und Jugendliche konzipiert sind, sondern auch auf jene abzielen, die zusätzlich Einschränkungen wie etwa eine chronische somatische Erkrankung aufweisen.

DAS BEISPIEL CHRONISCH KRANKER KINDER

Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Erkrankung sind besonders gefährdet eine affektive Störung zu entwickeln, zumal deren somatische Erkrankung mit den üblichen Entwicklungsaufgaben interferieren kann (Meijer et al. 2002). Obgleich eine große Variabilität depressiver Symptome unter Kindern mit unterschiedlichen chronischen Erkrankungen verzeichnet wird, hat eine Meta-Analyse (Bennet 1994) ergeben, dass bestimmte Krankheiten (z.B. Asthma) ein höheres Risiko für komorbide Depressionen aufweisen als andere (z.B. Krebs). Insofern scheint der Schweregrad der Erkrankung nicht eindeutig positiv mit der depressiven Symptomatik korreliert zu sein (Bennet 1994). Insgesamt wird eine komplexe Wechselbeziehung zwischen

chronischen Erkrankungen und Depression beschrieben: Einerseits können depressive Störungen chronische Erkrankungen bedingen, andererseits können auch chronische Erkrankungen depressive Symptome verschlimmern (Chapman et al. 2005). Jedenfalls ist diese Beziehung noch weitgehend unerforscht, und mehr Studien werden benötigt, die sich spezifischen chronischen Krankheitsbildern widmen, um diese Frage zu beantworten. Unterstehend sollen drei häufig im Bereich der Pädiatrischen Psychosomatik anzutreffende Krankheitsbilder in Hinblick auf ihr jeweiliges Risiko eine Depression zu entwickeln wie auch hinsichtlich bestehender präventiver Interventionen diskutiert werden.

Diabetes

Die Inzidenzrate des Typ 1 Diabetes bei Kindern nimmt in Europa mit ungefähr 3-4% pro Jahr kontinuierlich zu (Patterson et al. 2012). Dies suggeriert, dass sich wesentliche Umweltrisikofaktoren über die Zeit wie auch über europäische Staaten hinweg verändern. Zugleich verbessert sich die Diabetesbehandlung in Anbetracht moderner Blutzuckermessmethoden wie auch angesichts neuer Applikationsmöglichkeiten; dennoch kann das Krankheitsmanagement durch psychische Probleme maßgeblich verkompliziert werden (Fritsch et al. 2010). Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenzraten depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes zwischen 14% und 33% liegen und damit 2 bis 3 mal höher sind als jene in der Allgemeinbevölkerung (Chapman et al. 2005, Grey et al. 2002, Herzer & Hood 2009, Jaser et al. 2008).

Folglich können betroffene Kinder mit Diabetes einem doppelten Risiko unterliegen, nachteilige gesundheitliche Folgeerscheinungen zu entwickeln (Northam et al. 2005). Entsprechend wird eine erhöhte Inzidenz von Suizidversuchen unter Jugendlichen, und allem voran Mädchen mit insulinabhängigem Diabetes beobachtet (Christiansen & Stenager 2012). Darüber hinaus konnte aufgezeigt werden, dass eine komorbide Depression mit einem schlechteren Krankheitsmanagement und einer verschlechterten glykämischen Kontrolle einhergeht sowie auch das generelle Funktionsniveau und die Lebensqualität der PatientInnen beeinträchtigt (Grey et al. 2002, Helgeson et al. 2008, Jaser et al. 2008, Whittemore et al. 2002). Obwohl die Behandlung depressiver Symptome diabetesbezogene Komplikationen und folglich auch die durch Diabetes verursachten Behinderungen verringern kann, werden nur ein geschätztes Viertel der Kinder mit komorbiden Depressionen diagnostiziert und behandelt (Chapman et al. 2005). Zu den Risikofaktoren für eine komorbide Depression zählt laut diversen AutorInnen (Hood et al. 2006, La Greca et al. 1995) u.a. das Geschlecht, zumal Mädchen mit Diabetes generell höhere Depressionswerte berichten als Jungen. Andere Risikofaktoren umfassen psychische Variablen wie beispielsweise einen geringen Selbstwert, eine schlechte Krankheitsanpassung, Angst vor entsprechenden Komplikationen

und Gefühle der Hilflosigkeit sowie eine geringe Selbstfürsorge (Grey et al. 2002). Insgesamt ist jedoch noch wenig bekannt über den Einfluss dieser Variablen auf die Entwicklung einer komorbiden Depression, und neue Hypothesen konzentrieren sich vermehrt auf biologische Erklärungen. Vielversprechende Ansätze diskutieren beispielsweise Stoffwechsellanomalitäten wie oxidativen Stress und entzündliche Prozesse, die jeweils bei beiden Störungsbildern – Depression und Diabetes – zu beobachten sind (Rustad et al. 2011). Andere Zugänge fokussieren auf Mechanismen wie das Immunsystem oder Glutamat-Decarboxylase (GAD), die die Synthese des Neurotransmitters GABA beeinflussen und folglich für das erhöhte Depressionsrisiko bei Diabetes-Patienten verantwortlich sein könnten (vgl. Grey et al. 2002).

Trotz der steigenden Inzidenzraten von Diabetes und komorbider Depression wurde bisher noch keine entsprechende Präventionsstudie durchgeführt. Zugleich könnten aber genau diese Patienten von Programmen profitieren, die auf krankheitsspezifische Risikofaktoren wie Angst und ein dysfunktionales Diabetesmanagement abzielen (Herzer & Hood 2009) oder sogar familienorientierte Zugänge umfassen (vgl. Jaser et al. 2008). Künftige Forschung steht fraglos der Herausforderung gegenüber, zeitlich optimal abgestimmte und maßgeschneiderte Präventionsprogramme für diese spezielle Gruppe von Kindern und Jugendlichen zu konzipieren.

Epilepsie

Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5–1% stellt die Epilepsie die häufigste neurologische Erkrankung bei Kindern dar (Ekinci et al. 2009). Effektgrößen für komorbide psychische Störungen bei pädiatrischen Epilepsie-PatientInnen sind mittel bis groß, wenn diese PatientInnen mit Kindern der Allgemeinbevölkerung verglichen werden, und klein bis mittel, wenn sie Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen gegenübergestellt werden; dies weist darauf hin, dass psychische Probleme teilweise auf die Chronizität der Epilepsie zurückzuführen sein könnten (Rodenburg et al. 2005). Mit einer berichteten Prävalenz von bis zu 12–26% befinden sich affektive Störungen an erster Stelle von allen komorbiden psychischen Störungen (Caplan et al. 2005, Ekinci et al. 2009).

Bei PatientInnen mit Epilepsie stellen Depressionen ein ernstzunehmendes medizinisches und soziales Problem dar, das eine nachgewiesene negative Auswirkung auf die Anfallskontrolle hat (Kanner 2012, Kanner et al. 2012). Der Anfallstyp und die Anfallshäufigkeit sowie auch die Lateralisation der epileptischen Foki sind allesamt als mögliche Risikofaktoren umfassend diskutiert worden; im Gegensatz zu erwachsenen Stichproben haben jedoch Studien mit pädiatrischen PatientInnen bisher gemischte Ergebnisse produziert (vgl. Dunn et al. 1999, Ekinci et al. 2009). Anstatt biologischer Faktoren könnten aber vor allem psychosoziale Variablen wie

zum Beispiel ein geringes Wissen um die Erkrankung (Baker et al. 2005), Unzufriedenheit mit familiären Beziehungen, externe Kontrollüberzeugungen bzw. externer Locus of Control (Dunn et al. 1999) und Hoffungslosigkeit sowie auch geringe Selbstwirksamkeitserwartungen hinsichtlich der Anfallskontrolle (Wagner et al. 2009) bessere Prädiktoren für depressive Symptome darstellen. Aktuelle epidemiologische Daten unterstreichen vor allem die bidirektionale Wechselbeziehung zwischen Depression und Epilepsie (Kanner 2012, Kanner et al. 2012, Reilly et al. 2011) und mutmaßen, dass die beobachtbaren behavioralen und psychosozialen Anpassungsschwierigkeiten von Epilepsie-Patienten vielmehr durch eine a priori bestehende psychische Störung ausgelöst sein könnten, als dass sie diese Störung erst verursachen würden (Ekinci et al. 2009).

Bisher hat sich lediglich eine Studie mit der Untersuchung eines Depressionspräventionsprogrammes für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie beschäftigt (Martinovic et al. 2006). Die entsprechende Stichprobe umfasste 30 neu diagnostizierte jugendliche Epilepsie-PatientInnen (entweder fokal oder generalisiert) mit einer subklinischen Depression, die allesamt eine behaviorale Gruppentherapie durchliefen. Im Vergleich mit einer herkömmlichen Behandlung (Kontrollbedingung) konnte die Gruppentherapie negative Gedanken reduzieren und kognitive Fehler korrigieren. Diese Ergebnisse bestätigen die Effektivität von selektiven, indizierten, präventiven Interventionen bei Jugendlichen mit Epilepsie und betonen dadurch umso mehr den akuten Bedarf vergleichbarer Programme für jüngere Kinder.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) umfassen sowohl Colitis ulcerosa als auch Morbus Crohn und stellen eine chronische Erkrankung dar, die ihren Höhepunkt im Alter von 20 Jahren erreicht, oft aber schon im Jugendalter oder sogar in der Kindheit beginnt. Die Erkrankung wird als multifaktoriell bedingt angesehen und ist durch alternierende Schübe wie auch Remissionen gekennzeichnet (Mittermaier et al. 2004); die geschätzte Prävalenz beträgt 200 von 100.000 Personen (Loftus 2011). Im Vergleich zu Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen haben CED-PatientInnen ein erhöhtes Risiko, Psychopathologien zu entwickeln (Greenley et al. 2010, Loftus et al. 2011, Szigethy et al. 2004); in der Literatur berichtete Depressionsraten betragen bis zu 29% bei Morbus Crohn und 21% bei Colitis ulcerosa (Burke et al. 1994).

Diese erhöhte Depressionsprävalenz bei CED-PatientInnen geht mit einer verminderten Lebensqualität und einer erhöhten Morbidität einher; dies wiederum veranschaulicht die modulierende Rolle der Depression in der Pathophysiologie von CED. Eine Meta-Analyse (Greenley et al. 2010) konnte aufzeigen, dass Jugendliche mit CED häufiger Eltern mit internalisierenden Störungen haben sowie dass diese Jugendliche und ihre

Eltern eine geringere Lebensqualität aufweisen und dass schließlich die adoleszenten PatientInnen im Vergleich zu Gleichaltrigen schlechter sozial angepasst sind. Ähnlich können auch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, die Symptomschwere und die Einnahme von Steroiden einen nachteiligen Effekt haben (Szigethy et al. 2004). Zusammenfassend ist jedoch festzustellen, dass die Anzahl an Studien, welche Risikofaktoren und -mechanismen erforscht, gering ist und die bisherigen Ergebnisse widersprüchlich sind (Mackner et al. 2006).

Auch gibt es bisher nur eine Untersuchung, welche sich mit depressiven Symptomen bei CED-PatientInnen befasst (Szigethy et al. 2007, 2009). Eine Gruppe adoleszenter PatientInnen mit CED und subklinischer Depression nahmen an einer sogenannten Primary and Secondary Control Enhancement Therapy teil, welche speziell auf die Kontrolle der somatischen Erkrankung abzielt; es zeigte sich, dass das Programm einer herkömmlichen Behandlung überlegen war.

DISKUSSION UND KONKLUSION

Komorbid depressive Störungen können eine nachteilige Wirkung auf den Verlauf einer chronischen somatischen Erkrankung ausüben, und somit selbst zu großen Anteilen zur allgemeinen Krankheitsbelastung beitragen (Chapman et al. 2005, p. 6). Folglich sollten Interventionen für chronisch kranke Kinder und Jugendliche zeitnah und wenn möglich schon vor dem Auftreten der ersten Krankheitsanzeichen ansetzen; darüber hinaus sollten sie auf spezifische Risikofaktoren abzielen. Wie bereits für kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs gezeigt werden konnte, können gezielte und maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen zu einer beachtlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität, und folglich auch der allgemeinen gesellschaftlichen Kosten führen. Die kausalen Mechanismen von Risikofaktoren sollten daher die Entwicklung entsprechender Interventionen anleiten: Neben sozialen Stressoren, sollten vor allem auch psychologische und biologische Risikomarker (z.B. Neurotizismus, proinflammatorische Zytokine etc.) berücksichtigt werden, um eine Verbesserung hinsichtlich bestehender Interventionen zur erreichen (Cuijpers et al. 2012); so hat beispielweise ein Australisches Team kürzlich begonnen Depressionen bei Jugendlichen mit entzündungshemmenden Mitteln zu behandeln (vgl. Quinn et al. 2015).

Bei den drei oben genannten Beispielen steckt jedoch die Risikofaktorforschung noch in den Kinderschuhen. Ein großes Problem, das schließlich auch ein kausales Schlussfolgern erschwert, stellt der Mangel an prospektiven Längsschnittstudien mit Langzeit-Follow-Ups dar (Greenberg et al. 2001, Rustad et al. 2011). Ferner vergleicht nur eine geringe Anzahl an Studien chronisch kranke Kinder mit gleichaltrigen Gesunden, wodurch valide Generalisationen verhindert werden (Grey et al. 2002). Generell besteht ein großer Bedarf an repräsentativen gesundheitswissenschaftlich ausgerichteten Studien im Bereich der Präventionsforschung, die sich auf

mehrere Bereiche wie das Individuum, seine Umgebung und den institutionellen Kontext konzentrieren (Beardslee & Gladstone 2001).

Kürzlich wurde ein klinisches Stufenmodell psychischer Störungen vorgestellt (McGorry & van Os 2013); dieses stellt eine zeitgemäße Initiative dar, welche die Behandlung in hochspezialisierten Krankenhäusern auf eine inklusivere, niederschwellige Betreuung verlagern soll. Das aus der Allgemeinmedizin übernommene und adaptierte Modell stellt sicher, dass sich die Interventionen zu einer möglichen Erweiterung des klinischen Phänotyps der Erkrankung wie auch zu den damit verbundenen Konsequenzen proportional verhalten. Es berücksichtigt auch, dass persistente Mikrophenotypen einer Störung eine Behandlung auf Grundlage ihrer sofortigen Vorteile sowie auch auf Basis des Risikos einer Progression zum geläufigeren Makrophenotyp rechtfertigen kann (McGorry & van Os 2013).

Ein anderer Zugang umfasst die Entdeckung von Biomarkern im frühen Krankheitsverlauf psychischer Störungen. Dies soll letztlich zu einer präziseren Identifikation von Risikopopulationen und erfolgreicherer sowie auch früheren Interventionen führen. In diesem Artikel wurden vornehmlich psychologische bzw. psychotherapeutische Präventionsmaßnahmen vorgestellt, ein anderer Weg zur Depressionsprävention könnte jedoch auch über Biomarker führen, beispielsweise über die Berücksichtigung langkettiger, mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren (Lu et al. 2010). Bisherige Ergebnisse deuten darauf hin, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen abmildern können, indem sie die Expression der induzierten Stickstoffmonoxid-Synthase, des Stickstoffmonoxids und mehrerer anderer proinflammatorischer Zytokine unterbinden – all das ist konsistent mit neuropathologischen Befunden, welche die Depression charakterisieren (Maes et al. 2012). Diese Resultate werden darüber hinaus von der Beobachtung unterstützt, dass mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren nur bei jenen Personen mit Depression wirksam sind, deren Werte aufgrund einer Erkrankung abfallen und dass sie in der Allgemeinbevölkerung keine evidente protektive Nützlichkeit aufweisen (Berk & Jacka 2012). Derzeit untersucht eine australische Studie das Potential mehrfach ungesättigter Fettsäuren in Kombination mit kognitiv-behavioraler Therapie für die Linderung depressiver Symptome in einer großen Stichprobe (N=400) junger Menschen (Rice et al. 2016); die entsprechenden Ergebnisse könnten dabei helfen abzuschätzen, ob mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren auch für die Prävention von Depression bei Kindern und Jugendlichen nutzbringend sein könnten.

Generell sollte der Umstand, dass ein Mangel an entsprechenden Präventionsstudien besteht, eine nähere Betrachtung nach sich ziehen. Die Entwicklung von Interventionen, welche auf kausalen Mechanismen von Risikofaktoren beruhen, sollte eine Forschungspriorität darstellen; neben sozialen Stressoren sollten auch spezielle psychologische und biologische Risikomarker

(z.B. Selbstwert, proinflammatorische Zytokine etc.) berücksichtigt werden, um optimal maßgeschneiderte, präventive Interventionen für all jene chronisch kranken Kinder zu erreichen, die Gefahr laufen komorbide depressive Symptome zu entwickeln.

Literatur

1. Beardslee WR & Gladstone TR: Prevention of childhood depression: Recent findings and future prospects. *Biol Psychiatry* 2001; 49:1101-1110.
2. Bennett DS: Depression among children with chronic medical problems: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 1994; 19:149-169.
3. Berk M & Jacka F: Preventive strategies in depression: gathering evidence for risk factors and potential interventions. *Br J Psychiatry* 2012; 201:339-341.
4. Burke PM, Neigut D, Kocoshis S, Sauer J, Chandra R: Correlates of depression in new onset pediatric inflammatory bowel disease. *Child Psychiatry Hum Dev* 1994; 24:275-283.
5. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD: Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46:720-730.
6. Chapman DP, Perry GS, Strine TW: The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis* 2005; 2:A14.
7. Christiansen E & Stenager E: Risk for attempted suicide in children and youths after contact with somatic hospitals: a Danish register based nested case-control study. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66:247-253.
8. Clarke GN, Hawkins W, Murphy M, Sheeber LB, Lewinsohn PM, Seeley JR: Targeted prevention of unipolar depressive disorder in an at-risk sample of high school adolescents: A randomized trial of a group cognitive intervention. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:312-321.
9. Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F, Polen M, Gale J, Beardslee W et al.: A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1127-1134.
10. Cuijpers P, Beekman AT, Reynolds CF: Preventing depression: a global priority. *Jama* 2012; 307:1033-1034.
11. Dunn DW, Austin JK, Huster GA: Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1132-1138.
12. Ekinci O, Titus JB, Rodopman AA, Berkem M, Trevathan E: Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy & Behavior* 2009; 14:8-18.
13. Fritsch SL, Overton MW, Robbins DR: The interface of child mental health and juvenile diabetes mellitus. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2010; 19:335-352.
14. Garber J: Depression in children and adolescents: linking risk research and prevention. *Am J Prev Med* 2006; 31:104-125.
15. Gillham JE, Shatt'ee AJ, Freres DR: Depression prevention: A review of cognitive-behavioral and family interventions. *Applied and Preventive Psychology* 2000; 9:63-88.
16. Greenberg MT, Domitrovich C, Bumbarger B: The prevention of mental disorders in school-aged children: Current state of the field. *Prevention & treatment* 2001; 4:1a.
17. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, Raboin T, Li SH, Simpson P et al.: A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35:857-869.
18. Grey M, Whitemore R, Tamborlane W: Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res* 2002; 53:907-911.
19. Helgeson VS, Siminerio L, Escobar O, Becker D: Predictors of metabolic control among adolescents with diabetes: a 4-year longitudinal study. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:254-270.
20. Herzer M & Hood KK: Anxiety symptoms in adolescents with type 1 diabetes: association with blood glucose monitoring and glycemic control. *J Pediatr Psychol* 2009; 1-11.
21. Hood KK, Huestis S, Maher A, Butler D, Volkening L, Laffel LM: Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes association with diabetes-specific characteristics. *Diabetes Care* 2006; 29:1389-1389.
22. Jaser SS, Whitemore R, Ambrosino JM, Lindemann E, Grey M: Mediators of depressive symptoms in children with type 1 diabetes and their mothers. *J Pediatr Psychol* 2008; 33:509-519.
23. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M et al.: Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24:156-168.
24. Kanner AM: Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders?. *The Lancet Neurology* 2012; 11:1093-1102.
25. Kryspin-Exner I & Felnhofer A: Zur Psychologie des „kleinen Unterschieds“. Betrachtung von Gender-Merkmalen über die Lebensspanne. In Kautzky-Willer A (ed.): *Gender Medizin: Personalisierte Medizin für Mann und Frau*, 17-32. Böhlau UTB, 2012.
26. La Greca AM, Swales T, Klemp S, Madigan S, Skyler J: Adolescents with diabetes: Gender differences in psychosocial functioning and glycemic control. *Children's Health Care* 1995; 24:61-78.
27. Loftus EV, Guérin A, Andrew PY, Wu EQ, Yang M, Chao J et al.: Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1670-1677.
28. Lu DY, Tsao YY, Leung YM, Su KP: Docosa-hexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for omega-3 fatty acids. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2238-2248.
29. Mackner LM, Crandall WV, Szegedy EM: Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2006; 12:239-244.
30. Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P et al.: Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC med* 2012; 10:1.
31. Martinovic Ž, Simonovic P, Djokic R: Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006; 9:619-624.
32. Mathers CD & Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med* 2006; 3:e442.
33. McGorry P & van Os J: Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *The Lancet* 2013; 381:343-345.

34. Meijer SA, Sinnema G, Bijstra JO, Mellenbergh GJ, Wolters WH: Coping styles and locus of control as predictors for psychological adjustment of adolescents with a chronic illness. *Soc Sci Med* 2002; 54:1453-1461.
35. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L et al.: Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication - Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:980-989.
36. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC: Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11:7-20.
37. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M et al.: Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom med* 2004; 66:79-84.
38. Muñoz RF, Cuijpers P, Smit F, Barrera AZ, Leykin Y: Prevention of major depression. *Annual Review of Clinical Psychology* 2010; 6:181-212.
39. Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ, Werther GA: Psychiatric morbidity and health outcome in Type 1 diabetes—perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005; 22:152-157.
40. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E et al.: Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55:2142-2147.
41. Plioplys S: Depression in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4:39-45.
42. Quinn AL, Dean OM, Davey CG, Kerr M, Harrigan SM, Cotton SM et al.: Youth Depression Alleviation? Augmentation with an antiinflammatory agent (YoDAA): protocol and rationale for a placebo controlled randomized trial of rosuvastatin and aspirin. *Early intervention in psychiatry* 2015; doi: 10.1111/eip.12280.
43. Reilly C, Agnew R, Neville BG: Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review. *Seizure* 2011; 20:589-597.
44. Rice SM, Hickie IB, Yung AR, Mackinnon A, Berk M, Davey C et al.: Youth depression alleviation: the Fish Oil Youth Depression Study (YoDAF): A randomized, doubleblind, placebocontrolled treatment trial. *Early intervention in psychiatry* 2014; 10: 290-299.
45. Rodenburg R, Stams GJ, Meijer AM, Aldenkamp AP, Dekovic M: Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2005; 30:453-468.
46. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB: The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:1276-1286.
47. Szigethy E, Craig AE, Iobst EA, Grand RJ, Keljo D, DeMaso D et al.: Profile of depression in adolescents with inflammatory bowel disease: implications for treatment. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15:69-74.
48. Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, Hardy DM, Fairclough D, Bousvaros A et al.: Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1290-1298.
49. Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, Horton S, Wilson E: A hopelessness model of depressive symptoms in youth with epilepsy. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:89-96.
50. Whittemore R, Kanner S, Singleton S, Hamrin V, Chiu J, Grey M: Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2002; 3:135-143.

Correspondence:

Assoc.-Prof. Claudia Klier, MD

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna

Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria

E-mail: claudia.klier@meduniwien.ac.at