

**Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Psychosomatische Medizin
in Zusammenarbeit mit dem
Sigmund-Freud-Institut Frankfurt
Abteilung klinische Forschung**

**Einnahme und Effekte von Antidepressiva im Rahmen
einer randomisierten Psychotherapievergleichsstudie
zur ambulanten Behandlung chronisch Depressiver**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Reinhardt, Felix-Alexander

2018

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Weiß
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Zipfel
Tag der Disputation:	07. 08. 2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Theorie	9
2.1 Epidemiologie	9
2.2 Klinische Terminologie	14
2.2.1 Einteilung der verschiedenen Depressionsformen.....	14
2.3 Ätiologie	19
2.3.1 Biologische Erklärungsmodelle	19
2.3.2 Psychoanalytische Erklärungsmodelle.....	27
2.3.3 Verhaltenstherapeutische Erklärungsmodelle.....	28
2.4 Therapie der Depression	30
2.4.1 Allgemeine Leitlinienempfehlungen	30
2.4.2 Pharmakotherapie der Depression	30
2.4.3 Psychotherapie der Depression	37
3. Material und Methoden	40
3.1 Die LAC-Studie	40
3.1.1 Studiendesign.....	41
3.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien der LAC-Studie	43
3.1.3 Spezifizierung im Rahmen der Dissertation	44
3.2 Datenerhebung.....	45
3.3 Erhebungsinstrumente.....	46
3.3.1 Becks-Depressions-Inventar-II (BDI-II).....	46
3.3.2 Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS).....	47
3.4 Datenauswertung.....	48
3.5 Variablen und Operationalisierung	50
3.5.1 Variablen zur Einteilung der Wirkstoffklassen.....	50
3.5.2 Variablen zur Einteilung psychopharmakologischer Multimedikation	51
3.5.3 Variablen zur Verlaufsbeschreibung.....	52
3.6 Stichprobenbeschreibung.....	53
3.6.1 Allgemeines	53
3.6.2 Spezifizierung im Rahmen der Dissertation	55
3.7 Fragestellung und Ableitung der Hypothesen.....	56
3.7.1 Allgemeines	56
3.7.2 Hypothesen zu Schweregrad und Chronizität der Depression.....	59
3.7.3 Hypothesen zum Behandlungsverlauf	63
3.7.4 Hypothesen zur Therapieform	68
3.7.5 Hypothese zum Geschlecht.....	69
4. Ergebnisse	71
4.1 Inferenzstatistische Hypothesenprüfung.....	71
4.2 Homogenitätsprüfung	71
4.3 Deskriptive Statistik der psychopharmakologischen Medikation.....	73
4.4 Überprüfung der Hypothesen.....	78
4.4.1 Hypothesen zu Schweregrad und Chronizität der Depression.....	78
4.4.2 Hypothesen zum Behandlungsverlauf	80
4.4.3 Hypothesen zur Therapieform	83
4.4.4 Hypothese zum Geschlecht.....	84

5. Diskussion	86
5.1 Allgemeine Ergebnisse	86
5.2 Einzelergebnisse	93
5.3 Zusammenfassung.....	106
5.4 Kritische Reflexion und Ausblick.....	108
6. Quellenverzeichnis	112
7. Abbildungsverzeichnis.....	122
8. Tabellenverzeichnis.....	122
9. Abkürzungsverzeichnis	123
10. Anhang	125
10.1 Medikamentendokumentationsbogen	125
10.2 BDI-II.....	125
10.3 QIDS-C	129
10.4 PatientInnen-Information zu den Therapieverfahren.....	133
11. Erklärung zum Eigenanteil.....	135
12. Danksagung	136

1. Einleitung

Die Depression zeichnet sich meist durch die Symptomtrias aus depressiver Stimmung, Interessenverlust und Antriebslosigkeit aus. Hinzu kommen oft Zusatzsymptome wie Selbstwertverlust, Konzentrationsstörungen oder Suizidalität. Trotz eindeutiger Diagnosekriterien der WHO (Dilling, Freyberger, and WHO 2012) oder auch der APA (APA 2013) imponiert in der Gruppe der Depressiven eine immense Heterogenität im klinischen Erscheinungsbild. Hieraus resultieren vielfältige Behandlungsoptionen, mit denen sich die vorliegende Arbeit teilweise beschäftigt.

Dabei ist die Depression als eine der häufigsten Krankheiten weltweit einzuschätzen. Die WHO geht davon aus, dass weltweit ca. 300 Millionen Menschen betroffen sind. Bis zum Jahre 2030, so die Prognosen, werden depressive Erkrankungen sowohl in Anzahl als auch von Bedeutung für die Gesellschaft derart zunehmen, dass sie die kardiovaskulären Erkrankungen einholen werden (DGPPN et al. 2015; WHO 2008). Nach aktuellen Schätzungen sind in Deutschland mindestens 5% der Bevölkerung betroffen, also ca. 4 Millionen Menschen (Härter and Schneider 2012). Die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression liegt in Deutschland bei 11,6 %, wobei Frauen etwa doppelt so häufig erkranken wie Männer (Winkler, Pjrek, and Kasper 2005; Kuehner 2003; Busch et al. 2013). Unter den 18- bis 29-Jährige wurde die höchste Prävalenz erwiesen und bei etwa der Hälfte der Depressiven beginnt die Krankheit vor dem 31. Lebensjahr (s. Kapitel 2.1). In Deutschland werden immer mehr Menschen aufgrund depressiver Symptome krankgeschrieben oder frühberentet (Laux 2011).

Hinsichtlich des Gesamtkonzepts der Behandlung von Depressiven bestehen jedoch starke Unsicherheiten bei den Behandelnden. Die aktuellen S3-Leitlinien der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) zur unipolaren Depression empfehlen bei leichten depressiven Episoden eine Psychotherapie, bei mittelgradigen Antidepressiva oder Psychotherapie und bei schweren eine Kombination aus beidem (DGPPN et al. 2015). So eindeutig diese Empfehlungen erscheinen, sie obliegen doch vielfältigen Einschränkungen und Schwierigkeiten. So lässt sich beispielsweise an Krankenkassendaten feststellen, dass häufig unspezifische Diagnosegruppen verwendet werden und eine Schweregradbestimmung umgangen wird

(Gerste and Roick 2014). Daraus folgen zwangsläufig diagnostische Unsicherheiten. Auch im internationalen Vergleich lassen sich maßgebliche Unterschiede in den Behandlungskonzepten erkennen. So wird beispielsweise in England oder den USA wesentlich früher und häufiger eine medikamentöse Therapie empfohlen (DGPPN et al. 2015; APA 2010; NICE 2009) und auch verabreicht (Fonagy et al. 2015).

Diese therapeutische Unsicherheit verschärft sich noch einmal bei chronisch Depressiven. Etwa 15-30 % depressiv Erkrankter entwickeln eine chronische Depression, die sich nach ICD-10- und DSM-V-Kriterien durch eine Dauer von mindestens zwei Jahren auszeichnet (Laux 2011; Dilling, Freyberger, and WHO 2012; APA 2013). Ebendiese Patientengruppe steht im Fokus der vorliegenden Arbeit.

Bei der Behandlung von chronisch Depressiven tritt eine Unsicherheit in den Therapieansätzen auf, da Besonderheiten beachtet werden müssen und sich vielfältige Komplikationen ergeben können. So sprechen chronisch Depressive seltener auf ein standardisiertes Behandlungskonzept an. Zudem sind die psychotherapeutischen Behandlungsansätze um ein Vielfaches komplexer als bei nicht-chronisch Depressiven (Jobst et al. 2016).

Neben der Psychotherapie ist die psychopharmakologische Behandlung mit Antidepressiva ein wichtiger Baustein vieler Therapiekonzepte. Doch erscheint die Integration von Antidepressiva in das Behandlungssetting chronisch Depressiver schwierig. So ist nicht klar definiert, für welchen Patienten eine antidepressive Therapie indiziert ist, wann sie im Krankheitsverlauf begonnen werden sollte oder auch abgesetzt werden kann. In den Expertenkreisen bestehen starke Meinungsverschiedenheiten. Dementsprechend werden die Leitlinien teilweise kontrovers diskutiert (Schauenburg et al. 2009; Harter et al. 2010; Schauenburg et al. 2010). Hinzu kommt, dass auch der bisher angenommene Effekt einer Antidepressivatherapie eingeschränkt werden muss (Turner et al. 2008; Huhn et al. 2014). Laut der Experteneinschätzung der DGPPN würden Antidepressiva in Fachkreisen überschätzt (DGPPN et al. 2015).

In den vergangenen Jahren sind daher mehrere Studien zur Behandlung chronisch Depressiver initiiert und teilweise abgeschlossen worden. Dabei wird zunehmend versucht, die komplexe Behandlungsrealität der Therapien auch im Studiendesign

abzubilden. Hierzu zählt die dieser Arbeit zugrundeliegende LAC-Studie, die vom Sigmund-Freud-Institut Frankfurt initiiert wurde. Es handelt sich um eine vierarmige, teils randomisierte, teils naturalistische Kontrollstudie zur ambulanten Psychotherapie chronisch Depressiver. Anhand von Befragungen der Teilnehmenden und der Krankenakten wurde die antidepressive Begleitmedikation erfasst. Der zugrundeliegende Datensatz umfasst 401 PatientInnen im ITT-Sample. Zusätzlich zu krankheitsspezifischen Parametern (Diagnostik, BDI-II/QIDS-C) wurden sozioökonomischer Daten erfasst.

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit betrifft daher den Zusammenhang von krankheitsabhängigen Daten wie Schweregrad oder Chronifizierung und der Einnahme von Antidepressiva. Es wird überprüft, ob sich die Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinien in der Population der LAC-Studie abbilden lassen. Außerdem werden Verlaufsdaten zur Entwicklung der depressiven Symptomatik aber auch der antidepressiven Therapie nach einem Jahr Psychotherapie ausgewertet. Anhand dieser Daten wurde geprüft, wie sich die Patientengruppen mit und ohne Antidepressiva hinsichtlich der Depressionsskalen verändern. Da psychoanalytische und verhaltenstherapeutische Verfahren angewandt wurden, wurden auch behandlungsspezifische Fragestellungen verfolgt.

Diese Dissertation ist dazu folgendermaßen aufgebaut: Sie gliedert sich in einen Theorieteil, einen Ergebnisteil und die abschließende Diskussion. Der Theorieteil befasst sich zum Einen mit den diagnostischen Kriterien der Depression und ihren Unterformen. Zum Anderen wird die zugrundeliegenden Ätiologie mit unterschiedlichen Ansätzen, die Therapie depressiver Erkrankungen mit psychotherapeutischen Methoden und Psychopharmakologie dargelegt. Ebenfalls wird bereits in diesem Teil die LAC-Studie vorgestellt und im Anschluss die Herleitung der Hypothesen dargelegt. Der Ergebnisteil gliedert sich in die Homogenitätsprüfung, die deskriptive Darstellung und die Überprüfung der Hypothesen. Dem Diskussionsteil zu Haupt- und Einzelergebnissen folgen kritische Reflexion und Ausblick.

Diese Arbeit soll einen Beitrag leisten zur Erforschung der komplexen Zusammenhänge von Psychotherapie und der Einnahme von Antidepressiva. Eine Zusammenführung dieser Gebiete im Sinne einer Integration (Küchenhoff 2016) kann die Versorgung Depressiver maßgeblich verbessern und eine gute Behandlung beispielsweise in Form einer Kombinationsbehandlung von Antidepressiva und Psychotherapie ermöglichen.

2. Theorie

2.1 Epidemiologie

Im folgenden Kapitel soll die immense gesellschaftliche Bedeutung der depressiven Störungen dargestellt werden. Zuvor soll eine kurze Einteilung der Depressiven Störungen erfolgen. So ist das Krankheitsbild der Depression den affektiven Störungen zuzuordnen, die sich wiederum in unipolare und bipolare Störungen einteilen lassen. Hierbei ist die unipolare Depression die weitaus häufigste Form der affektiven Störungen. Die Störungsbilder der depressiven Episode, der rezidivierenden, depressiven Störung und der Dysthymie, fallen in dieser Gruppe (Hautzinger 2005; Härter and Schneider 2012).

Im Folgenden wird die globale, nationale und wirtschaftliche Bedeutung der unipolaren Depression beleuchtet. So schätzt die World Health Organisation (WHO), dass das aktuelle Ausmaß der Depression bei ca. 300 Millionen betroffenen Menschen weltweit liegt. Die Tendenz ist steigend. Nach dem Gesundheitsreport der WHO von 2004 gilt die unipolare Depression als häufigster Grund für Invalidität gemessen am zentralen Indikator DALYs (Disability-adjusted Life Years) anzusehen. Dabei wird depressiven Störungen bei Frauen und in Niedrig-Lohn-Ländern größte Bedeutung zugemessen. Entsprechenden Hochrechnungen zufolge wird die Depression im Jahre 2030 die häufigste Volkskrankheiten sein (WHO 2008; Laux 2011).

Ein ähnliches Bild zeichnet sich anhand epidemiologischer Daten für den europäischen Raum ab. Basierend auf einer Untersuchung einer internationalen Forschergruppe hat sich für die Bevölkerung in Mitteleuropa eine Hochrechnung ergeben, die besagt, dass jedes Jahr 38 % dieser Gruppe an einer psychischen Erkrankung leiden. Der unipolaren Depression wurde dabei nach den Angststörungen ein Prävalenzanteil von 6,9% zugeschrieben. Sie ist für diese europäische Population mit einer Lebenszeitprävalenz von 17% gekennzeichnet (Wittchen et al. 2011).

Für Deutschland lassen sich ähnlich hohe Prävalenzdaten finden. Derzeit sind Schätzungen zufolge mindestens 5% der deutschen Bevölkerung, also ca. 4 Millionen Menschen, von einer unipolaren Depression betroffen (Härter and Schneider 2012). Die

Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression liegt in Deutschland bei 11,6 %, wobei Frauen etwa doppelt so häufig erkranken wie Männer. Darüber hinaus erkranken Frauen in jüngerem Alter, weisen eine längere Episodendauer auf und haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer weiteren depressiven Episode (Winkler, Pjrek, and Kasper 2005; Kuehner 2003; Busch et al. 2013). Die höchste Prävalenz weisen 18- bis 29-Jährige auf, bei etwa der Hälfte der Depressiven beginnt die Krankheit vor dem 31. Lebensjahr. Die Angaben zur Altersdepression schwanken erheblich, doch im Mittel liegt die Prävalenz bei etwa 12% (Laux 2011). Ebenfalls hängt die Erkrankung vom sozioökonomischen Status ab: Menschen mit einem hohen Status haben seltener depressive Symptome (Busch et al. 2013; Härter and Schneider 2012). Auch der Partnerschaftsstatus scheint eine Rolle zu spielen: Getrennte, Geschiedene und Verwitwete weisen ein höheres statistisches Risiko auf (Jacobi et al. 2014).

An dieser Stelle muss auf eine weitere Komplikation der Depression hingewiesen werden. Denn die depressive Erkrankung verläuft nicht immer episodisch und die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung ist als relativ hoch einzuschätzen. Nach der WHO und der American Psychiatric Association (APA) handelt es sich bei Chronifizierung um einem Erkrankungszeitraum von mindestens zwei Jahren (s. Kapitel 2.2.2). Davon betroffen sind etwa 15-30 % der PatientInnen mit der Diagnose einer depressiven Episode (Laux 2011). Als repräsentative Stichprobe für das Auftreten von Chronifizierungen kann an dieser Stelle auch die STAR*D-Studie aus dem amerikanischen Raum mit 1380 depressiven TeilnehmerInnen angeführt werden. In dieser Gruppe lag der Anteil der chronisch Depressiven bei 21,2% (Gilmer et al. 2005). Nahezu die Hälfte aller PatientInnen in psychiatrischen Spezialkliniken weisen Symptome einer chronischen Depression auf (Jobst et al. 2016). Bei etwa 20% der chronifizierten Fälle hält die Depression über zwei Jahre an. Die Rückfallquote liegt dabei trotz medikamentöser Behandlung innerhalb des ersten Jahres bei einem Drittel. Drei Viertel der ehemals depressiven PatientInnen erleiden innerhalb von fünf Jahren einen Rückfall (Hautzinger 2005; Leuzinger-Bohleber 2010; Keller et al. 1992).

Rein statistisch betrachtet steigt das Risiko für ein weiteres Rezidiv mit jeder Episode. Etwa die Hälfte der PatientInnen erlebt eine zweite Episode. Kommt es zu einer dritten

Episode, liegt die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit für eine weitere Episode bei 90% (Laux 2011).

Je nach Quelle wird geschätzt, dass 3-6 % der Erwachsenen in der westlichen Gesellschaft eine chronische Depression entwickeln. Für die USA existieren Schätzungen, dass etwa 1,5% der Erwachsenen depressive Symptome zeigen, die länger als zwei Jahre anhalten (Jobst et al. 2016).

Auch das Ersterkrankungsalter ist bei chronisch depressiven Menschen früher, denn bei ca. 70% lassen sich erste Symptome vor dem 21. Lebensjahr beobachten (Kocsis et al. 2008). Dies könnte damit zusammenhängen, dass häufig Traumatisierungen in der Kindheit zugrundeliegen (Jobst et al. 2016). Somit korreliert auch das Ausmaß dieser Traumatisierung mit dem Schweregrad der chronischen Depression im Erwachsenenalter (Negele et al. 2015). Diese Zusammenhänge führen dazu, dass der Großteil dieser Patienten eine inadäquate Therapie erhält (Kocsis et al. 2008).

Das könnte auch daran liegen, dass die Komorbidität der Persönlichkeitsstörungen bei der chronischen Depression im Vergleich zur episodischen Form wesentlich höher ist (Murphy and Byrne 2012). Hierunter finden sich vermehrt ängstlich-vermeidende, Borderline- und paranoide Persönlichkeitsstörungen (Laux 2011).

Nicht nur bei chronisch Depressiven ist die statistische Wahrscheinlichkeit für eine weitere psychische oder somatische Erkrankung erhöht, für alle unipolar Erkrankte werden erhöhte Erkrankungsrisiken angegeben. Hierbei zählen bei den psychischen Störungen vor allem Angststörungen, Zwangserkrankungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Ess- und Schlafstörungen, sexuelle Störungen, Substanzabhängigkeit und -missbrauch sowie somatoforme Störungen als auch Persönlichkeitsstörungen (DGPPN et al. 2015; Laux 2011). Besonders atypische Depressionen gehen mit einer erhöhten Achse-I und Achse-II- Komorbidität einher (Laux 2011; McGinn et al. 2005). Auch für somatische Erkrankungen ist die Komorbidität erhöht. In einer WHO-Studie wurde die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr nach einer depressiven Erkrankung eine körperliche Erkrankung zu entwickeln, als um den Faktor 1,8 erhöht angegeben (Ormel et al. 1999). Dabei werden arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Migräne, Asthma bronchiale, Allergien, Ulcus pepticum, Diabetes mellitus und Infektionserkrankungen genannt. Dabei kann zunächst nicht von einer Kausalbeziehung ausgegangen werden (DGPPN et al. 2015).

Doch nicht nur die Komorbiditätsrate ist erhöht, auch die Mortalität steigt im Rahmen einer depressiven Störung. Diese Tatsache ist auf die hohe Suizidrate zurückzuführen (Bostwick and Pankratz 2000). So liegt nach dem statistischen Bundesamt die Anzahl der jährlichen Suizide bei mehr als 10 000 (Bundesamt 2015). Das Suizidrisiko für Depressive ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 30 gesteigert. Suizidgedanken treten bei etwa 70% der depressiv Erkrankten während einer Episode auf. Dabei unternimmt ungefähr ein Drittel aller Depressiven tatsächlich einen Suizidversuch (Härter and Schneider 2012).

Unter der Berücksichtigung all dieser Aspekte sind depressive Störungen von großer Bedeutung nicht nur für die allgemeine, gesundheitliche Situation der Bevölkerung. Auch die wirtschaftlichen Konsequenzen seien hier genannt. Denn depressiven Störungen kommt eine immense gesundheitsökonomische Bedeutung zu, da sie vor allem indirekte Krankheitskosten verursachen. So häufen sich bei Erkrankten überdurchschnittlich viele Fehltage bei der Arbeit, denn Depressionen sind der häufigste Grund für Arbeitsunfähigkeit. Auch die Anzahl der Frühberentungen ist erhöht. So erfolgt ungefähr ein Drittel aller Frühberentungen in Deutschland aufgrund von Depressionen. Die gehäuften, vordergründig körperlichen Beschwerden Depressiver führen zu zusätzlicher somatischer Diagnostik. All diese indirekten Kostenpunkte müssen bei den gesundheitsökonomischen Berechnungen berücksichtigt werden. Für Großbritannien beispielsweise werden die jährlichen Gesundheitskosten auf 19 Mrd. € und umgerechnet 5000 Euro pro Depressiver/m und Jahr geschätzt. Für Deutschland werden die Behandlungskosten mit 4,46 Mrd. € angegeben (Laux 2011). Auch die Kosten durch Arzneimittelverordnungen sind immens. Das Verordnungsvolumen der Antidepressiva, die unter den Psychopharmaka als führende Gruppe angesehen werden können, ist in Deutschland in den letzten zehn Jahren um 90% gestiegen (Lohse and Müller-Oerlinghausen 2016).

Insgesamt gesehen verursachen chronische Depressionen im Vergleich zur depressiven Episode weitaus mehr Kosten im Gesundheitssystem (Smit et al. 2006).

Als Grund für das hohe Maß an Gesundheitskosten kann das große „therapeutische Defizit“ gesehen werden, denn ein Großteil der Depressiven in Deutschland (61%) erfährt keine Behandlung, wobei hierunter jede Form der Therapie gezählt wird (Laux 2011;

Jacobi, Klose, and Wittchen 2004). Eine zentrale Rolle in der Versorgung Depressiver kommt den Allgemeinmediziner zu: 64,1 % aller Depressiven werden ausschließlich vom Hausarzt versorgt (Gerste and Roick 2014). Eine adäquate fachärztliche oder störungsspezifische Therapie erhalten demnach nur wenige (Kocsis et al. 2008).

2.2 Klinische Terminologie

Die Phänomenologie der Depression ist als sehr vielfältig zu beschreiben. Anhand von mehreren Verlaufsstudien konnte diese große Variabilität nachgezeichnet werden (Hautzinger 2005). Die klinische Trias besteht aus depressiver Verstimmung, Antriebslosigkeit und Anhedonie. Damit sind depressive Menschen teilweise erheblich in ihrer Lebensführung beeinträchtigt. Dies geht mit einem hohen Leidensdruck einher, da Wohlbefinden und Selbstwertgefühl negativ beeinflusst werden (DGPPN et al. 2015).

Die zwei grundlegenden Klassifikationssysteme konzentrieren sich auf die Deskription der psychopathologischen Symptome. Die der Arbeit zugrundeliegende LAC-Studie orientiert sich an der für den deutschsprachigen Raum üblichen ICD-10 (International Classification of Diseases) als auch an dem im angloamerikanischen Raum verbreiteten DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders). Beide ordnen die Depression den affektiven Störungen zu.

2.2.1 Einteilung der verschiedenen Depressionsformen

Bei der Einteilung der unterschiedlichen Depressionsformen zwischen chronischen und akuten Verlaufsformen unterschieden. Bei der depressiven Episode (ICD-10 F32.0-9) handelt es sich um einen passageren Zustand. Er wird von den chronischen Verlaufsformen der Depression unterschieden, wozu die Dysthymie (ICD-10 F34.1) und die rezidivierende, depressive Störung (ICD-10 F33.0-9) zählen.

Depressionen könne auch im Rahmen einer bipolaren Störung auftreten, die jedoch an dieser Stelle nicht weiter Eingang finden soll.

2.2.1.1 Depressive Episode

Die depressive Episode wird in der ICD-10 ihrer Ausprägungen nach in leichte, mittelgradige oder schwere Formen unterteilt. Zweierlei Voraussetzungen für die Diagnostik der Depression müssen gegeben sein. Zum einen müssen die Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen andauern. Zum anderen müssen (Hypo-)

manische Symptome in der Vergangenheit sowie andere organische Störungen oder der Missbrauch psychotroper Substanzen ausgeschlossen sein.

In der folgenden Tabelle sind die drei Hauptsymptome und die sieben Zusatzsymptome aufgeführt. Die Ausprägung der depressiven Episode ergibt sich aus der Anzahl der Haupt- und Zusatzsymptome.

*Tabelle 1 Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10**

	Mindestanzahl der Kriterien für		
Schweregrad	Leicht	Mittel	Schwer
Hauptsymptome	2	2	3
<ul style="list-style-type: none"> • Depressive Stimmung • Interessen- oder Freudverlust • Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit 			
Zusatzsymptome	2	4	5
<ul style="list-style-type: none"> • Verlust des Selbstvertrauens/Selbstwertgefühls • Selbstvorwürfe/Schuldgefühle • Gedanken an den Tod oder Suizid, suizidales Verhalten • Klagen über oder Nachweis von Konzentrationsverlust, Unschlüssigkeit, Unentschlossenheit • Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv) • Schlafstörungen • Appetitverlust oder -Steigerung 			

**modifiziert nach (DGPPN et al. 2015; Dilling, Freyberger, and WHO 2012; Härter and Schneider 2012)*

Bei der schweren depressiven Episode können zudem Halluzinationen oder Wahnideen auftreten. Für depressive Episoden mit psychotischen Symptomen wurde von der WHO

eine eigene Diagnosegruppe (F32.3) eingeführt. Häufiger sind Beziehungs-, Verfolgungs- oder Schuldwahn sowie hypochondrischer oder depressiver Wahn (Dilling, Freyberger, and WHO 2012).

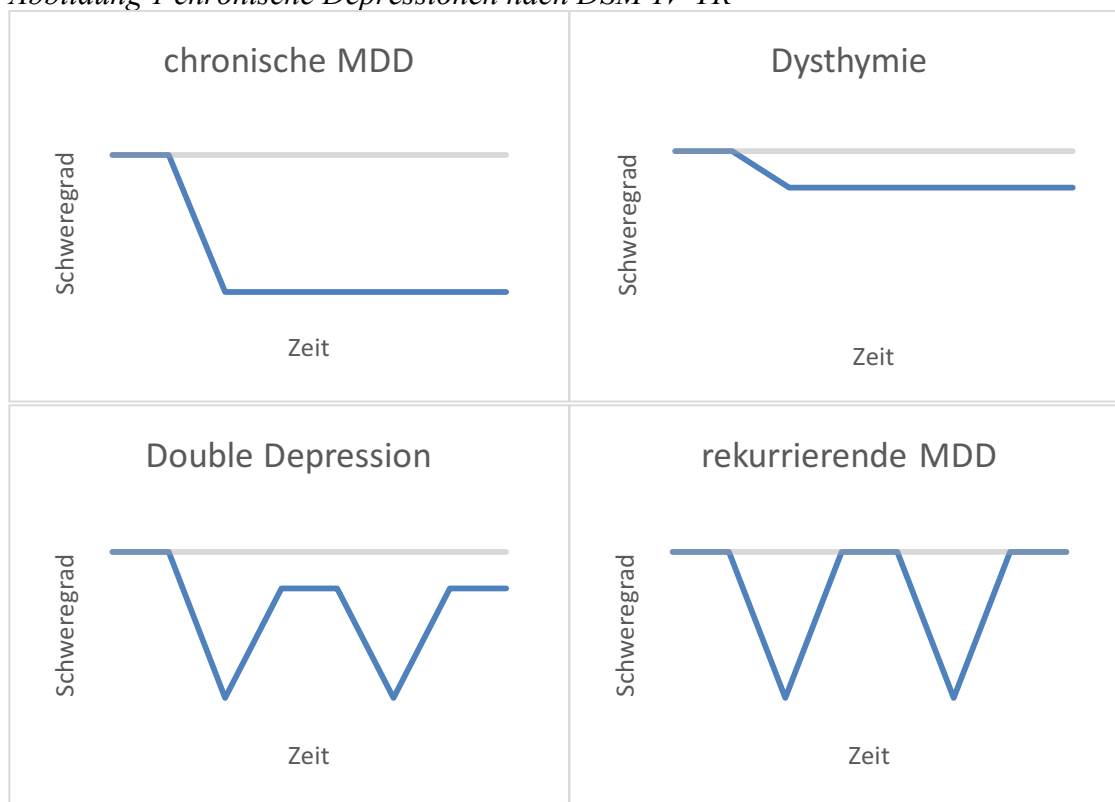
Unter dem Begriff des somatischen Syndroms kann eine klinische Untergruppe mit ausgeprägter Anhedonie, mangelnder Emotionalität, Schlafstörungen, Störungen in der Psychomotorik und Gewichts-, Appetit- und Libidoverlust zusammengefasst werden. Dieser Symptomkomplex wird bei der schweren depressiven Episode als vorliegend angenommen (Dilling, Freyberger, and WHO 2012).

Die American Psychiatric Association (APA) hat im Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) Diagnosekriterien für die majore depressive Störung aufgestellt. Es müssen mindestens fünf der neun Diagnosekriterien für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen erfüllt sein. Darunter muss mindestens eines der beiden Hauptsymptome der depressiven Stimmung oder des Interessen- und Freudverlustes fallen. Zu den weiteren Diagnosekriterien zählen Gewichtszu- oder Abnahme (+/- 5% des Körpergewichts), Schlafstörungen, psychomotorische Agitation oder Verlangsamung, Müdigkeit und Energielosigkeit, reduziertes Selbstwörterleben oder Schuldgefühle, Konzentrationsstörungen und Suizidgedanken. Als Ausschlusskriterium wurde das Auftreten der depressiven Symptome im Rahmen einer anderen psychiatrischen Erkrankung oder einer Medikamentenwirkung definiert (APA 2013).

2.2.1.2 Chronische Depression

Anhand des DSM-IV-TR lässt sich die chronische Depression in vier Untergruppen einteilen (Keller et al. 1995). Hierunter fällt die Dysthymie, die „chronic Major Depressive Disease“ (cMDD), die Double Depression und die rekurrende MDD mit Remissionen. Dabei wird die Einteilung der chronischen Depressionsformen kontrovers diskutiert. Einige Autoren postulieren große Gemeinsamkeiten innerhalb der genannten Formen und plädieren für eine Zusammenführung derselben (Jobst et al. 2016; Klein 2008).

Abbildung 1 chronische Depressionen nach DSM-IV-TR*



*modifiziert nach (Jobst et al. 2016)

Der DSM-5-Katalog aus dem Jahr 2013 weist die oben genannte Zusammenführung der unterschiedlichen chronischen Depressionen auf. So kann zwar über die rekurrende majore depressive Störung immer noch die Krankheitsform verschlüsselt werden, in der zwischenzeitig die Diagnosekriterien nicht erfüllt sind. Mit der Einführung der Diagnosegruppe der persistierenden depressiven Störungen (Dysthymie) wurden jedoch die beiden anderen Diagnosegruppen der chronisch majoren depressiven Störung und die Dysthymie zusammengeführt. Dabei müssen die oben genannten Diagnosekriterien an der Mehrzahl der Tage in einem Zeitraum von zwei Jahren erfüllt sein. Außerdem muss eine bipolare Störung oder andere psychiatrische Erkrankungen oder zugrundeliegende Medikationen ausgeschlossen werden (APA 2013).

Der aktuelle Katalog der ICD-10 teilt entsprechend die chronischen Formen der Depression in zwei Diagnosegruppen ein. Die eine Gruppe fasst die rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10 F 33.x) mit unterschiedlichen Schweregraden der

depressiven Episoden zusammen. Hierbei wiederholen sich die depressiven Episoden, die eine Mindestdauer von zwei Wochen aufweisen. Außerdem weisen die mindestens zweimonatigen Zwischenphasen keine deutliche affektive Störung auf. In die andere Gruppe fällt die Dysthymie (F 34.1) als Diagnose mit einer chronischen, mindestens zwei Jahren andauernden depressiven Verstimmung, die in ihrer Ausprägung jedoch nicht die Schwere einer depressiven Episode erreicht. Zu dem Konzept der Dysthymie schreibt Hautzinger:

„Dysthymien sind lang anhaltende, chronische affektive Störungen, deren Symptomatik nicht die Kriterien einer depressiven Episode erfüllt. Die Abgrenzung zu rezidivierenden depressiven Störungen ergibt sich dadurch, dass dabei depressive Episoden vorliegen, abklingen und erneut auftreten (Rezidiv). Denkbar ist jedoch, dass auf dem Hintergrund einer lang anhaltenden depressiven Störung (Dysthymie) es gelegentlich zu depressiven Krisen kommt, während denen die Kriterien einer depressiven Episode erfüllt werden.“
(Hautzinger 2005)

Letzteres ist im Allgemeinen als Double Depression bekannt (DGPPN et al. 2015). Diese hat jedoch im aktuellen ICD-10 keinen separaten Einzug gefunden und muss daher mit den beiden Diagnosen F34.1 und F32.x codiert werden.

2.3 Ätiologie

Im folgenden Kapitel werden die unterschiedlichen Erklärungsmodelle und Ursachen depressiver Störungen erläutert. Den biologischen Konzepten zur Pathogenese, die Botenstoffe, Hirnstrukturen, genetische, immunologische und hormonelle Aspekte betreffen, folgen psychoanalytische und verhaltenstherapeutische Modelle. Diese Auflistung und Strukturierung des Kapitels verdeutlicht die Heterogenität der oft konfluierenden Erklärungsansätze. So kann – wie es auch zumeist in der wissenschaftlichen Literatur geschieht - von einem multifaktoriellen Modell ausgegangen werden, das Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren beinhaltet (DGPPN et al. 2015).

2.3.1 Biologische Erklärungsmodelle

2.3.1.1 Neurotransmitter

Die Erforschung von Wirkmechanismen antidepressiver Substanzen führte zu unterschiedlichen Thesen über Störungen im Transmitterhaushalt (Laux 2011). Zum einen wird in diesem Zusammenhang von einer Monoamin-Mangel-Hypothese ausgegangen (Schildkraut 1965). Der Mangel und die Hypoaktivität des Neurotransmitter Noradrenalin führt unter anderem zu einer Einschränkung kognitiver Fähigkeiten, apathischen Stimmungen aber auch zu vegetativer Verlangsamung (Riederer et al. 2011). Zum anderen wird vor allen Dingen in der aktuellen Fachliteratur ein Mangel an Serotonin postuliert. Demnach zeige sich die Hypoaktivität im System des Neurotransmitters Serotonin klinisch in Schlafstörungen, körperlicher Inaktivität und Rückzug. Dabei können verschiedene Angriffspunkte des Serotonin-Metabolismus geschädigt sein (Riederer et al. 2011). So erbrachten Biopsie-Befunde bei Suizidopfern deutliche Veränderungen der Serotonin-Metaboliten (Mann, Brent, and Arango 2001). Es wurden weitere Hinweise auf Störungen in Speicherung, Freisetzung, Wiederaufnahme und Abbau des Serotonins gefunden. Ebenfalls liegen Störungen vor betreffend Konzentration, Transport oder Umbau des Tryptophans, dem Vorgängerprotein des Serotonins (Riederer et al. 2011). Beispielsweise führt ein spontaner Abfall von Tryptophan zu einem Rezidiv chronisch Erkrankter (Smith, Fairburn, and Cowen 1997).

Auch Strukturen der Rezeptoren sowie postsynaptische Prozesse können betroffen sein. Der teilweise erfolgreiche Einsatz von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern spricht für eine Beteiligung des Transmitters an der Signaltransduktion depressiv Erkrankter, doch muss auch aufgrund von SSRI-Therapie-Resistenzen von einer Beteiligung weiterer Transmittersysteme ausgegangen werden (Riederer et al. 2011). Zu diesen gehören die dopaminergen, GABA-ergen und glutamatergen Systeme. Da Dopamin im Belohnungssystem eine wichtige Rolle spielt, wird dessen Hypoaktivität für Symptomaten wie Lustlosigkeit und Antriebslosigkeit verantwortlich gemacht. Außerdem liefern sekundäre Depressionen bei Parkinson-Erkrankten, bei denen ein zentraler Mangel an Dopamin vorliegt, Hinweise darauf.

Des Weiteren scheint der inhibitorische Transmitter Glutamat einen pathogenetischen Einfluss zu nehmen. Denn dieser scheint bei Depressiven erhöht aufzutreten (Laux 2011). Dies lässt sich bei schwer Depressiven vor allem im prägenualen, zingulären Kortex feststellen, was auch auf eine verminderte Aktivität von Gliazellen hinweist. Auch weisen Depressive weniger astrozytäre Glutamat-Transporter-Proteine sowie Defizite in der Aktivität der Glutaminsynthetase auf, die zur Synthese von Glutamin aus Glutamat dient. Dies hat primär einen erhöhten Metabolismus, langfristig aber Neuro- und Gliadegeneration zur Folge (Bogerts and Walter 2011).

Eine weitere Abweichung der Neurotransmitter ließ sich im Serum und Liquor depressiv Erkrankter nachweisen. Hier wurden reduzierte GABA-Konzentrationen (engl. gamma-Aminobutyric acid) gefunden (Laux 2011). Äquivalent dazu zeigen sich die Konzentrationen von GABA im medialen und lateralen Präfrontalkortex erniedrigt. Zudem ließen sich GABA-erge Interneuronen seltener finden (Bogerts and Walter 2011).

Darüber hinaus wird in jüngerer Forschung die Beteiligung der BDNF-TrkB-Signalkaskade bei der Pathogenese depressiver Störungen diskutiert. Dabei geht es um das Neurotrophin BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), das als Wachstumsfaktor eine entscheidende Rolle in der Differenzierung von Nervenzellen spielt (Riederer et al. 2011; Duman and Monteggia 2006). Antidepressiva sollen über den dazugehörigen Rezeptor TrkB und den Transkriptionsfaktor CREB die Aktivität des BDNF steigern und zu einer klinischen Besserung führen (Blendy 2006). Auch gibt es Studien, die einen erniedrigten Serum-Spiegel des BDNF bei Depressiven gezeigt haben, sodass das

Neurotrophin als möglicher biologischer Marker von Depressionen diskutiert wird (Riederer et al. 2011).

Frühere Erklärungsmodelle, die eine Pathologie eines einzelnen Neurotransmitters zur Genese der Depression zugrunde legten, erwiesen sich daher als unzureichend. So wird aktuell eher von einer multiplen Dysbalance mehrerer Transmittersysteme ausgegangen (Riederer et al. 2011). Noradrenerge und serotonerge Effekte nehmen dabei aber wahrscheinlich eine zentrale Rolle ein. Die Zusammenführung der Konzepte der Neurotransmitterdysbalance und Erkenntnisse über strukturelle Hirnveränderungen führten zu Hypothese der gestörten Neuroplastizität (Laux 2011).

2.3.1.2 ZNS-Strukturen

Die strukturelle und funktionelle Reifung des zentralen Nervensystems kann bei psychosozialen Stress in vulnerablen Fenstern der frühkindlichen Entwicklung Störungen erfahren, die zu einer veränderten, neuronalen und synaptischen Plastizität verschiedener Hirnstrukturen führen (Braun and Bogerts 2001).

Daraus können affektive Störungen wie die Depression resultieren. Bei der Neuropathologie der Depression liegt der Fokus auf dem limbischen System. Diese Struktur übernimmt eine zentrale Funktion in der Verschaltung des Neokortex mit den tiefergelegenen und ätiologisch älteren Strukturen. Damit liegt die emotionale Bewertung von inneren, aber auch äußeren Reizen in dessen Aufgabenbereich. Erstmalig maß McLean 1952 dem limbischen Endhirnsystem diese zentrale Rolle zu und stellte fest, dass andere Verbindungen zwischen Neokortex und beispielsweise Hypothalamus nicht existieren.

Diesen Strukturen wird besonders in den ersten Lebensphasen eine starke Plastizität und damit auch Vulnerabilität zugeschrieben. Deren Einflüsse auf die frühkindliche Hirnentwicklung werden unter anderem von der Deprivationsforschung untersucht (Bogerts and Walter 2011).

Aber auch andere Strukturen sind bei Depressiven betroffen. So waren morphologische Veränderungen ebenfalls im präfrontalen Kortex aufgefallen. Mittels funktioneller Bildgebung ist ein reduzierter Metabolismus sowohl im Präfrontalkortex als auch im

Hippokampus nachgewiesen worden. Außerdem weisen Amygdala und Hypothalamus Volumenminderungen auf, was auf reduzierten neurotrophen Faktoren wie BDNF (s. vorheriges Kapitel) oder auf eine genetische Prädisposition zurückgeführt werden kann. Widersprüchlicherweise finden sich jedoch auch in diesen Strukturen nach fMRT-Studien erhöhte Aktivitätsmuster. Antidepressiva sollen diese Aktivität reduzieren (Laux 2011).

In der neueren Forschung konnten einzelnen Hirnstrukturen und Netzwerken depressionstypische, klinische Merkmale zugeordnet werden. Dabei kann zunehmend auf reduktionistische Herangehensweisen verzichtet werden (Bogerts and Walter 2011).

So haben Böker et al. die neuronale Integration, d.h. das Zusammenspiel entfernter Hirnareale, bei Depressionen untersucht. Deutlich zeigte sich ein Zusammenhang von verschiedenen, für die Depression typischen Phänomenen zu speziellen Prinzipien der neuronalen Integration. Beispielsweise handelt es sich bei depressionstypischen Somatisierungen, der verstärkten Reaktion auf Körperreize, um eine Störung in der Balance aus Top-Down- und Bottom-Up-Modulation. Hieran beteiligt sind vor allen Dingen der mediale präfrontale Kortex sowie die Amygdala, aber auch die subkortikalen medialen Regionen.

Weiterhin wird die abnorme reziproke Modulation von Böker et al. angeführt. Als reziproke Modulation wird die emotional-kognitive Neuanpassung bezeichnet. Dies geschieht über gegenseitigen Beeinflussung von lateralem und medialem präfrontalen Kortex. Der laterale Präfrontalkortex zeigt eine Signalzunahme bei kognitiven Aufgaben, während der mediale Präfrontalkortex sich bei emotionalen Aufgaben aktiv zeigt. Ein gestörtes Zusammenspiel dieser Strukturen kann dazu führen, dass Sachverhalte emotional überbewertet werden. In diesem Sinne werden beispielsweise interpersonale Konflikte internalisiert (Böker, Hartwich, and Northo 2016).

Auch die intrinsische Aktivität des Gehirns in Ruhe erscheint bei bei Depressiven erhöht. Diese erhöhte Ruhezustandsaktivität lässt sich auf neurophysiologischer Ebene mit der Hyperaktivität der anterioren kortikal-subkortikalen Mittellinienregionen zusammenbringen, zu denen PACC (prägenualer anteriorer cingulärer Cortex), VMPFC (ventro-medialer präfrontaler Cortex), VS (ventrales Striatum), Putamen und MDT (medio-dorsaler Thalamus) zählen (Böker, Hartwich, and Northo 2016). Eine

Hypoaktivität wurde in den posterioren Mittellinienregionen, wozu PCC (posteriorer cingulärer Cortex), Präcuneus und Cuneus gehören, beobachtet (Alcaro et al. 2010). Dies schafft eine neuronale Prädisposition zur Reaktivierung früherer neuronaler Aktivierungsmuster, die beispielsweise durch eine Traumatisierung oder auch andere Objektverlusterfahrungen ausgelöst wurden. Ebenfalls führt diese erhöhte Ruhezustandsaktivität zu einer Reduktion der Sensitivität für externe Stimuli (Böker, Hartwich, and Northo 2016).

Weiterhin wurde eine Hyperaktivität der Amygdala in zahlreichen Studien bei Depressiven nachgewiesen. Dem erhöhten Metabolismus der Amygdala steht eine Volumenminderung entgegen. Die leichte Aktivierbarkeit der Hirnstruktur bei aversiven Reizen zeigte sich unter Antidepressiva rückläufig. Die Hyperaktivität der Amygdala führt durch eine Enthemmung der CRF-Freisetzung zu erhöhtem Plasmacortisol (Bogerts and Walter 2011), dessen Bedeutung weiter unten Erläuterung finden soll.

2.3.1.3 Genetik/Epigenetik

In der Literatur wird eine genetische Vulnerabilität der Depression postuliert (DGPPN et al. 2015). So konnte in mehreren Studien bei einzelnen Individuen eine genetische Prädisposition nachgewiesen werden (Bertelsen, Harvald, and Hauge 1977).

Erstmalig hat Post 1992 eine veränderte Genexpression unter psychosozialen Stress nachgewiesen. Dies ist auf die Induktion des Protoonkogens c-fos und des damit zusammenhängenden Transkriptionsfaktors AP-1 zurückzuführen. Die resultierenden biochemischen Umbauprozesse betreffen Transmitter, Rezeptoren und Neuropeptide. Hierdurch kommt es bei späteren sozialen Stressoren schneller zu depressiven Episoden. Die Vulnerabilitätsschwelle wird also durch eine stressmodulierte Genexpression gesenkt (Post 1992). Trotz großer Stichproben und genomweiter Untersuchungen wie beispielsweise in der bereits genannten STAR*D-Studie war es nicht möglich eine Assoziation mit speziellen Genen nachzuweisen (Laux 2011).

Wie auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen werden Varianten von Nukleotidsequenzen wie die Risiko-Haplotypen wie M23-M24 oder der Genlocus G72 diskutiert (Laux 2011). Da eine erhöhte Amygdala-Aktivität wie oben beschrieben als mitursächlich für die Depression angesehen wird, kommen auch Gene dort ansässiger

Strukturen infrage. Hierzu gehören das CRF-Rezeptor-1- Gen, das AVP-Rezeptor-1-Gen und das Co-Chaperon-Protein-FKBP5-Gen (Laux 2011).

Außerdem wird für das Serotonintransporter-Gen ein funktioneller Längenpolymorphismus in der Promotorregion (5-HTTLPR) angenommen, der das Risiko depressiv zu erkranken, erhöhen soll (Caspi et al. 2003; Pezawas et al. 2005). Individuen mit zwei kurzen Allelen im 5-HTT-Genlocus reagieren eher mit depressiven Symptomen auf „stressfull life events“ als Individuen, die dieses Merkmal nicht aufweisen (Kendler et al. 2005). Auch die oben beschriebene Volumenreduktion der grauen Substanz lässt sich mit Aberationen der Serotonintransporter-Gene in Verbindung bringen (Pezawas et al. 2005).

Aufgrund der zentralen Rolle des Serotonins in der Neurobiologie der Depression verknüpft sich hier die oben beschriebene Transmitter-Dysbalance-Hypothese mit den Befunden der Genetik.

Diese Ergebnisse werden auch durch die Zwillings- und Stammbaumforschung bestätigt. So liegt die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge bei der unipolaren Depression bei ca. 50% (Härter and Schneider 2012). Das Risiko für Kinder an einer Depression zu erkranken, wenn Vater oder Mutter depressiv sind, ist deutlich erhöht (Odds ratio= 2,9 bzw. 3,0) (Lieb et al. 2002).

2.3.1.4 Neuroimmunologie

Auch immunologische Faktoren wurden der Depression zugrunde gelegt, obgleich es sich bei der Psychoneuroimmunologie um ein junges Fachgebiet handelt. Hinweise auf Zusammenhänge von Immunsystem und psychiatrischen Erkrankungen erbrachte das gehäufte Auftreten von Psychosen im Rahmen von schweren Autoimmundefekten. So finden sich bei Depressiven erhöhte Konzentrationen pro-inflammatorischer Enzyme, eine Aktivierung des Typ-1-Immunsystems und eine Zunahme der Lymphozyten- und Phagozyten-Zahl. Ebenfalls ist die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen (Interleukin-6, Neopterin) gesteigert (Anisman et al. 2005; Rupprecht and Müller 2011; Maes, Bosmans, and Meltzer 1995). Für Interleukin-6 wird über die Erniedrigung des Tryptophan-Plasmaspiegels ein Einfluss auf das serotonerge System postuliert (Leonard and Myint 2009). In diesem Zusammenhang scheint auch der

Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel im Entzündungsgeschehen eine Rolle zu spielen. Eine klare antidepressive Wirkung konnte jedoch in antiinflammatorischen Therapien wie beispielweise durch gängige COX2-Inhibitoren noch nicht ausreichend nachgewiesen werden (Rupprecht and Müller 2011).

Außerdem wurde bei Depressiven eine schwächere Immunreaktion in der zelleigenen, unspezifischen Immunabwehr von Neuronen selbst beobachtet. Die Enzymkonzentration zur Synthese von Stickoxiden, die eine zentrale Funktion bei der Elimination von Bakterien haben, ist erniedrigt (Bogerts and Walter 2011).

2.3.1.5 Endokrinologie

Abschließend sind einige neuroendokrinologische Befunde im Zusammenhang mit depressiven Syndromen anzuführen. So sind latente Hypothyreosen mit einer verminderten TSH-Sekretion beobachtet worden (Rao et al. 1996). Dies kann jedoch auch mit der erhöhten Kortisolausschüttung Depressiver (s.u.) zusammenhängen, da Glukokortikoide TSH-suppressiv wirken.

Bei etwa 60 % Depressiver sind sowohl erhöhte Basalraten von CRH (im Liquor cerebrospinalis) und ACTH als auch erhöhte Serum-Kortisolspiegel beobachtet worden (Härter and Schneider 2012; Rupprecht and Müller 2011). Diesem Hyperkortisolismus entspricht ein pathologischem Dexamethason-Suppressionstest bei ca. 45 % der Depressiven (Laux 2011). Allerdings erscheint die unzureichende Suppression des Kortisols durch Dexamethason auch andere, weitestgehend unbekannt Gründe zu haben. Eine diagnostische Depressions-Spezifität ist daher nicht ausreichend gegeben. Per CT konnte eine zu den Vorbefunden passende, funktionelle Hyperplasie der Nebennierenrinde festgestellt werden (Rupprecht and Müller 2011).

Die Hormonveränderungen auf der Achse des hypothalamisch-hypophysär-adrenalen System provoziert metabolische Stresseffekte wie die Bereitstellung von Energiereserven aufgrund einer Aktivierung des Sympathikus und oxidativen Stress, der zu Zellapoptose und Neurodegeneration führen kann. Aber auch Verhaltensänderungen können hieraus resultieren (Laux 2011). Nach Therapieerfolg lässt sich oft eine Normalisierung der Hormonspiegel beobachten (Linkowski et al. 1987; Rao et al. 1996).

Weiterhin wurde auf Störungen im Melatonin-Haushalt hingewiesen. Das Epiphysenhormon ist für die zirkadiane Rhythmik im Körper zuständig, die bei Depressiven oft gestört ist. Es resultieren klinische Symptome wie Ein- und Durchschlafstörungen oder starke Tagesmüdigkeit. Das System ist Ansatzpunkt des First-Line-Wirkstoffes Agomelatin, der agonistisch an melatonergen Rezeptoren und antagonistisch an serotonergen Rezeptoren wirkt (Laux 2011).

Zum anderen wird weiblichen Sexualhormonen eine protektive Wirkung gegenüber depressiven Erkrankungen zugeschrieben. Dafür spricht das Auftreten von Schwangerschaftsdepressionen, die mit einem rapiden Abfall von Östrogen und Progesteron erklärt werden. Darüber hinaus wurde für Östrogen eine neuroprotektive Funktion nachgewiesen (Rupprecht and Müller 2011).

Der erhöhte Spiegel der Stresshormone, die erniedrigte Aktivität neurotropher Faktoren wie der BDNF und die morphologisch-strukturellen Veränderungen dienen zur Formulierung eines neurotrophen Ansatzes (Duman and Monteggia 2006). Diese Faktoren sowie weitere neurodegenerative Prozesse führen diesem Ansatz zufolge zu einer Störung in der Neuroneogenese und sind nach aktueller Forschungslage zentrale Ätiologiekonzepte der Depression. Alle Prozesse münden in einem „common final pathway“ aus Modulation der Genexpression, dysfunktionaler Neuroneogenese und Neuroplastizität (Laux 2011).

2.3.2 Psychoanalytische Erklärungsmodelle

Die Psychoanalyse bietet zur Entstehung der Depression zahlreiche Ansätze und unterschiedliche Theorien. Schon seit den Anfängen der Psychoanalyse zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschäftigte man sich mit der Frage nach der Pathogenese von Depressionen. Einen Überblick über die dabei entstandenen Theorien bieten die umfassenden Arbeiten von Blatt, Bohleber und Eicke-Spengler (Blatt 1998; Bohleber 2005; Eicke-Spengler 1977), auf die an dieser Stelle verwiesen sei. Auch wenn diese psychoanalytischen Theorien stetig weiterentwickelt werden, basieren sie im Kern auf Freuds Schrift „Trauer und Melancholie“ (Freud 1917). Freud führt darin die Psychodynamik der Depression hauptsächlich auf eine Reaktivierung früher Objektverluste, auf die Introjektion des verlorenen Objektes in Verbindung mit negativen Affekten und auf den Verlust aktueller Objektbeziehungen zurück.

Ersteres, das heißt die kindliche Verlusterfahrung, kann nach Freud die Vulnerabilität für depressive Erkrankungen maßgeblich erhöhen, sodass es zu einer Verzerrung in der Wahrnehmung als auch zur Regression bei erneuten Verlusterfahrungen kommt. Dies führt zu einem Libidoabzug von der Außenwelt (bspw. durch sozialen Rückzug) aber vor allen Dingen des Selbst. Dieser Prozess ist, so Freud, auf eine Identifikation des Ichs mit dem verlorenen Objekt zurückzuführen. So ist es dem/der Depressiven möglich, die Verlusterfahrungen des geliebten Objektes mit starker narzisstischer Kränkung durch eine Aufnahme ins Ich ungeschehen zu machen. Freud beschreibt diese so:

„Der Schatten des Objekts fiel so auf das Ich, welches nun von einer besonderen Instanz wie ein Objekt, wie das verlassene Objekt, beurteilt werden konnte. Auf diese Weise hatte sich der Objektverlust in einen Ich-Verlust verwandelt, der Konflikt zwischen dem Ich und der geliebten Person in einen Zwiespalt zwischen der Ich-Kritik und dem durch Identifizierung veränderten Ich.“ (Freud 1917) S. 435.

Da es sich dabei jedoch auch um einen innerpsychisch aufwendigen Vorgang handelt, kann dieser nur mit einem Verlust an Realitätsfunktionen einhergehen, was zum dritten Merkmal der Psychodynamik der Depression führt, dem Verlust der emotionalen Bedeutung der Objektbeziehungen. Ein brüchiges Selbstbild mit vermindertem

Selbstwertgefühl geht dann mit einer Verarmung der Beziehungen im Außen einher (Böker, Hartwich, and Northo 2016; Freud 1917).

Nach Klein zeigt sich diese Situation bei Depressiven auch im Hinblick auf die inneren Objekte, die als „sterbend“ oder „tot“ charakterisiert werden und mit denen sich der/die Depressive identifiziert. Ausgelöst durch den Verlust eines realen Liebesobjekts kommt es bei Depressionen ebenfalls zum Verlustangst um das verinnerlichte Objekt. Umgekehrt führt die mangelnde Verinnerlichung von guten Objekten zur Verlustangst um reale Objekte wie beispielsweise die Mutter. Außerdem kommen strengste Forderungen des Über-Ichs an das Ich hinzu, die sich aufgrund Widersprüchlichkeit und Unmöglichkeit der inneren Forderungen als schlechtes Gewissen äußern. Klein sieht in der Depression eine Mischung aus Angst, Unglücksgefühlen und Abwehrmechanismen im Zusammenhang mit dem drohenden oder realen Verlust des Objektes. Eine hieraus resultierende Flucht zu den realen, guten Objekten führt zu einer Schwächung des Ichs und weiteren Abhängigkeitskonstellationen (Klein 1937).

Eine Rekonstruktion der inneren Welt mit guten Objekten im Rahmen eines erfolgreichen Trauerprozesses, der mit dem manisch-depressiven Zustand der frühen Entwicklung vergleichbar ist, gelingt bei der Depression nicht (Klein 1962).

Es sei an dieser Stelle auch auf Green verwiesen, der frühe Beziehungserfahrungen mit affektiv-pathologischen Abstimmungsprozessen zwischen dem Kind und der primären Bezugsperson als ätiogenetisch bedeutsam für das Auftreten einer Depression anführt (Green 1993).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich eine erhöhte Trennungsempfindlichkeit bei Menschen mit Depressionen zeigt. Ein Gefühl der Beziehungslosigkeit und Einsamkeit trotz Abhängigkeitsbeziehungen von wichtigen Bezugspersonen tritt auf (Kristeva 2007).

2.3.3 Verhaltenstherapeutische Erklärungsmodelle

Aus der behavioristischen Lerntheorie gehen verstärkungstheoretische Erklärungsmodelle im interpersonellen Kontext hervor. Diese führen die Depression auf

eine Reduktion potenziell verstärkender Ereignisse zurück, die durch äußere Umstände nicht mehr hervorgerufen werden können. So tragen Trennungen, anhaltende Konflikte, Zurückweisungen, sozialer Rückzug oder das Fehlen finanzieller Mittel beispielsweise dazu bei.

Dieser Wegfall an psychischen Belohnungserfahrungen kann, so die Theorie, die depressive Entwicklung verursachen und einen Kreislauf begünstigen, der verhindert, dass andere Verstärkerquellen geschaffen oder aufgesucht werden (DGPPN et al. 2015).

Die Kognitionspsychologie wiederum spricht von einer Realitätsverfremdung durch negative Kognitionen. Auslöser einer Depression, die auch chronischer Natur sein können, würden mittels dysfunktionaler Einstellungen und Verhaltensmuster als auch automatisierter negativer Gedanken über sich selbst und die Umwelt verarbeitet, so Hautzinger (DGPPN et al. 2015; Hautzinger 2003). Der Begriff der „Kognitiven Triade“ wurde 1974 von Beck geprägt und bezeichnet diese negativen Ansichten über die eigene Person, die Welt insgesamt sowie die Zukunft. Eine Manifestation dieser Denkmuster in Form automatisierter Gedanken fördere Gefühle von Hilflosigkeit und Ausgeliefertsein (Beck 1974).

2.4 Therapie der Depression

2.4.1 Allgemeine Leitlinienempfehlungen

Die Depression ist in ihrer Vielseitigkeit eine Erkrankung, die phasenspezifisch ein multimodales Behandlungssetting aus unterschiedlichen Bausteinen bedarf. Nach den aktuellen N3-Leitlinien der DGPPN lassen sich im Groben drei Therapiephasen unterscheiden. Dazu gehören die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie und die Rezidivprophylaxe (DGPPN et al. 2015). Als Grundbausteine der Behandlungsempfehlungen lassen sich im Allgemeinen die Pharmakotherapie und die Psychotherapie bezeichnen. In diese Arbeit können flankierende Therapieoptionen (wie z.B. psychosoziale Interventionen) oder Alternativverfahren (neuromodulatorische Ansätze wie zum Beispiel die Elektro-Konvulsions-Therapie) keinen Einzug finden.

2.4.2 Pharmakotherapie der Depression

Die Pharmakotherapie der Depression stellt ein großes Feld der Therapieoptionen dar, weil in Deutschland zahlreiche Wirkstoffe und Medikamente zur Depressionsbehandlung zugelassen sind. Diese sogenannten Antidepressiva lassen sich je nach Strukturformel oder ihrem spezifischen Wirkmechanismen in Gruppen unterteilen (DGPPN et al. 2015). Antidepressiva wirken im Allgemeinen nicht nur durch eine Veränderung der Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt, sondern die hierdurch induzierten Adaptionsmechanismen. Die Rezeptordichte wird sekundär an das erhöhte Transmitterangebot angepasst. Dieser Vorgang wird als „down regulation“ bezeichnet. Das plastische Potenzial und die Reorganisationsfähigkeit des Gehirns kann auf diese Art besser ausgenutzt werden. Eine Studie von Mayberg et al. zeigte, dass sich die Reorganisationsprozesse nach Antidepressivagabe nicht alleine auf die Bereiche beschränken, in denen eine funktionelle Störung (kortikaler Hypometabolismus) festgestellt wurde. Die Umbauprozesse betrafen ebenfalls Cingulum, Hippocampus, Insula und Pallidum. Seminovicz et al. beschrieben eine Aktivierung limbisch-kortikaler Netzwerke. Der Wirkmechanismus von Antidepressive kann somit zusammenfassend als Bottom-up-Effekt beschrieben werden (Böker 2016).

Die kurze Vorstellung der einzelnen Substanzklassen folgt weiter unten.

Die Studienlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva kann als umfassend beschrieben werden. So liegen zahlreiche randomisierte und placebokontrollierte Studien vor. Generell wird bei ca. 50-60% der Studienteilnehmer ein Ansprechen auf die antidepressive Therapie beobachtet, wobei dies in den entsprechenden Placebo-Gruppen nur für ca. 25-35% der PatientInnen gilt (DGPPN et al. 2015). Dies muss als eine grobe Orientierung zur Wirksamkeit der Pharmakotherapie gelten und unterliegt vielen Einschränkungen und Relativierungen. Bei der Herleitung der Hypothesen wird dies diskutiert. Insgesamt wird die Wirksamkeit von Antidepressiva nach neueren Literaturangaben überschätzt, was sich teilweise auf einen Selective-Publication-Bias zurückführen lässt. Dies bedeutet, dass Studien, die eine geringere Effektstärke des untersuchten Antidepressivum aufzeigen, nicht publiziert werden ¹(Turner et al. 2008).

Über die Wirkmechanismen von Antidepressiva gleich welcher Substanzklasse besteht teilweise Unklarheit. Es ist nicht eindeutig nachgewiesen, welche Substanzklassen welchen Patienten helfen (Penn and Tracy 2012). So scheint es aber eine Untergruppe von Patienten zu geben, die auf eine medikamentöse Behandlung ansprechen. Eine Typisierung dieser anhand phänomenologischer Merkmale oder Depressionssymptome ist nur unzureichend möglich (DGPPN et al. 2015).

¹ Zur Verdeutlichung sei an dieser Stelle die große Meta-Studie von Turner et al. zum Effekt der selektiven Publikation genannt. Dabei wurden alle Studien, die bei der FDA (American Food and Drug Administration) eingereicht wurden (zu 12 Wirkstoffgruppen mit 12 564 Probanden), mit den Publikationen zu den Wirkstoffklassen durchgeführt. Es zeigte sich, dass 31% (entsprechend Ergebnisse von 3449 Studienteilnehmern) der durchgeführten Studien nicht publiziert wurden, da negative oder nicht ausreichend positive Ergebnisse vorlagen. Außerdem fiel bei 15% der veröffentlichten Studien mit 1843 Teilnehmern eine Publikation auf, die der FDA-Beurteilung widerspreche. Dadurch entstand eine Verzerrung der Effektstärken sowohl der einzelnen Stoffklassen als auch von allen Antidepressiva im Mittel (Hedges $g=0,37$, 95% CI, 0,33 bis 0,41 im Vergleich zu Hedges $g=0,15$, 95% CI, 0,8 bis 0,22). Im direkten Vergleich der FDA-Berechnungen und der Publikationen ergab sich also eine Differenz in der durchschnittlichen Effektgröße um 32%. Bei einzelnen Wirkstoffklassen wirkte sich der Bias der selektiven Publikation besonders drastisch aus. Genannt sei an dieser Stelle das Ergebnis für Sertralin, wo sich die Differenz der Effektstärke auf 64% belief ($g=0,26$ im Vergleich zu $g=0,42$). Andere Stoffklassen wie das Escitalopram haben nur weniger abweichende Werte der durchschnittlichen Effektgrößen.

Ein weiterer Irrtum ist auch, dass Antidepressiva zu einem schnelleren Heilungsprozess führen. Der Verlauf einer Remission unterscheidet sich zeitlich gesehen nicht von der einer Placebo-Behandlung, jedoch wird bei wesentlich mehr Patienten ein Heilungsprozess angestoßen. Dies lässt sich bei ca. zwei Drittel der Patienten beobachten. Dazu muss erwähnt werden, dass es sich bei der Hälfte dieser Responder nicht um eine wirkliche Remission handelt, sondern eher um eine Teilresponse (DGPPN et al. 2015). Dies spielt sich bei 70% der gebesserten Patienten innerhalb von 14 Tagen nach Ersteinnahme ab (Stassen et al. 2007). Die Wahrscheinlichkeit, dass es danach noch zu einem Wirkungseintritt kommt, sinkt im Anschluss auf 15%. Nach 21 Tagen fällt dieser Anteil auf unter 10 Prozent, sodass nach spätestens vier Wochen zu einer Therapieänderung geraten wird (DGPPN et al. 2015).

Als gute Voraussetzung und als Prädiktor für eine erfolgreiche psychopharmakologische Behandlung wird die vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient angeführt, sodass als Bestandteil jedweder Behandlung das Gespräch angeboten werden sollte.

Bei leichten depressiven Episoden und sogenannten minoren (unterschwellig) Depressionen sind Antidepressiva nicht indiziert. Dies ist auf das ungünstige Verhältnis von Nutzen und Risiko im Sinne von Nebenwirkungserscheinungen zurückzuführen. Als Therapieoption für Patienten mit leichter depressiver Episode wird die aktiv-abwartende Begleitung angeraten, wenn der Patient selbst und Therapeut oder Arzt von einer psychopharmakologischen Behandlung absehen. Sie ist unter dem englischen Begriff des „watchful-waiting“ bekannt. Eine Wiedervorstellung sollte nach spätestens zwei Wochen erfolgen. Als niedrighschwellige Behandlungsmöglichkeiten können supportive Gespräche, Psychoedukation oder Problemlösungsansätze in Betracht gezogen werden. Allerdings kann ein Antidepressivum verschrieben werden, wenn der Patient es ausdrücklich wünscht, wenn eine gute Vorerfahrung gemacht wurde oder wenn die Symptome weiter fortbestehen.

Eine klare Indikation psychopharmakologischer Behandlung besteht für die mittelschwere und schwere Depression. Die Therapie der Wahl für Patienten mit schwerer depressiver Episode ist die Kombinationstherapie von Antidepressiva und Psychotherapie (DGPPN et al. 2015).

Generell wird von einer vergleichbaren Wirksamkeit der unterschiedlichen Substanzklassen ausgegangen (DGPPN et al. 2015; Penn and Tracy 2012; NICE 2009; APA 2010). Bei leichten und mittelschweren Depressionsepisoden mit Erwägung einer Pharmakotherapie wird zu einem Therapieversuch mit Johanniskraut geraten (Kim, Streltzer, and Goebert 1999). Die Auswahl eines geeigneten Antidepressivums richtet sich nach mehreren Faktoren. So sollte die allgemeine Verträglichkeit des Wirkstoffes, die Überdosierungssicherheit, Handhabbarkeit und vor allem das Nebenwirkungsprofil bei eventuell vorbestehenden Begleiterkrankungen in Betracht gezogen werden. Letztere sind besonders bei der Gabe von trizyklischen Antidepressiva, beispielsweise bei kardiovaskulären Erkrankungen, zu berücksichtigen. Ausschlaggebend können auch die Vorerfahrungen des Patienten aber auch die Erfahrungen des Verschreibenden sein.

Die antidepressive Medikation sollte generell „eingeschlichen“ werden, das heißt mit der niedrigsten Anfangsdosis begonnen werden, die vom jeweiligen Präparat abhängig ist. Aufgrund der mitunter langen Wirklatenz der Antidepressiva von bis zu vier Wochen sollte sich diese Phase nicht länger als notwendig gestalten. Bei älteren Patienten kann diese Phase auf sechs Wochen verlängert werden. Nach Eintritt einer Remission wird zur Erhaltungstherapie die Fortführung der antidepressiven Behandlung für vier bis neun Monate angeraten. Bei Patienten mit einer hohen Rezidivneigung und lediglich kurzen (Partial-) Remissionsphasen kann sich die Rezidivprophylaxe auf bis zu zwei Jahre verlängern. Ein schrittweises Absetzen („Ausschleichen“) über einen Zeitraum von vier Wochen wird empfohlen.

Zur psychopharmakologischen Behandlung der Depression gehört ein regelmäßiges Monitoring zur Therapieüberprüfung besonders in der Akutbehandlung. Bei Problemen in der Verträglichkeit, Hochdosisbehandlung oder Compliance-Problemen können Plasmaspiegelkontrollen durchgeführt werden. Um das Auftreten von Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, sollten regelmäßige Labor- und EKG-Kontrollen erfolgen.

Bei suizidgefährdeten Patienten ist zur Suizidprophylaxe kein Wirkungsnachweis der Antidepressiva gegeben. Es wird zu einer Lithiumtherapie geraten (DGPPN et al. 2015).

Lithium wird ebenfalls zu Augmentationszwecken eingesetzt, das heißt ergänzend zum Antidepressivum verabreicht. Hierdurch kann bei Non-Respondern ein Wirkungseintritt

erreicht werden. Ebenfalls können Antipsychotika der neuen Generation wie beispielsweise Quetiapin in niedriger Dosierung zu Augmentation der Antidepressiva nach Empfehlung der Leitlinien verwendet werden. Es konnte in mehreren Studien ein Wirksamkeitsnachweis der augmentativen als auch alleinigen Gabe von Quetiapin erbracht werden (Bauer et al. 2010; Quante et al. 2013; Sagud et al. 2006).

Ein Wechsel des Antidepressivums sollte nicht innerhalb einer Wirkstoffklasse erfolgen, da die Responseraten nicht ausreichend hoch eingeschätzt werden.

Generell ist eine Kombinationstherapie aus mehr als einem Antidepressivum nicht indiziert. Eine Ausnahme dazu ist die zusätzliche Gabe von Mianserin oder Mirtazapin zusätzlich zu Trizyklika oder SSRI (DGPPN et al. 2015).

2.4.2.1 Pharmakotherapie der chronischen Depression

In der Zusammenschau der vorliegenden Quellen wird deutlich, dass die Therapieempfehlungen für chronische Depressionen weniger fundiert und unzureichend standardisiert sind (Jobst et al. 2016).

Die S3-Leitlinien weisen darauf hin, dass sich der Großteil der Wirksamkeitsstudien antidepressiver Medikation auf episodische Verläufe beschränkt. Bei Dysthymie und Double Depression sollte eine antidepressive Therapie angeboten werden. Gleiches gilt für eine länger als zwei Jahre andauernde depressive Episode (DGPPN et al. 2015).

In den Guidelines der American Psychiatric Association (APA) existieren keine spezifische Therapieempfehlungen für chronische Depressionen. Wohl aber ist nach der APA die Kombinationstherapie aus Psychopharmakon und Psychotherapie indiziert (APA 2010; Jobst et al. 2016).

Auch in den Guidelines des Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) und im Rahmen der aktuellen Cochrane Reviews lassen sich keinerlei spezifische Empfehlungen für die chronische Depression finden (Jobst et al. 2016).

Die aktuellen NICE-Guidelines empfehlen zwar bei Nonrespondern eine Kombinationstherapie aus Medikation und kognitiv behavioraler Therapie, die Behandlung von chronisch Depressiven wird jedoch nicht explizit erwähnt (NICE 2009; Jobst et al. 2016).

Eine aktuelle Veröffentlichung der EPA (European Psychiatric Association) zur Psychotherapie chronisch Depressiver im europäischen Raum hält eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie für am ehesten effektiv, was jedoch für eine reine Dysthymie nicht eindeutig nachweisbar erscheint. Falls vom Patienten eine Monotherapie gewünscht ist, so wird sowohl Antidepressiva-Therapie als auch Psychotherapie im gleichen Evidenzgrade empfohlen (Jobst et al. 2016).

2.4.2.2 Antidepressiva

Die einzelnen Substanzklassen sollen hier im Einzelnen kurz vorgestellt werden. Diese entspricht auch der in dieser Arbeit vorgenommene Einteilung, die aufgrund der besseren Handhabbarkeit starken Vereinfachungen in pharmakologischer Hinsicht unterliegt. Für weitere Details sei an dieser Stelle an entsprechende Fachliteratur (Benkert and Hippus 2015) verwiesen.

Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva

Bei dieser Wirkstoffgruppe handelt es sich um Antidepressiva der ersten Generation, die in den 1950er Jahren eingeführt und weiterentwickelt wurden. Auf molekularer Ebene hemmen sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, wodurch die Transmitter länger wirken können. Außerdem werden sowohl histaminerge und cholinerge als auch Alpha1-adrenerge Wirkmechanismen postuliert, was das Nebenwirkungsprofil vor allem in kardiovaskulärer Hinsicht der Wirkstoffe bedingt. Bei den tetrazyklischen Antidepressiva handelt es sich um eine Weiterentwicklung mit ähnlicher Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen.

Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

Die sogenannten SSRI hemmen selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin in den Synapsen. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen werden sie neben Venlafaxin zur Firstline-Therapie empfohlen. Nebenwirkungen treten in Form von Übelkeit, Agitiertheit oder sexueller Dysfunktion auf.

Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

In diese Gruppe fallen die Wirkstoffe Moclobemid und Tranylcypromin. Sie werden

eingesetzt bei mangelnder Response auf andere Antidepressiva. Während Moclobemid ein günstiges Nebenwirkungsprofil zeigt, muss bei der Gabe von Tranylcypromin auf tyraminarme Diät geachtet werden.

Atypische Antidepressiva

In diese Gruppe fallen Medikamente wie die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (z.B. Duloxetin) aber auch der 5HT₂-Rezeptor-Antagonisten und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Trazodon. Ebenfalls der selektive Noradrenalin und- Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion wird zu dieser Gruppe gezählt.

Sonstige Antidepressiva

Hierunter zählt vor allen Dingen Agomelatin, welches ein Agonist an Melatonin-1- und -2-Rezeptoren und ein Antagonist an 5HT_{2C}-Rezeptoren darstellt. Es ist nicht ausreichend geklärt, inwieweit sich der melatonerge Mechanismus antidepressiv auswirkt.

Phytotherapeutika

In diese Gruppe der pflanzlichen Antidepressiva fallen ausschließlich Johanniskrautpräparate, mit vermeintlich geringen Nebenwirkungsprofilen aber hohem Interaktionspotential, da es sich hierbei um einen Induktor von Cytochrom-P450-Isoenzymen handelt. Ein weiteres Problem ist die stark schwankende Dosis innerhalb der Präparatklasse, was eine Standardisierung erschwert.

2.4.3 Psychotherapie der Depression

Aufgrund der Heterogenität depressiver Erkrankungen bedarf es spezifischer Behandlungsansätze. Die Zunahmen chronisch depressiver Erkrankungen und die steigende Zahl der unipolaren Störungen im Allgemeinen stellen hohe Anforderungen an das Angebot der psychotherapeutischen Behandlung und Methodik (Schauenburg et al. 1999).

In den nationalen S3-Leitlinien der DGPPN in der aktuellen Version (2015) wird eine Psychotherapie bereits bei leichter depressiver Symptomatik angeraten, wenn nach aktiv-abwartender Begleitung und niedrigschwelligen Behandlungsmöglichkeiten wie supportiven und psychoedukativen Gesprächen keine Besserung eintritt. Auch bei mittelschweren Depressionen gilt dieses Procedere und ist mit hohem Evidenzgrad belegt (DGPPN et al. 2015).

In der vorliegenden LAC-Studie werden zwei unterschiedliche Behandlungsverfahren untersucht. Es handelt sich dabei um die kognitive Verhaltenstherapie und die psychoanalytische Psychotherapie. Die wissenschaftliche Anerkennung und Etablierung in der psychotherapeutischen Versorgungslandschaft sind gegeben (Schauenburg et al. 1999). Beide Verfahren sind in Deutschland anerkannt und werden durch die gesetzliche Krankenversicherung finanziert (Hautzinger 2008; DGPPN et al. 2015).

Da sich beide Behandlungsverfahren an komplexen Behandlungsgrundsätzen orientieren und den oben beschriebenen Konzepten der Ätiopathogenese folgen, soll an dieser Stelle eine kurze Darstellung der Behandlungsgrundsätze erfolgen.

2.4.3.1 Psychoanalytische Psychotherapie der Depression

Psychoanalytischen Behandlungsansätzen liegt die Annahme zugrunde, dass die Entwicklung psychische Störungen im Erwachsenenalter, insbesondere der Depression, auf frühkindlichen Erfahrungen und deren innerpsychischer Verarbeitung basiert. Die Störungsbilder der psychoanalytischen Behandlungen stehen in ätiologischen

Zusammenhang mit spezifischen seelischen Konflikten, die zum Teil unbewusst sind. Diese wiederum sind zurückzuführen auf pathogene Beziehungen in der Kindheit, Entwicklungsdefizite beispielsweise durch Deprivationserfahrungen aber auch traumatische Erfahrungen (Leuzinger-Bohleber 2005; Will et al. 2008).

Die psychoanalytische Behandlung konzentriert sich auf die innerpsychische Verarbeitung von Objektverlusten durch die Ergründung der Objektbeziehungen auf dem Boden der psychoanalytischen Situation, wie sie sich in der Beziehung zum/zur TherapeutIn manifestiert. Man geht von einer Re-Inszenierung unbewusster Konflikte in der Beziehung zum/zur TherapeutIn aus. Diese Konflikte werden durch das therapeutische Setting zugänglich. Als grundlegende Prozesse der Therapie werden die Übertragung und die Gegenübertragung als bewusste und unbewusste Reaktionen bezeichnet. Die Übertragung findet von PatientIn auf TherapeutIn und die Gegenübertragung von TherapeutIn auf den/die PatientIn statt. So können sowohl kognitive als auch emotionale Anteile bearbeitet werden und durch deren Erleben, Durcharbeiten und Verstehen ein Heilungsprozess eingeleitet werden (Quindeau 2008). Je nach Indikation abhängig von Schwere der depressiven Erkrankung und anderen prozessorientierten Faktoren werden psychoanalytische Behandlungen in einer ein- bis viermal wöchentlichen Frequenz durchgeführt. Auch in der Frage der Behandlungsdauer gibt es große Unterschiede in den Behandlungen. In der Regel liegt diese jedoch bei mindestens einem Jahr (Leuzinger-Bohleber et al. 2010).

2.4.3.2 Kognitive Verhaltenstherapie der Depression

Innerhalb der Verhaltenstherapie stellt die kognitive Verhaltenstherapie einen Ansatz dar, der anfänglich eigens für die Behandlung depressiver Patienten entwickelt wurde (de Jong-Meyer et al. 2007). Die Konzeption des Verfahrens ist geprägt von einem problemorientierten und strukturierten Vorgehen (Hautzinger 2005).

Die Behandlung setzt einen Fokus auf eine Verhaltensänderung in aktuellen Situationen. Gleichsam sollen kognitiver Prozesse und dysfunktionaler Denkmuster umstrukturiert werden (Wittchen 1998). Dabei geht es um das Auflösen logischer Fehlschlüsse und verzerrter Kognitionen, die durch teilweise willkürliche Schlussfolgerungen, selektive Wahrnehmung, Übergeneralisierung, Überbewertung negativer Ereignisse und einer

starken Akzentuierung zustande kommen. Diese Fehlkognitionen erscheinen in der Entwicklung depressiver Patienten erlernt und verfestigt, sodass sich die dadurch erlebten Enttäuschungen und Belastungen sowie das Gefühl den unangemessenen Ansprüchen an sich selbst nicht gerecht zu werden, verfestigt. In einem schrittweisen und strukturierten Vorgehen werden im verhaltenstherapeutischen Setting diese komplexen kognitiven Prozesse bearbeitet.

Dabei werden in der Anfangsphase der Therapie zentrale Probleme benannt und der Aufbau einer therapeutischen Beziehung gefördert. Die Vermittlung des therapeutischen Modells schließt sich an, bevor es in den anschließenden Phasen um einen Aktivitätsaufbau und die Schulung sozialer Kompetenzen geht. Kognitive Techniken im Erfassen negativer Gefühle und deren Zusammenhänge mit Verhaltensmustern sowie deren Überprüfung in der Realität werden anschließend angewandt. In der Endphase der Therapie stehen der Transfer in das Alltagsleben, die Erfolgssicherung sowie die Rückfallprophylaxe im Vordergrund.

Die Sitzungsanzahl einer kognitiven Verhaltenstherapie beläuft sich je nach Schwere und Verlauf auf 20 bis 40 Sitzungen mit 50minütiger Dauer. Es wird eine zweistündliche Behandlungsfrequenz in der Anfangsphase empfohlen, um dann im Therapieverlauf auf ein einstündiges oder zweiwöchentliches Setting zu reduzieren. Es haben sich Auffrischungs- und Stabilisierungssitzungen etabliert, die der Rückfallverhinderung oder Krisenbewältigung dienen (Hautzinger 2005).

3. Material und Methoden

3.1 Die LAC-Studie

Die LAC-Depressionsstudie „Wenn chronisch Depressive ihre Therapie wählen: Zur Wirksamkeit psychoanalytischer verglichen mit kognitiv behavioraler Langzeitbehandlungen chronisch Depressiver“ ist eine Langzeit-Psychotherapie-Vergleichsstudie. Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und psychoanalytische Therapie (PAT) werden hinsichtlich kurz- und langfristiger Effekte bei chronisch depressiven Patienten verglichen. Messinstrumente verhaltenstherapeutisch-psychiatrischer und psychodynamisch-psychoanalytischer Art werden angewandt und ergänzende Zielgrößen (Gesundheitskosten, Arbeitsfehltag, Krankenkassendaten, etc.) erfasst. Ebenfalls wurden Selbstauskünfte der Patienten zur psychopharmakologischen Medikation zu unterschiedlichen Messzeitpunkten eingeholt.

Der Einfluss von Randomisierung im Gegensatz zur Präferenzierung soll außerdem untersucht werden. Besonders im Hinblick auf die Wirksamkeit der psychoanalytischen Therapie wird Präferenz als bedeutsamer Einflussfaktor postuliert. Dies basiert auf der Annahme, dass die Erfolgserwartung hinsichtlich einer Behandlung dezidiert von der Wahl eines Therapieverfahrens abhängt. Der Erfolg der Psychotherapie kann auf diese Weise beeinflusst werden.

Die Kriterien einer randomisierten, kontrollierten Studie sind nach Beurteilung des wissenschaftlichen Beirats erfüllt (Leuzinger-Bohleber et al. 2010).

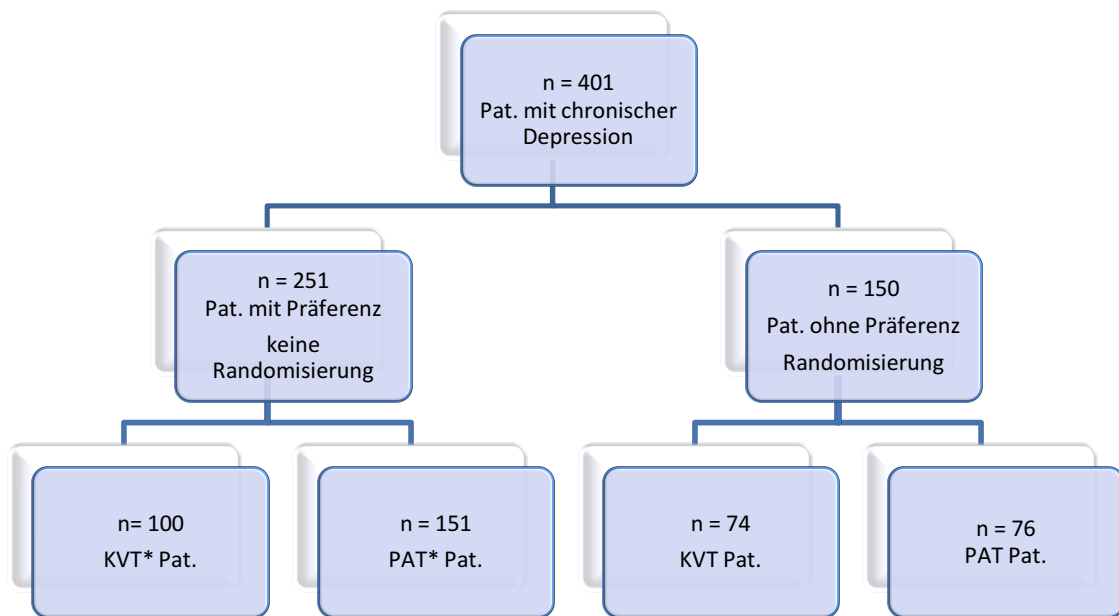
Die Pharmakotherapie ist nicht als fester Bestandteil der LAC-Studie konzipiert. Sie stellt jedoch auch kein Ausschlusskriterium für die Teilnahme dar (Leuzinger-Bohleber et al. 2010). Daher muss der Einfluss vor allen Dingen der Antidepressiva auf die Entwicklung der PatientInnen untersucht werden. So wurde die mögliche Kovariate der antidepressiven Medikation im Verlauf psychotherapeutischer Behandlungen schon von Roose erwähnt (Roose 2011).

3.1.1 Studiendesign

Das Studiendesign kann sowohl als naturalistisch als auch experimentell charakterisiert werden.

Nach Berücksichtigung der Ein- als auch Ausschlusskriterien (s. nächstes Kapitel) und erfolgter Einwilligung wurden die Patienten zu Studienbeginn über die beiden verfügbaren Therapieverfahren aufgeklärt. Sie hatten die Möglichkeit für eine zufällige Zuweisung zu einem Therapieverfahren (Randomisierungsarm) oder sich aktiv für eine Therapieform zu entscheiden (Präferenzarm). Es ergeben sich vier Stichproben wie aus Abbildung 2 ersichtlich.

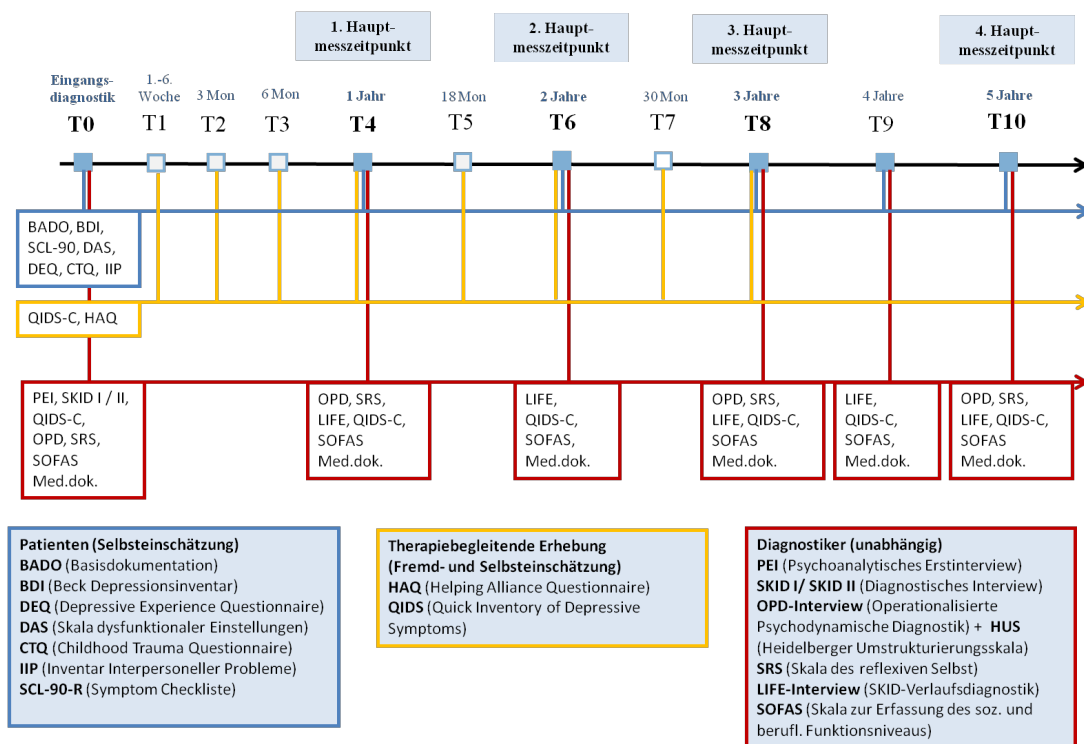
Abbildung 2 Studiendesign der LAC-Studie*



* modifiziert nach (Leuzinger-Bohleber et al. 2010; Beutel et al. 2012), Anmerkungen: kognitiv Verhaltenstherapie (KVT), psychoanalytische Therapie (PAT)

Als Startpunkt der Studie wurde die Eingangsdagnostik, Messzeitpunkt T0, definiert. Weitere Testungen und Interviews im ersten Jahr fanden nach 3 Monaten (T2), nach 6 Monaten (T3) und nach einem Jahr (T4) statt. Die weiteren Messzeitpunkte (T5 bis T8) sind im halbjährlichen Rhythmus angesetzt. Die gesamte Therapiedauer beträgt somit etwa drei Jahre. Ebenfalls erfolgt eine Abschlussdiagnostik (T9). Weitere Details sind der Abbildung 3 zu entnehmen.

Abbildung 3 Zeitstrahl LAC-Studie (Sigmund-Freud-Institut 2017)



Die psychotherapeutischen Interventionen wurden von erfahrenen Psychotherapeuten durchgeführt, die im Vorfeld entsprechend Therapieform geschult und anhand von Manualen instruiert wurden. Hierzu diente für den psychoanalytischen Arm der Studie das Tavistock Manual zur Behandlung chronischer Depression, das sich an 16 unterschiedlichen Themen orientiert. Das Setting der psychoanalytischen Therapien wurde im ersten Jahr auf maximal 80 Sitzungen mit frei wählbarer Frequenz begrenzt. Die KVT hingegen orientiert sich an den durch Hautzinger vorgeschlagene Therapieinterventionen. Es handelt sich hierbei um verhaltenstherapeutische Langzeittherapien zwischen 60 und 80 Stunden bei einer ein- bis zwei Sitzungen pro Woche (Leuzinger-Bohleber et al. 2010).

Die Therapiesitzungen wurden auf Tonband aufgenommen und nach einer Zufallsverteilung wurden vier Aufzeichnungen ausgewählt, die durch unabhängige Rater bewertet wurden. Dies geschah mittels der „Comparative Psychotherapy Process Scale“,

um die Adhärenz der Therapeuten und Unterschiedlichkeit der Therapien zu gewährleisten.

Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte in den Jahren 2007 bis 2013. Die Studienzentren sind in Frankfurt am Main, Mainz, Hamburg und Berlin angesiedelt. Außerdem wurden PatientInnen aus Heidelberg und Köln über Kooperationspartner rekrutiert.

Für weitere Details sei auf die ausführliche Projektbeschreibung verwiesen (Leuzinger-Bohleber et al. 2010; Beutel et al. 2012).

3.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien der LAC-Studie

Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte nach den Kriterien für eine Chronische Depression nach DSM-IV (APA 1994) beziehungsweise nach ICD-10. Dabei musste eine majore depressive Episode für mindestens 12 Monate, eine Dysthymie oder eine rezidivierende, depressive Störung vorliegen. Es erfolgte eine umfassende Diagnostik mittels SKID I und II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV) (Wittchen, Zaudig, and Fydrich 1997). Außerdem musste ein BDI-II Score (Becks Depressions Inventar) über 17 Punkte und ein QIDS-C Score (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician) über 9 Punkten vorliegen (Beck, Steer, and Brown 1996; Trivedi et al. 2004). Das Einschlussalter lag zwischen 21 und 60 Jahren.

Als Ausschlusskriterien galten psychotische Symptome aktuell oder in der Vorgeschichte, Substanzabhängigkeit, Demenz oder andere schwerwiegende intellektuelle Beeinträchtigungen, Borderline-, schizoide, paranoide, antisoziale Persönlichkeitsstörungen, schwere somatische Erkrankungen und akute Suizidalität.

Auch an dieser Stelle wird auf die ausführliche Projektbeschreibung hingewiesen (Leuzinger-Bohleber et al. 2010; Beutel et al. 2012).

3.1.3 Spezifizierung im Rahmen der Dissertation

Die Pharmakotherapie ist nicht als fester Bestandteil der LAC-Studie im Sinne einer geplanten Intervention konzipiert. Sie stellte jedoch auch kein Ausschlusskriterium dar und wurde über Befragungen der Teilnehmenden zu den Messzeitpunkten T0, T4, T6, T8 und T10 erfasst. In der vorliegenden Arbeit werden Medikationsdaten der Messzeitpunkte T0 und T4, d.h. zu Beginn und nach einem Jahr, ausgewertet.

3.2 Datenerhebung

Die Daten zur psychopharmakologischen Medikation wurden im Rahmen der T0- und der T4-SKID- Interviews erhoben. Es erfolgte eine Befragung durch geschulte DiagnostikerInnen, die weder an den psychotherapeutischen noch an den psychopharmakologischen Interventionen beteiligt waren und hinsichtlich der psychotherapeutischen Behandlung verblindet waren. Sie wurden speziell für diesen Zweck geschult. Es fand eine gezielte Befragung der StudienteilnehmerInnen nach ihrer aktuellen psychopharmakologischen Medikation statt. Neben der Präparatsbezeichnung mit Dosisangabe wurde die genauen Einnahmemodalitäten (Tageszeiten) erhoben. Die hier verwendeten Informationen zur pharmakologischen Behandlung sind demnach Selbstauskünfte der Patienten. Eine Aufzeichnung erfolgte durch die Rater auf einem speziellen Bogen.

Die Rekrutierung des Studienzentrums Mainz erfolgte über die Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsklinik Mainz. Bei 37 Mainzer PatientInnen wurde auf die Ambulanzberichte des Universitätsklinikums Mainz zurückgegriffen, da bei T0 eine hohe Anzahl an Missings vorlag. Sie sind ebenfalls Ergebnisse von Patientenbefragungen durch die psychologischen/ärztlichen MitarbeiterInnen der Universitätsklinik Mainz, die ebenfalls zu T0 stattfanden.

Die Erhebung des QIDS-C erfolgte ebenfalls durch dieselben Diagnostiker zu den Messzeitpunkten T0 und T4. Der BDI-II, der als Selbstauskunftsinstrument konzipiert ist, wurde von den PatientInnen zu T0 und T4 zugesandt.

3.3 Erhebungsinstrumente

3.3.1 Becks-Depressions-Inventar-II (BDI-II)

Beim BDI handelt es sich um ein Instrument zur Messung von Depressivität mit weiter Verbreitung. Die zweite Version, der BDI-II, wurde 1996 entwickelt und in der vorliegenden Arbeit verwendet (Beck, Steer, and Brown 1996).

Das Messinstrument ist ein Selbstbeurteilungsbogen mit insgesamt 21 Items, die jeweils ein mögliches depressives Symptom erfassen. Es wird nach dem Auftreten von depressiven Symptomen in den vergangenen zwei Wochen gefragt. Die einzelnen Symptome werden nach deren jeweiliger Intensität anhand einer vierstufigen Skala (0 bis 3 Punkte) erfasst. Die so kumulierte Punktzahl kann sich im Gesamtscore zwischen 0 und 63 belaufen, wobei eine zunehmende Punktezahl eine höhere Depressivität bedeutet. Die Cut-off-Werte zum Schweregrad der Depression finden sich in Tabelle 2. Der vorliegende Fragebogen in deutsche Sprache wurde validiert, was sich in zahlreichen Studien zur inneren Konsistenz und Retest-Reliabilität bestätigen ließ (Hautzinger, Keller, and Kühner 2006).

Tabelle 2 Cut-off-Werte des Beck Depressions-Inventar-II nach (Beck et al. 1961; Beck and Steer 1987; Beck, Steer, and Brown 1996).

Schweregrad	Cut-off-Werte
keine oder minimale Depression	0-13
leichte Depression	14-19
mittelschwere Depression	20-28
schwere Depression	29-63

3.3.2 Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)

Das QIDS ist ebenfalls ein gängiges Messinstrument zur Beurteilung depressiver Störungen. Die Skala wurde 1986 von der Rush et al. in einer längeren Form mit 28 Items, dem IDS-C, entwickelt und validiert. Er liegt in zwei unterschiedlichen Versionen als Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrument vor (Rush et al. 1986). Es folgte eine Überarbeitung und Erweiterung auf 30-Items, die allgemeine depressive Symptome abfragt (Rush et al. 1996). Die hohe Korrelation zur verbreiteten Hamilton Rating Scale for Depression als auch dem oben erwähnten BDI gilt als erwiesen (Rush et al. 1996; Rush et al. 1986). Die Innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) wies Werte zwischen 0,81 und 0,94 auf.

Bei der verwendeten QIDS-C-Skala handelt es sich um eine 16-Items-Version des IDS. Es wurde der Fremdbeurteilungsbogen verwandt.

Der Schweregrad der Depressivität nimmt mit der Punktezahl (maximal 27) zu. Die Verwendung diese Fragebogens bei chronisch Depressiven erwies sich als sinnvoll, da er sich als hochsensitiv gegenüber Symptomveränderungen zeigte (Rush et al. 2003). Die deutsche Version der Skala gilt als hochkorrelativ mit dem BDI-II ($r=.810$) und internal konsistent (Roniger et al. 2015).

3.4 Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 22 der Firma IBM verwendet. Für alle interferenzstatistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen.

Im ersten Schritt wurde die Verteilung der beiden Gruppen mit und ohne Antidepressiva auf Homogenität getestet. Um eine Konfundierung des Alters auszuschließen wurde ein T-Test bei unabhängiger Stichprobe durchgeführt, der bei lediglich zwei Gruppen (AD/keineAD) der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) entspricht. In den Berechnungen zu den folgenden Variablen *Geschlecht*, *Krankheitsverlauf*, *Persönlichkeitsstörungen* und *Partnersituation einfach* waren die Bedingungen für exakte Testungen nach Fisher mit zweiseitiger Signifikanz erfüllt. Bei der Signifikanztestung der Variable *Schulbildung* wurde in den Kategorien *sonstiger Schulabschluss*, *kein Schulabschluss* und *noch in der Schule* die Mindestanzahl von 5 in einzelnen Zellen unterschritten, sodass diese Zellen gelöscht wurden. So wurde eine Chi-Quadrat-Testung durchgeführt.

Die Testung der Hypothese 1.1, 2.1 und 2.2 erfolgte mittels T-Test für Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben mit zweiseitiger Signifikanz. Die Voraussetzungen einer Intervallskalierung und einer Nominalskalierung sind gegeben. Die übrigen Hypothesen wurden mittels Chi-Quadrat und zweiseitiger Signifikanz im Fisher-Test getestet.

Außerdem wurde bei einzelnen Thesen das standardisierte Effektgrößenmaß Cohens δ berechnet, um die Bedeutsamkeit der Signifikanz oder Nicht-Signifikanz einzuschätzen zu können. Daneben konnte eine Unabhängigkeit von Messeinheit und Strichprobenmaß erreicht und so eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien erzielt werden (Döring and Bortz 2016). Zur Durchführung der Effektgrößen wurde das Programm von Wilson „Practical Meta-Analysis Effect Size Calculator“ verwendet (Wilson 2017). Die Effektgrößenmaße können der nachfolgenden Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3 Referenzwerte zu Cohens δ modifiziert nach (Döring and Bortz 2016)

Cohens δ für	Kleiner Effekt	Mittlerer Effekt	Großer Effekt
t-Test	.20	.50	.80
Korrelationstests (Chi- Quadrat)	.10	.30	.50

3.5 Variablen und Operationalisierung

3.5.1 Variablen zur Einteilung der Wirkstoffklassen

Zur Auswertung wurden die erhobenen Daten zur psychopharmakologischen Medikation in die drei großen Gruppen der Psychopharmaka (Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine) eingeteilt. Da die Antidepressiva im Fokus der Untersuchung stehen, wurde diese Gruppe weiter differenziert und jede Angabe einer Wirkstoffklassen zugeordnet. Hierbei wurde nicht unterschieden zwischen antidepressivem oder lediglich niedrigdosierten Einsatz zur schlafanstößenden Wirkung oder zur Analgesie beispielsweise bei Amitriptylin (Becker, Becker, and Engeser 2013) oder Douloxetin. Die Einteilung der Antidepressiva orientiert sich an den oben beschriebenen Wirkstoffklassen (s. Kapitel 3.5.2.2 Antidepressiva).

Tabelle 4 Einteilung der Wirkstoffklassen mit Abkürzungen

Wirkstoffgruppe	Abkürzung
Antidepressiva	AD
Trizyklische Antidepressiva	TZA
Tetrazyklische Antidepressiva	TetraCA
Atypische Antidepressiva	ATYP
Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	SSRI
Mao-Inhibitoren	MAOI
Sonstige	SONST
Pflanzliche Präparate	PFLANZ
Antipsychotika	APSY
Benzodiazepine	BENZO

Anhand dieser Wirkstoffklassen wurde eine Einteilung des Datensatzes in eine Gruppe, die Antidepressiva erhält und eine Gruppe, die keine Antidepressiva erhält eingeteilt. Die Benennung der Gruppen lautete demnach „AD“ für PatientInnen mit Antidepressiva und „keine AD“ für Patienten ohne antidepressiver Therapie. Anhand dieser Zweiteilung des Datensatzes im Sinne von Experimental- und Kontrollgruppe konnte die Überprüfung der Hypothesen durchgeführt werden.

3.5.2 Variablen zur Einteilung psychopharmakologischer Multimedikation

Aufgrund des hohen Anteils an PatientInnen, die eine psychopharmakologische Multimedikation erhielten, wurde eine Einteilung in Gruppen vorgenommen. Dies ermöglichte eine bessere Übersichtlichkeit des Datensatzes und eine gute Auswertbarkeit der vielfältigen Kombinationen. Die Einteilung orientierte sich an den Kombinationsmöglichkeiten aus den drei großen Substanzklassen: Antidepressiva, Benzodiazepine und Antipsychotika. Unter „Sonstige Kombinationen“ wurden Dreifach- oder Mehrfachkombinationen mit mindestens einem Antipsychotikum oder Benzodiazepin zusammengefasst.

Tabelle 5 Gruppeneinteilung der Wirkstoffklassen

Gruppeneinteilung	Abkürzung
Kein Antidepressivum	Keine
Ein einziges Antidepressivum	Mono
Kombination aus Antidepressivum und Benzodiazepin	AD+Benzo
Kombination aus Antidepressivum und Antipsychotikum	AD+APSY
Kombination aus mehreren Antidepressiva	>1AD
Sonstige Kombinationen	SONST

3.5.3 Variablen zur Verlaufsbeschreibung

Die Medikation wurde bei Studienbeginn (T0) und nach einem Jahr erhoben (T4). Die so mögliche Betrachtung des Verlaufes konnte in einer Variable (AD_Verlauf_einfach) beschrieben werden. Das Niveau der Variable ist nominalskaliert. Die Variable bezieht sich lediglich auf die antidepressive Medikation. Die einzelnen Ausprägungen sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 6 Verlaufsbeschreibung antidepressiver Medikation (AD_Verlauf_einfach)

Ausprägung	Definition
gleich	Gleicher Wirkstoff und gleiche Dosis
reduziert	Gleicher Wirkstoff und reduzierte Dosis oder Absetzen einer antidepressiven Medikation
erhöht	Gleicher Wirkstoff und erhöhte Dosis Oder Ansetzen einer antidepressiven Medikation
Wechsel	Wirkstoffwechsel
keine	Keine antidepressive Medikation zu T0 und T4

Zur Verlaufsbeurteilung der Therapie hinsichtlich depressiver Symptome wurden die oben genannten Depressionsscores BDI-II und QIDS-C verwendet. Da beide Scores ein Skalenniveau aufweisen, konnte die Differenz gebildet werden. Die hieraus gebildeten Variablen BDI_Diff_T4T0 und QIDSCD_T4T0 sind ebenfalls auf Skalenniveau.

3.6 Stichprobenbeschreibung

3.6.1 Allgemeines

Das untersuchte Intention To Treat-Sample (ITT-Sample im Folgenden) umfasst 401 PatientInnen. Im Mittel waren die Patienten bei Studieneinschluss 40,34 Jahre alt (SD 10,46). Der jüngste Patient war 21 Jahre, der Älteste 60 Jahre. Das Geschlechtsverhältnis beläuft sich auf 31,1 % (absolut 127) Männer und 69,9% (absolut 274) Frauen. Weitere Merkmale des Datensatzes können der Tabelle zur Homogenitätsprüfung entnommen werden.

Tabelle 7 Soziodemografische Daten und Diagnosen

Variable	Gesamt (n=401)	
	Mittelwert	df
Alter	40,32	10,46
	n	Prozent
Geschlecht		
männlich	127	31,7
weiblich	274	68,3
Partnersituation		
Kurzfristig keinen Partner	40	10
Langfristig keinen Partner	124	30,9
Wechselnder Partner	7	1,7
Fester Partner (Ehepartner)	83	20,7
Fester Partner (kein Ehepartner)	104	25,9
Keine Angaben	43	10,7
Partnersituation einfach		
single	164	40,9
verpartnert	194	48,4
keine Angaben	43	10,7
Kinderzahl		
keine	215	53,6
1 Kind	69	17,2
2 Kinder	60	15,0
3 Kinder	13	3,2

4 oder 5 Kinder	3	0,7
Schulabschluss		
(Fach-)Abitur	234	58,8
Mittlere Reife	89	22,2
Hauptschulabschluss	30	7,5
Kein Schulabschluss/noch in Schule/Sonstiges	6	1,4
Keine Angaben	42	10,5
Diagnosen nach ICD 10		
Rezidivierende depressive Störung (F33.x)	94	23,4
Depressive Episode (ICD F32.x)	155	38,7
Dysthymie (F34.1)	49	12,2
Double Depression (F34.1+F3x.x)	91	22,7
Fehlend	12	3
Krankheitsverlauf nach ICD 10		
episodisch (ICD F32.x)	162	40,4
chronisch (ICD F33.x, F34.1)	232	57,9
Fehlend	7	1,7
Persönlichkeitsstörung (ICD F60.4 – F60.9)		
vorliegend	92	22,9
keine	297	74,1
Fehlend	12	3
Anzahl ambulanter psychotherapeutischer od. psychiatrischer Behandlung vor T0		
0 Mal	90	22,4
1 Mal	107	26,7
2 Mal	71	17,7
3 Mal	42	10,5
4 Mal	16	4
5 Mal	11	2,7
>5 Mal	16	4
Keine Angaben	48	12
Dauer ambulanter Fachpsychotherapie vor T0		
keine	93	23,2
bis 5 Stunden	31	7,7
5 bis 25 Stunden	64	16
26 bis 160 Stunden	87	21,7
161 bis 300 Stunden	45	11,2
>300 Stunden	28	7
Keine Angaben	53	13,2

3.6.2 Spezifizierung im Rahmen der Dissertation

Zum Messzeitpunkt T0 liegen Daten zur psychopharmakologischen Medikation bei 348 PatientInnen vor, was einem ITT-Anteil von 86,8 % entspricht. Fehlende Werte weisen 53 PatientInnen (13,2%) auf.

Zum Messzeitpunkt T4 nach einem Jahr Studienteilnahme konnten bei insgesamt 184 PatientInnen Daten zur psychopharmakologischen Medikation erhoben werden. Dies entspricht einem Anteil von 45,9 % des ITT-Samples.

Bei 177 PatientInnen liegen zu beiden Messzeitpunkten Daten vor, dies entspricht einem Anteil von 44,1 % am ITT-Sample.

3.7 Fragestellung und Ableitung der Hypothesen

3.7.1 Allgemeines

Die insgesamt neun Hypothesen lassen sich in vier Untergruppen einteilen. Die erste Gruppe betrifft den Schweregrad und die Chronizität der Depression. Die weiteren Gruppen beinhalten Thesen zum Behandlungsverlauf, zur Therapieform und zum Geschlecht.

Die Hypothesen 1.1 bis 2.3 beziehen sich auf den Vergleich von StudienteilnehmerInnen mit Kombinationstherapie und TeilnehmerInnen mit alleiniger Psychotherapie.

Die Überlegenheit der Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie gegenüber der Monotherapie bei schweren und chronischen Depressionen speist sich aus mehreren Studien (Oestergaard and Møldrup 2010; Cuijpers et al. 2010; Hollon et al. 2014; Kriston, von Wolff, and Hölzel 2010; Burnand et al. 2002).

Die Besonderheit dieser Studien ist jedoch, dass sie die Kombinationstherapie oft ausschließlich mit der Pharmakotherapie vergleichen. Es mangelt weiterhin an Studien, die die Kombinationstherapie mit alleiniger Psychotherapie vergleichen.

So lassen sich in der PUBMed- Recherche im Februar 2017 zu den Suchbegriffen „depression“ und „combination therapy“ in Verbindung mit „psychotherapy“ insgesamt nur 1277 Ergebnisse ausmachen, wobei 706 Publikationen in den letzten zehn Jahren (2007 bis 2017) veröffentlicht wurden. Unter den Suchbegriffen „depression“, „combination therapy“ und „antidepressant“ hingegen stößt man auf insgesamt 4887 Publikationen und davon 2034 aus den letzten zehn Jahren, was einer ca. 50% höheren Trefferquote entspricht.

Diese Tatsache veranschaulicht die aktuelle Studiensituation und wird in der folgenden Argumentation berücksichtigt. Daher werden einzelne Studien und Metaanalysen zum Vergleich von Pharmakotherapie und Kombinationstherapie im allgemeinen Teil der Hypothesenableitung dennoch aufgeführt, weil die Stärken der Kombinationstherapie so sichtbar werden.

Ausgewählt wurden zur Ableitung der Hypothesen vor allen Dingen europäische Studien, Randomised Controlled Trails und Studienpopulationen mit $n > 500$.

Als erste Studie soll im allgemeinen Teil daher die von Oestergaard et al. von der Universität Kopenhagen angeführt werden. Die Wissenschaftler gingen in einer Meta-Analyse mit 22 RCTs der Frage nach, inwieweit eine additional Psychotherapie zur gegebenen Pharmakotherapie sinnvoll erscheint und wie lange sie dauern soll. Eingeschlossen wurden demnach Studien mit den Studienarmen Pharmakotherapie und Kombinationstherapie².

Im Ergebnis wiesen PatientInnen mit kombinierter Therapie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit zur Remission auf. Der stärkste Effekt konnte 4 Monate nach Therapiebeginn ausgemacht werden. Auch zeigten sich höhere Werte des Odds Ratio, wenn die Psychotherapie länger als drei Monate angeboten wurde. Bezüglich der Rückfallrate kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Patienten mit einer alleinigen Psychopharmakotherapie ein höheres Rezidivrisiko aufwiesen. Auch zeigte sich diesbezüglich ein positiver Effekt in den Studien der Metaanalyse, in denen Psychotherapie sowohl in der Akutphase als auch der Erhaltungsphase angeboten wurde (Oestergaard and Møldrup 2010).

Eine weitere Metaanalyse zum Vergleich von Pharmakotherapie und der Kombinationstherapie stammt von Cuijpers et al.. Insgesamt 2036 PatientInnen aus 25 RCTs wiesen eine Major Depression oder Dysthymie auf³. Neben der deutlichen Überlegenheit der Kombinationsbehandlung war eine niedrigere Dropout-Rate bei der Kombinationstherapie zu beobachten (Cuijpers, Dekker, et al. 2009). Eine spätere Metaanalyse von Cuijpers et al. postuliert ebenfalls die These der Überlegenheit der Kombinationstherapie über die alleinige Pharmakotherapie⁴ (Cuijpers et al. 2010).

² Eine Besonderheit der Studie liegt darin, dass hier wie in der LAC-Studie unterschiedliche Therapieverfahren zusammengeführt wurden. Auch unterschiedliche antidepressive Wirkstoffe kamen zum Einsatz. Außerdem unterscheiden sich die Depressionsformen in Chronizität, Alter und Therapiesetting und es wurde in unterschiedlichen Phasen der Depression Psychotherapie angeboten.

³ Die Therapieformen unterschieden sich in psychopharmakologischer Hinsicht (v.a. SSRI und Trizyklika) aber auch in psychotherapeutischer Hinsicht. Größtenteils wurden Studien mit verhaltenstherapeutischen und interpersonalen Therapien betrachtet. Die errechnete Differenz zwischen den beiden Behandlungsverfahren (Kombination versus alleiniger Pharmakotherapie) belief sich in der Effektgröße auf $\delta=0,31$ (95% CI, 0,20-0,43) mit einem Vorteil für die Kombinationsbehandlung. Diese Differenz war hochsignifikant und ließ sich in einer NNT von 5,75 veranschaulichen. Nicht eingeflossen sind Langzeitergebnisse der Studien, was jedoch nach Meinung der Autoren einen potentiellen Unterschied im Ergebnis ausmachen könnte.

⁴ So sind 16 Studien mit chronisch depressiven und dysthymischen Patienten eingeflossen. Die TeilnehmerInnenzahl erreichte 2116. Die Kombinationstherapie zeigte eine höhere Effektstärke als die Pharmakotherapie ($d=0,45$, 95% CI 0,2 zu 0,7, NNT=4; vier Studien). Eine weitere interessante

Ebenfalls konnte in der Studie von Hollon et al. die Kombinationstherapie aus kognitiver Psychotherapie und antidepressiver Therapie als überlegen dargestellt werden⁵. Als Besonderheit dieser Studie und damit Vergleichbarkeit mit der LAC-Studie kann angesehen werden, dass es keinen fixen Endpunkt in den Therapien gab, sondern diese bis zu einem als Remission definierten Punkt fortgeführt wurden. Ebenfalls wurde die antidepressive Therapie praxisnah nach einem flexiblen Algorithmus mit Wirkstoffwechsel oder Augmentation durchgeführt (Hollon et al. 2014).

Als weitere Referenz soll eine Studie von Burnand et al. genannt werden. Denn es wurde das Behandlungskonzept aus psychodynamischer Therapie in Kombination mit Clomipramin und einer Monotherapie mit Clomipramin bei mittelschweren bis schweren Depressionen verglichen. Die Kombination erwies sich auch hier als überlegen⁶. Auch wird sie als die kosteneffektivere Behandlungsoption dargestellt (Burnand et al. 2002).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 zur Behandlung chronisch depressiver PatientInnen kommt allerdings zu anderen Ergebnissen. Hier wurden 8 Studien mit insgesamt 1618 PatientInnen zusammengefasst, die sich mit dem Vergleich von Pharmakotherapie und der Kombinationstherapie befassen. Es stellte sich heraus, dass sich beide nicht signifikant unterscheiden⁷. Jedoch konnte ein positiver Effekt der psychotherapeutischen Interventionen auf die Lebensqualität berichtet werden. Insgesamt jedoch postulieren die Autoren einen geringen Effekt der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Psychotherapie (Kriston, von Wolff, and Hölzel 2010).

Zusammenfassend zeigt die Studienlage also unter gewissen Voraussetzungen und mit Einschränkungen einen Vorteil der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur alleinigen

Beobachtung aus der Metaregression ist, dass sich die Effektstärke durch die Erhöhung der Anzahl der Therapiestunden steigern lässt.

⁵ 452 TeilnehmerInnen mit einer chronischen oder rekurrenden Depression wurden eingeschlossen und zufällig einem der beiden Behandlungsverfahren zugewiesen. Im Gegensatz zur genannten Studie von Cuijpers et al. von 2009 war die Drop-out-rate im Arm der Kombinationstherapie signifikant höher als unter der Monotherapie. Außerdem profitierten StudienteilnehmerInnen, die eine HRSD >22 aufwiesen, nachweislich besser von der Kombinationstherapie.

⁶ Es zeigte sich in beiden Gruppen eine deutliche Reduktion des HRSD, jedoch wies die Gruppe der Kombinationsbehandlung wesentlich besserer Werte auf der Global Functioning Scale als auch weniger Behandlungsabbrüche auf. Ebenso wurden weniger Krankenhaustage gezählt als auch eine geringere Arbeitsunfähigkeit beobachtet, was sich besonders in der Kosten-Kalkulation der Studie niederschrieb.

⁷ In der genaueren Analyse und Betrachtung der Effektmodifizierer stellte sich der Typ der antidepressiven Medikation heraus. So zeigte sich die Verwendung von SSRI als wichtigster Faktor.

Pharmakotherapie. Hieraus leitet sich die Empfehlungen für die Kombinationsbehandlung ab. Studien, in der eine Kombinationsbehandlung mit einer alleinigen Psychotherapie verglichen wird, sind seltener wie oben dargestellt. Aus diesen leiten sich die folgenden Hypothesen ab. Sie werden bei den einzelnen Hypothesen aufgeführt.

3.7.2 Hypothesen zu Schweregrad und Chronizität der Depression

Die ersten beiden Hypothesen in der vorliegenden Untersuchung nehmen Bezug auf die Phänomenologie der vorliegenden Depression. Es soll geprüft werden, ob sich die Verschreibung der Antidepressiva in der LAC-Studie nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen richtet.

These 1.1:

Die Verordnung von Antidepressiva ist abhängig vom Schweregrad der Depression.

Zur Herleitung dieser These sollen die aktuellen Leitlinien der DGPPN angeführt werden. Denn hier wird eine antidepressive Therapie umso eher empfohlen je schwerer die depressive Episode ausgeprägt ist. So wird sogar zur generellen Behandlung mit Antidepressiva bei leichten Episoden aufgrund der Nebenwirkungen abgeraten. Ausgeschlossen wird der Einsatz jedoch nicht, wenn der/die PatientIn den Wunsch äußert, positive Vorerfahrungen ausweist oder schwere Episoden vorausgingen. Bei akuten, mittelgradigen Episoden sollte ein Antidepressivum in jedem Fall (nach Ausschluss etwaiger Kontraindikationen) angeboten werden. Dabei bestehe bei einer schweren Akutepisode die dringliche Indikation für eine Kombinationstherapie aus Psychotherapie und Pharmakotherapie, da sich additive Effekte zeigten. Somit kann nach dieser Leitlinie von einer deutlichen Abhängigkeit der Antidepressiva-Verordnung vom Schweregrad der Depression ausgegangen werden (DGPPN et al. 2015).

Auch im internationalen Vergleich zeigt sich die Kombinationsbehandlung aus Psychotherapie und Pharmakotherapie als Firstline-Therapie der schweren, depressiven Episode. So empfiehlt beispielweise das englische NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ebenfalls, Antidepressiva mit Psychotherapie bei der

mittelschweren als auch schweren depressiven Episode zu kombinieren (NICE 2009). Auch die APA (American Psychiatric Association) führt in ihren aktuellen Guidelines zur Behandlung der Depression die Indikation für eine psychopharmakologische Behandlung sogar bei jedwedem Schweregrad an. Bereits bei milden depressiven Symptomen sei eine antidepressive Behandlung anzustreben. Psychotherapie empfehle sich zusätzlich bei mittelschwerer bis schwerer Depression sowie Komorbiditäten der Achse II – Erkrankungen (APA 2010). Auch in psychiatrischer Fachliteratur wird davon ausgegangen, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie bei schweren Depressionen überlegen ist (Böker 2011, 2016; DGPPN et al. 2015).

Die Studienlage ist jedoch als nicht eindeutig zu bezeichnen. Die bereits zuvor zitierte Metaanalyse von Cuijpers aus 2009 (n=2036, 25 RCT) konnte zwar aufzeigen, dass Kombinationstherapie bei der majoren Depression wirkt⁸. Die Frage jedoch, ob es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Effektgröße der antidepressiven Therapie gab, wurde per Metaregressionsanalyse untersucht und musste verneint werden. In der Metaanalyse besteht also im Widerspruch zu den oben genannten Leitlinien kein Zusammenhang zwischen Schweregrad und Effekt der Antidepressiva-Therapie (Cuijpers, Dekker, et al. 2009).

Aus den aufgeführten Leitlinien, der Fachliteratur und den beiden genannten Studien ergibt sich also die These 1.1, welche anhand der LAC-Studienpopulation überprüft werden soll. So dient sie dazu den Zusammenhang zwischen Schwere der Depression und Einnahme von Antidepressiva zu prüfen.

These 1.2:

Die Einnahme von Antidepressiva ist abhängig von der Chronizität der Depression.

Bei chronischen Depressionen empfiehlt die DGPPN einen Therapieversuch mit Antidepressiva einzuleiten (DGPPN et al. 2015; Böker 2016). Diese Leitlinienempfehlung findet sich auch in der aktuellen Fachliteratur wieder (Böker 2016).

⁸ Hingegen zeigte sich in der Gruppe der Dysthymie-Patienten kein Benefit von der Kombinationsbehandlung (d=0,00), während Studien mit MDD diesen erbrachten (d=0,40).

Die Empfehlung in Form einer Kombinationstherapie für chronische depressive Erkrankungen lässt sich auf mehrere Studien zurückführen, die im Folgenden vorgestellt werden.

Eine Studie (n=681) von Keller et al. aus dem Jahre 2000 postuliert einen starken Effekt der Kombinationstherapie aus CBASP (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy) und Nefazodon bei chronisch Erkrankten⁹ (Keller et al. 2000). In der Anschlussstudie zeigte sich ebenfalls die Überlegenheit der Kombinationstherapie¹⁰ (Kocsis et al. 2003). Auch die Metaanalyse (n=595) von Thase et al. liefert deutliche Hinweise auf eine Empfehlung der zusätzlichen Psychopharmakotherapie zur Interpersonellen Psychotherapie bei rekurrierenden Depressionen (Thase et al. 1997).

Die Studienlage zur Behandlung der Double Depression weist ebenfalls auf den Vorteil einer Kombinationsbehandlung mit Antidepressiva hin. Da es sich bei der Double Depression um Dysthyme PatientInnen handelt, fallen diese auch unter die chronisch Erkrankten. Hier können Hinweise auf kurzzeitige Symptomlinderung und ein kurzzeitig erhöhtes Funktionsniveau angeführt werden (Miller, Norman, and Keitner 1999).

Spijker et al. bieten eine gute Übersicht in Form einer Metaanalyse. Die Analyse von zehn randomisierten kontrollierten Studien zeigte eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der psychotherapeutischen Monotherapie bei chronisch Depressiven. Dies lies sich vor allem für CBASP nachweisen (Spijker et al. 2013).

Als weitere Referenz kann hier ein systematischer Review von Kriston et. al. herangezogen werden, in der bei der psychotherapeutischen Behandlung chronisch Depressiver ein zusätzliches Antidepressivum empfohlen wird (Kriston et al. 2014).

⁹ Es wurde eine dreimonatige Behandlungsphase in drei Gruppen, zwei Singletherapien und die Kombination beider durchgeführt. Während die Ansprechraten der Einfachtherapien bei nur etwa der Hälfte der Patienten (48% in der Nefazodon-, 18% in der Psychotherapie-Gruppe des ITT-Samples) erreichte werden konnten, zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen in der Kombinationstherapie (73%). Die Remissionsraten waren signifikant höher. Es wurde keinerlei Verblindung durchgeführt, so dass sowohl Patienten- als auch Rater-Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

¹⁰ Bei etwa die Hälfte der Patienten (324 Pat.), die eine volle oder teilweise Remission erreicht hatten, wurde die Wirksamkeit der Behandlung in der Erhalt-Phase nach 16 Wochen untersucht. Auch hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie, so dass 90% den Remissionsstatus erhalten konnten im Gegensatz zu 80% (Nefazodon) und 82% (CBASP) alleine.

In der folgenden Argumentation zur Herleitung der These 1.2 werden vor allen Dingen Langzeitergebnisse von Antidepressiva-Studien mit Nicht-Chronifizierten angeführt. Grund hierfür ist der Mangel an Studien zu chronisch Depressiven. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Langzeitwirkung einer Chronifizierung vorgebeugt werden kann. Hieraus ergibt sich auch die Empfehlung für chronisch Depressive eine antidepressive Therapie zu beginnen.

In einer Metaanalyse von Geddes et al. konnten 31 Antidepressiva-Studien zusammengefasst werden und gezeigt werden, dass Antidepressiva einen hohen Effekt hinsichtlich der Langzeitwirkungen haben können. Jedoch waren die meisten untersuchten Studien Akutbehandlungen und hatten lediglich Follow-Ups für eine 12-monatige Anschlussbehandlung vorgesehen. In der Schlussfolgerung wurde eine optimale Behandlungsdauer von bis zu drei Jahren formuliert (Geddes et al. 2003).

Dem gegenüber stehen zahlreiche Publikationen, die die Langzeitwirkung von Antidepressiva anzweifeln. In einem systematischen Review stellen Hughes et al. diesen derzeitigen Mangel an Studien dar, die die Langzeitwirkung einer antidepressiven Therapie untersuchen. Sie fanden in einem Sample von 3901 Patienten keinen signifikanten Unterschied im Langzeit-Outcome. Ebenfalls wird die fehlende Heterogenität der Studienpopulationen mit hauptsächlich Frauen mit einem Krankenhausaufenthalt in der Vorgeschichte kritisiert (Hughes and Cohen 2009).

Fehlende Langzeiteffekte fielen auch in der folgenden Untersuchung auf: Cuijpers et. al. führten 2009 eine Metaanalyse mit Ergebnissen von insgesamt 18 randomisierten Studien durch. Alle Studien verglichen Psychotherapie alleine mit der Kombinationstherapie. Bei sieben eingeschlossenen Studien (n=1838), in denen Follow-Up-Untersuchungen (3-12 Monate) durchgeführt wurden, zeigten sich keinerlei Langzeit-Unterschiede (Cuijpers, van Straten, et al. 2009).

In der Zusammenschau dieser Quellen lässt sich eine große Widersprüchlichkeit der Ergebnisse für chronisch Depressive bei der Empfehlung zur Kombinationstherapie erkennen. Dennoch befürworten die Leitlinienempfehlungen eine zusätzliche Antidepressiva-Therapie. Inwieweit sich diese Empfehlung einer

Kombinationsbehandlung für chronisch Depressive in der Studienpopulation abbilden, soll anhand der oben formulierten These geprüft werden.

3.7.3 Hypothesen zum Behandlungsverlauf

Die folgenden Hypothesen dienen der Überprüfung des Behandlungsverlaufes. Dazu werden vier Hypothesen aufgestellt, deren Herleitung im Folgenden dargestellt werden soll.

These 2.1:

Die zusätzliche Einnahme von Antidepressiva führt zu einer deutlicheren Reduktion der depressiven Symptomatik gegenüber alleiniger Psychotherapie.

Wie bereits beschrieben existiert eine gewisse Evidenz für die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Monotherapie mit Antidepressiva. Zu diesem Aspekt wurden bereits im Eingangskapitel „Allgemeines“ (vgl. 3.4.1) einige Studien angeführt. Allerdings existieren verhältnismäßig wenige Studien, die eine alleinige Psychotherapie mit der Kombinationstherapie von Antidepressiva und Psychotherapie vergleichen. Mit der oben formulierten These 2.1. soll dieser Zusammenhang an der Studienpopulation geprüft werden.

Einleitend sei die Metaanalyse¹¹ von de Maat et al. genannt (n=313), in denen als Psychotherapieform ausschließlich SPSP (short psychodynamic support psychotherapy) durchgeführt wurde. Ein signifikanter Unterschied existierte in der Beurteilung der Patienten zugunsten der Kombinationsbehandlung. Ebenfalls zeigte sich in diesem Studienarm eine geringere Drop-Out-Rate (de Maat et al. 2008).

¹¹ Die Metaanalyse umfasst 3 Studien. Die PatientInnen wiesen einen HRSD im Bereich von 14 bis 24 auf, entsprechend einer leichten bis mittelschweren Depression. 171 erhielten eine Kombinationsbehandlung, der Rest eine Monotherapie. Alle Outcome-Ergebnisse wiesen eine Wirksamkeit nach, wobei sich zeigte, dass auch die Monotherapien ähnlich wirksam waren. Als Einschränkungen der verwendeten Studien müssen eine fehlende Randomisierung als auch die eingeschränkte Patientenpopulation mit leichter bis mittelschwerer Depression genannt werden.

Auch Cuijpers et. al. konnten in ihrer bereits oben genannten Metaanalyse von 2009 (18 randomisierten Studien, n=1838, Psychotherapie alleine vs. Kombinationstherapie) eine Überlegenheit der Kombinationstherapie nachweisen. Es handelte sich jedoch um eine Effektstärke, die sich nur gering über der Signifikanzgrenze zeigte. Die durchschnittliche Effektstärke im post-Test gemessen am BDI mit $\delta=0,28$ (95% CI:0,12-0,43) fiel geringer aus als am HRSD $\delta=0,35$ (95% CI 0,18-0,45). Die klinische Relevanz der Ergebnisse wurde von den Autoren angezweifelt¹² (Cuijpers, van Straten, et al. 2009). Eindeutigere Ergebnisse zur Überlegenheit der Kombinationstherapie über die einfache psychotherapeutische Behandlung erbrachte eine spätere Metaanalyse ebenfalls von Cuijpers et al.¹³ (Cuijpers et al. 2010).

Die Zusammenschau der Studien weist auf die Überlegenheit der Kombinationstherapie hin. Mittels der Hypothese 2.1 sollen die Daten hierauf geprüft werden. Die nachfolgende These 2.2 spezifiziert dies noch einmal für schwer Depressive.

These 2.2:

Dieser Effekt ist bei schweren Depressionen stärker ausgeprägt.

Inwiefern sich in der Überlegenheit der Kombinationstherapie eine Korrelation zum Schweregrad der Depression abzeichnet, wird anhand dieser These geprüft. Die Annahme, dass die Kombinationsbehandlung vor allen Dingen bei schwerer Depressiven indiziert ist, stützt sich auf mehrere Studien.

So liefert beispielsweise die Metaanalyse (n=595) von Thase et al. deutliche Hinweise auf eine Empfehlung der zusätzlichen Psychopharmakotherapie bei schweren und

¹² In der Subgruppenanalyse ließ sich für die Studien, in denen CBT praktiziert wurde, ein verhältnismäßig kleiner Benefit bei der gleichzeitigen Gabe von Antidepressiva herausstellen. Außerdem wurde ein Trend analysiert, der darauf hindeutete, dass sich kleinere Effektgrößen bei der Vergabe von trizyklischen AD oder SSRI im Gegensatz zu anderen Substanzen oder Mehrfachmedikation abzeichneten.

¹³ So konnte bei großer Stichprobe (16 Studien mit chronisch depressiven und dysthymen PatientInnen, n=2116) psychotherapeutischen Interventionen alleine eine niedrige Effektstärke ($\delta=0,23$, 95% CI 0,06 - 0,41; 8 Studien) nachgewiesen werden. Hingegen wies die Kombinationstherapie eine mittlere Effektstärke auf ($\delta=0,45$, 95% CI 0,2 - 0,7, NNT=4; 4 Studien).

rekurrierenden Depressionen. Die Überlegenheit der Kombinationsbehandlung in Wirksamkeit stieg mit dem Schweregrad der Depression (Thase et al. 1997).

In der folgenden Ausführung wird argumentativ auch auf Antidepressiva-Wirksamkeitsstudien zurückgegriffen, in denen für gewöhnlich Antidepressiva und Placebos verglichen werden. Auch hieraus ergibt sich die Annahme, dass die Kombinationstherapie überlegen ist. Denn die Indikation für ein Antidepressivum kann auch unabhängig von der psychotherapeutischen Behandlung gesehen werden. So ergibt sich lediglich die Frage, ob ein Antidepressivum bei schwerer Depression gegeben wird. Auch hieraus lässt sich die These 2.2 ableiten.

Die neuere und häufig zitierte Metaanalyse von Fournier et al. liefert bei einer repräsentativen Stichprobe von 718 Patienten den Nachweis, dass sich bei HRSD-Werten unter 23 die Effekte zwischen Placebo und Antidepressivum nicht maßgeblich unterscheiden (Fournier et al. 2010). Diese Studie unterstützt die von der NICE (National Institute for Clinical Excellence Great Britain) herausgegebene Empfehlung, erst ab einem Wert von 25 HRSD mit einer medikamentösen Therapie zu beginnen¹⁴ (NICE 2009).

Doch auch schon frühere Untersuchungen wie die von Sotsky et al. aus dem Jahre 1991 zeigen den Zusammenhang von Effektstärke und Schweregrad der Depression auf. Die Forschungsgruppe konnte herausarbeiten, dass schwer depressive PatientInnen besser auf eine Imipramin-Behandlung und auf interpersonelle Psychotherapie ansprechen als leicht Depressive. Ebenfalls wurde der Beeinträchtigungsgrad der Patienten als Einflussfaktor genannt (Sotsky et al. 1991).

Auch in einer frühen Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Moclobemid zeigte sich ein deutlicher Benefit für unipolare und endogene Depressionen mit starker Ausprägung. Weniger profitierten PatientInnen mit neurotischen oder reaktiven Depressionen (Angst, Scheidegger, and Stabl 1993).

¹⁴ Als weiterer Hinweis auf diesen Sachverhalt können Ergebnisse aus der STAR*D-Studie herangezogen werden, bei der es sich um eine Antidepressiva-Wirksamkeitsstudie handelte. Bei 35% der inkludierten 3671 PatientInnen handelte es sich um milde Depressionen. Bei dieser Patientengruppe, die sich nur durch den Schweregrad der Depression von den übrigen PatientInnen unterschied, wurden geringere Responderaten auf Antidepressiva beobachtet (Rush et al. 2006).

Weiterhin konnte in einer Untersuchung von Hollon et al. mit 107 PatientInnen der initiale Schweregrad der Depression nachweislich mit dem positiven Ansprechen auf das Antidepressivum in Zusammenhang gebracht werden (Hollon et al. 1992), wodurch sich frühere Ergebnisse bestätigen ließen (Hollon, Shelton, and Loosen 1991).

Es könnte sich jedoch bei dem Zusammenhang zwischen Schweregrad und dem Ansprechen auf Antidepressiva auch um ein Artefakt des Studiendesigns handeln und nicht um einen klinisch evidenten Zusammenhang. Diese Vermutung legen Kirsch et al. in ihrer Metaanalyse (n=5133 aus 35 klinischen Studien) zu vier neuartigen antidepressiven Wirkstoffen nahe. Auch unpublizierte Studien flossen in die Untersuchung ein. So konnte nachgewiesen werden, dass der Benefit bei Patienten mit einer HRSD > 23 eher auf ein vermindertes Ansprechen auf die Placebos denn auf ein besseres Ansprechen auf das Antidepressivum zurückzuführen ist (Kirsch et al. 2008). Die Studie wurde kontrovers diskutiert (Penn and Tracy 2012). Dies könnte mit der Entblindung im Placeboarm der Pharmastudien zusammenhängen, da selten aktive Placebos eingesetzt werden, die vor allen Antidepressiva-typische Nebenwirkungen hervorrufen (Moncrieff and Kirsch 2005). Von Moncrieff et al. wurde in einer Cochrane-Metanaalyse dieser Aspekt systematisch untersucht. Es zeigte sich, dass sich der Effekt der untersuchten Antidepressiva in zwei Studien, in denen zum Vergleich aktive Placebos verwendet wurden, deutlich geringer ausfällt (Moncrieff, Wessely, and Hardy 2004).

Dennoch erbringt die Studienlage zusammenfassend eine Indikation für die Kombinationsbehandlung bei schwerer Depression. Mittels der These 2.2 soll das LAC-Kollektiv hierauf geprüft werden.

These 2.3:

Im Verlauf der Therapie kann die antidepressive Medikation reduziert werden.

Die oben formulierte These stützt sich auf die Annahme, dass die antidepressive Medikation zwar einen protektiven Effekt in der Erhalttherapie hat, doch psychotherapeutische Verfahren sich in der Erhaltphase als wirksamer erweisen, sodass unter psychotherapeutischer Behandlung Antidepressiva im Verlauf abgesetzt werden

können. Dazu soll vor allen Dingen eine Studie des NIMH (National Institute of Mental Health) angeführt werden. In der Erhalttherapie zeigten sich sowohl die Psychotherapie als auch supportive Gespräche begleitet von Placebomedikation (75% ohne Rezidiv) wirksamer als die Pharmakotherapie (50% ohne Rezidiv) (Sotsky et al. 1991; Böker 2016).

Auch Blackburn et al. haben nachgewiesen, dass sich nach einer Akut-Behandlung von 16 Wochen bei 75 behandelten Patienten eine zweijährige Erhalttherapie mittels CBT als überlegen erwies (Blackburn and Moore 1997).

Aufgrund eindrucklicher Ergebnisse zur psychotherapeutischen Nachbehandlung mittels CBT sei die Studie von Fava et al. aus dem Jahr 2004 erwähnt. Aufgrund der kleinen Fallzahl ist sie jedoch nur wenig evident¹⁵(Fava et al. 2004).

An dieser Stelle sei außerdem auf eine Metaanalyse von Imel et al. verwiesen, in der die Behandlungsoptionen im Rahmen der Erhalttherapie untersucht wurden. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Psychotherapie über die Medikation in den Follow-Up Untersuchungen. Umso später die Follow-Up-Untersuchungen desto deutlicher wurde dieser Unterschied. Die 28 eingeflossenen Studien wiesen jedoch einen geringen Anteil chronischer und schwer depressiver Patienten auf (Imel et al. 2008).

Diese Quellen unterstützen die These, dass sich Medikamente im Verlaufe der Behandlung absetzen lassen können, da besonders der psychotherapeutischen Behandlung Wirkung beigemessen werden kann. Die Formulierung der These 2.3 geht auf diese relativ eindeutige Studienlage zurück.

These 2.4:

PatientInnen im KVT-Arm wechseln häufiger Präparat und Dosis.

Die Herleitung der Hypothese 2.4 stützt sich auf klinische Beobachtungen. Studien zum Medikationsverhalten in unterschiedlichen Therapieformen sind in der aktuellen Literatur

¹⁵ Den Autoren gelang der Nachweis, dass die CBT in der Erhalttherapie eine wesentlich höhere protektive Wirkung betreffend Depressionsrückfälle hat als die Psychopharmakotherapie mit Trizyklika. Zwar ist die untersuchte Stichprobe mit 40 PatientInnen relativ klein, doch imponiert die deutliche Überlegenheit der psychotherapeutischen Anschlussbehandlung im Anschluss an das Absetzen der Antidepressiva. Die weitergeführte Einnahme von Antidepressiva und die damit einhergehenden Klinikbesuche zeigten sich weniger wirksam.

nicht zu finden. Die Therapieformen kognitive Verhaltenstherapie und Psychoanalyse unterscheiden sich hinsichtlich des Umgangs mit Symptomen. Die Verhaltenstherapie hat konzeptionell die schnellere Symptomlinderung als die Psychoanalyse zum Ziel, was auch in den Hauptthesen der LAC-Studie formuliert wurde. So ist anzunehmen, dass auch PatientInnen der Verhaltenstherapie diese Symptomfokussierung übernehmen und eine zügigere Symptomlinderung anstreben. Dementsprechend könnte auch der Umgang mit Psychopharmaka von dieser Einstellung geprägt sei und ist von besonderem Interesse. Um die vorliegenden Daten hierauf zu prüfen, wird davon ausgegangen, dass verhaltenstherapeutische PatientInnen schneller ihren PsychiaterIn aufsuchen und Wirkstoff oder Dosis verändern.

Außerdem lassen sich in einer Studie von Cuijpers et. al. Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeiten finden - je nachdem welches Therapieverfahren in der Kombinationsbehandlung angewandt wurde. So zeigen sich nach den Autoren in Kombinationsbehandlungen mit Verhaltenstherapie weniger hohe Effekte als in den anderen Kombinationsverfahren (Cuijpers, van Straten, et al. 2009). Dieser Befund könnte auch mit der Tatsache zusammenhängen, dass PatientInnen in der Verhaltenstherapie sich hinsichtlich des Medikationsverhaltens unterscheiden.

Anhand der These 2.4 soll der Datensatz darauf geprüft werden.

3.7.4 Hypothesen zur Therapieform

These 3.1:

PatientInnen in verhaltenstherapeutischer Behandlung nehmen häufiger Medikamente ein als PatientInnen in psychoanalytischer Behandlung.

Diese Hypothese stützt sich auf dieselbe Annahme, dass VT-PatientInnen einen stärkeren Fokus auf die Symptome ihrer Depression entwickeln. Da vor allen Dingen die Reduktion von Symptomen in der Psychotherapie im Zentrum steht, könnten verhaltenstherapeutische PatientInnen auch vermehrt auf psychopharmakologische Therapiemöglichkeiten zurückgreifen.

Wie in These 2.4 hergeleitet, könnte sich daher auch eine stärkere, psychiatrische Anbindung ergeben. Aus diesen Überlegungen resultiert die These 3.1.

These 3.2:

Dieser Unterschied ist im Präferenz-Arm deutlicher ausgeprägt.

Anschließend an diese Überlegungen ist davon auszugehen, dass sich dies im Präferenz-Arm der Studie noch deutlicher zeigt. Patienten, die bewusst eine verhaltenstherapeutische Psychotherapie wählen, könnten bereits vor Studienbeginn ein anderes Medikationsverhalten aufweisen. Diese Vermutung soll anhand der These 3.2 geprüft werden.

3.7.5 Hypothese zum Geschlecht

These 4.1:

Frauen nehmen häufiger Antidepressiva ein als Männer.

Die unterschiedliche Verschreibungs- als auch Einnahme-Praxis von Antidepressiva wurde bereits in mehreren Studien dargestellt.

Ein Artikel des Deutschen Ärzteblattes beruft sich auf den Barmer Arzneimittelreport aus dem Jahr 2012, aus dem eine deutliche Geschlechterdifferenz hervorgeht. Demnach werden Frauen häufiger Antidepressiva verschrieben als Männern¹⁶ (Ärzteblatt 2013).

Auch die Auswertung des EU-World Mental Health Surveys mit 34 204 Befragten von 2015 erbrachte ähnliche Ergebnisse. Frauen gaben im Vergleich zu Männern zum Zeitpunkt der Befragung eine häufigere Einnahme von psychotropen Substanzen in den letzten 12 Monaten an¹⁷ (Boyd et al. 2015).

Auch frühere Studien kamen zu ähnlichen Erkenntnissen (Cafferata and Meyers 1990; Simoni-Wastila 1998).

¹⁶ Als Grund für die gehäufte Verschreibung von Psychopharmaka bei Frauen wird in einer Studie von 1992 das Geschlecht des Arztes angeführt. So erhalten demnach Patientinnen von Ärztinnen häufiger psychotrope Substanzen als von Ärzten. Diese interessante Feststellung kann jedoch in die oben genannte Hypothese nicht einfließen (Morabia, Fabre, and Dunand 1992).

¹⁷ Overall-OR=2,04; 95% CI:1,81-2,31.

In einer Studie von Kornstein et al. berichteten Frauen mit chronischen Depressionen häufiger von Therapieversuchen mittels Psychopharmaka als Männer (Kornstein et al. 2000).

Bei der Diskussion muss außerdem bedacht werden, dass es sich auch um genderspezifische Differenzen in der Adhärenz handeln könnte. Als Adhärenz wird das Befolgen der Medikamenten-Verordnungen bezeichnet. So wurde in einer 4-Jahres Kohortenstudie aus dem Jahre 2015 aus Israel festgestellt, dass die Adhärenz zur Einnahme von Antidepressiva zwar bei Männern zwischen 20 und 40 Jahren höher als bei Frauen ist. Dieses Verhältnis ist jedoch bei älteren Depressiven gegenläufig, sodass Frauen zwischen 50 und 70 Jahren eine höhere Adhärenz aufweisen und dementsprechend häufiger psychotrope Medikamente einnehmen (Krivoy et al. 2015).

In einer Studie aus dem asiatischen Raum hingegen konnten keine Genderdifferenzen ausgemacht werden (Park et al. 2015).

In einigen Studien zeigt sich ein niedrigeres Outcome hinsichtlich Symptomreduktion unter Antidepressiva für weibliche Patienten (Thase et al. 1997; Mazure et al. 2000). Auch dies könnte dazu führen, dass Frauen häufiger, jedoch frustrane Therapieversuche mit Antidepressiva unternehmen.

In den aktuellen Leitlinien der DGPPN werden die Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf Symptomatik, Ansprechen auf die Therapie, einen kriteriumsbezogenen Geschlechtsbias etc. diskutiert. Es finden sich hier jedoch keine Hinweise auf Geschlechtsdifferenzen im Medikationsverhalten oder in der Verschreibungspraxis.

Aus diesen Literaturhinweisen resultiert die Formulierung der These 4.1. Der Datensatz der LAC-Studie soll hiermit auf Geschlechtsdifferenzen in der Einnahme von Antidepressiva geprüft werden.

4. Ergebnisse

Im Anschluss an die Homogenitätsprüfung zum Ausschluss konfundierender Faktoren folgt eine Darstellung der psychopharmakologischen Medikation zu beiden Messzeitpunkten. Die im vorherigen Kapitel vorgestellte Stichprobe wird im Folgenden auf die hergeleiteten Thesen mittels inferenzstatistischer Hypothesenprüfung geprüft. Dabei steht zu Beginn der Schweregrad und die Verlaufsform der Depression im Fokus. Es folgen die Hypothesentestungen zum Behandlungsverlauf mit der postulierten Reduktion der antidepressiven Medikation. Die Thesen der dritten Gruppe basieren auf einer Gegenüberstellung der beiden Therapieverfahren im Hinblick auf Einnahme und Medikationsverfahren. Abschließend wird der Einfluss des Geschlechts auf die Einnahme von Antidepressiva geprüft.

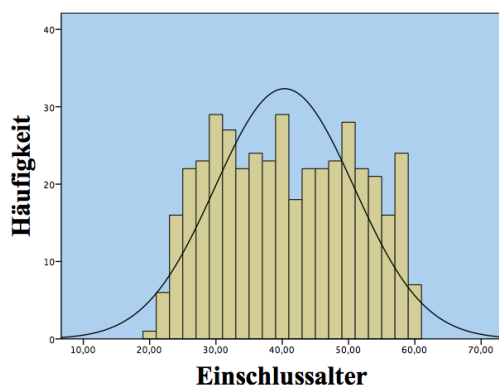
4.1 Inferenzstatistische Hypothesenprüfung

Das in der Hypothesenprüfung verwendete Signifikanzniveau lag bei 5%. Die Nullhypothese wurde also mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < .05$ verworfen. Bei einzelnen Hypothesenprüfungen wurde zusätzlich die Effektgröße (Cohens δ) berechnet.

4.2 Homogenitätsprüfung

Als erste Variable in der Homogenitätstestung wurde das Einschlussalter bei Studienbeginn geprüft. Eine Normalverteilung der Stichprobe ist gegeben und kann der Abbildung 4 entnommen werden.

Abbildung 4 Histogramm Alter



In der Berechnung nach ANOVA gab es hinsichtlich des Alters (abhängige Variable) und der antidepressiven Medikation (Faktor) signifikante Unterschiede mit jedoch geringer Effektgröße ($t = -2,64$, $df = 342$, $p = .009$, $\delta = .288$). Im Durchschnitt waren die Patienten in der Gruppe ohne Medikation etwa 39 Jahre alt, während die Vergleichsgruppe mit Antidepressiva ein Durchschnittsalter von ungefähr 42 Jahren aufwies.

Tabelle 8 Homogenitätsprüfung der Stichprobe

Variable	Häufigkeit (%)		p	δ
	AD	Keine AD		
Alter (im Mittel)	41,96 Jahre	38,95 Jahre	.009*	.288
Geschlecht	n = 148	n = 199	.350 ns	
männlich	42 (28,4)	67 (33,7)		
weiblich	106 (71,6)	132 (66,3)		
Partnersituation	n = 131	n = 185	.002*	.3424
Single	77 (58,8)	76 (41,1)		
verpartnert	54 (41,2)	109 (58,9)		
Schulabschluss	n = 131	n = 180	.077 ns	.2557
Haupt-/Volksschule	15 (11,5)	10 (5,6)		
Mittlere Reife	35 (26,7)	40 (22,2)		
(Fach-) Abitur	81 (61,8)	130 (72,2)		
Arbeitsunfähigkeit im letzten Jahr	10,00 Wochen	9,79 Wochen	.899 ns	
Bisherige Fachpsychotherapie ambulant	n = 128	n = 180	.726 ns	
keine	38 (29,7)	49 (27,2)		
bis 5 Stunden	9 (7,0)	20 (11,1)		
5 bis 25 Stunden	21 (16,4)	34 (18,9)		
26 bis 160 Stunden	31 (24,2)	42 (23,3)		
161 bis 300 Stunden	17 (13,3)	24 (13,3)		
>300 Stunden	12 (9,4)	11 (6,1)		
Persönlichkeitsstörung (ICD F60.4 – F60.9)	n = 142	n = 193	.035*	.2199
vorliegend	24 (16,9)	52 (26,9)		
Keine	118 (83,1)	141 (73,1)		

* $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz (p), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)

Als konfundierender Faktor konnte das Geschlecht ausgeschlossen werden (Fisher Sig. $p = .350$). Hingegen unterscheidet sich der Partnerschaftsstatus der Vergleichsgruppen signifikant. Als *verpartnert* wurden PatientInnen in festen Partnerschaften in der Ehe sowie nicht ehelich gezählt. Alle Alleinlebenden oder PatientInnen in wechselnden Partnerschaften wurden der Gruppe „Single“ zugeführt. Die Anzahl der Singles in der Medikationsgruppe belief sich auf 58,8%, während in der Vergleichsgruppe ohne Antidepressiva PatientInnen in einer Partnerschaft mit 58,9% auftraten. Im exakten Chi-Quadrat-Test betrug der Korrelationskoeffizient $p = .002$ nach Pearson. Der Effekt des Partnerschaftsstatus auf die Einnahme von Antidepressiva lässt sich als mittelgradig bezeichnen ($\delta = .3424$).

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich in der Frage, ob nach ICD-10 eine Persönlichkeitsstörung diagnostiziert wurde. Eine entsprechende F6x-Diagnose trat mit 16,9% in der Antidepressiva-Gruppe im Vergleich zu 26,9% in der Gruppe ohne Medikamente seltener auf. Emotional-instabile Persönlichkeitsstörungen wurden jedoch im Vorhinein ausgeschlossen. Es wurde eine Signifikanz nachgewiesen ($p = .035$). Der Effekt ist jedoch insgesamt als gering einzuschätzen ($\delta = .2199$).

Zwar wurde in der Testung zum Schulabschluss kein Signifikanzniveau erreicht ($p = .077$), doch weist die Effektstärke auf einen Unterschied der beiden Gruppen hin ($\delta = .2557$). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass zur Durchführung der Chi-Quadrat-Tests einzelne Zellen gestrichen wurden, da sie nicht die notwendige Anzahl von 5 Einheiten erreichten. So wurden ein Patient, der sich noch in der Schule befand, drei PatientInnen ohne Schulabschluss und zwei Patientinnen mit sonstigem Schulabschluss nicht berücksichtigt.

Die Arbeitsunfähigkeit im letzten Jahr konfundierte nicht ($t = -.127$, $df = 304$, $p = .899$).

4.3 Deskriptive Statistik der psychopharmakologischen Medikation

Im Folgenden soll eine kurze Abbildung der Einzelergebnisse hinsichtlich der psychopharmakologischen Medikation der Studienteilnehmer gegeben werden. In der nachfolgenden Tabelle 9 und Abbildung 5 sind die unterschiedlichen Kombinationstherapien einsehbar. Es zeigte sich, dass zum Zeitpunkt T0 37,7% der

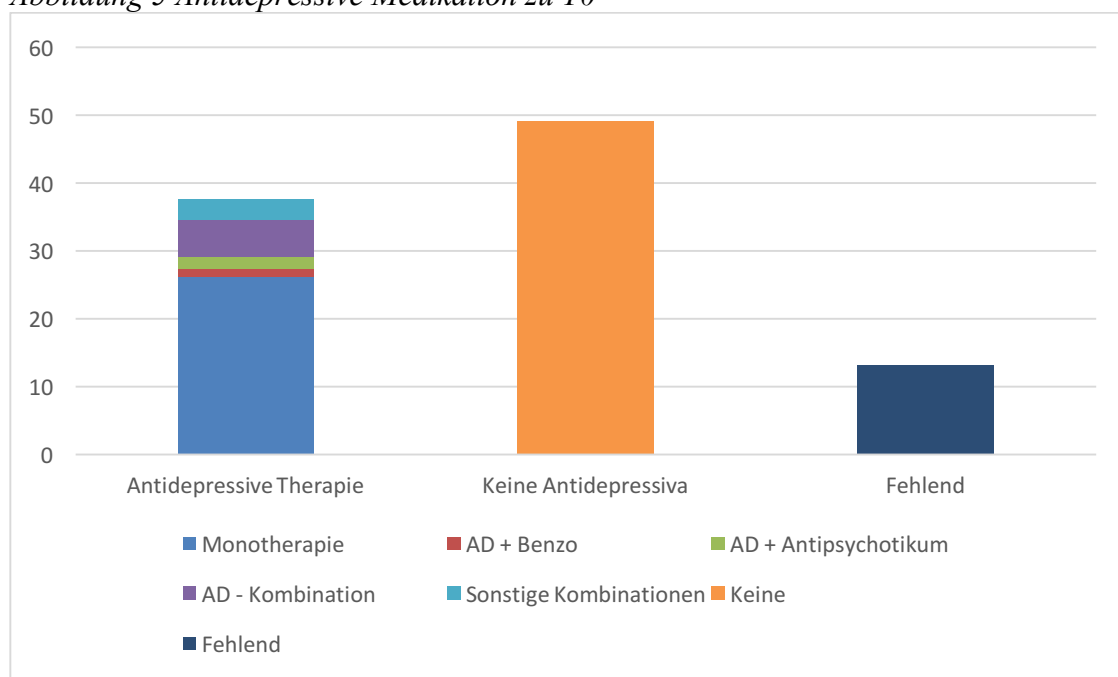
TeilnehmerInnen eine antidepressive Therapie erhielten. Der überwiegende Teil davon (26,2%) wies eine Monotherapie auf.

Tabelle 9 Antidepressive Medikation zu T0

	Häufigkeit (%)
Gesamt	n = 401
Antidepressive Therapie	151 (37,7)
AD* (Monotherapie)	105 (26,2)
AD + Benzodiazepin	5 (1,2)
AD + Antipsychotikum	7 (1,7)
AD – Kombination (>1 AD)	22 (5,5)
Sonstige Kombinationen	12 (3,0)
Keine Antidepressiva	197 (49,1)
Fehlend	53 (13,2)

*AD = Antidepressivum

Abbildung 5 Antidepressive Medikation zu T0



Die Differenzierung der psychopharmakologischen Medikation nach Wirkstoffgruppe wurde in der nachfolgenden Tabelle 10 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass es sich

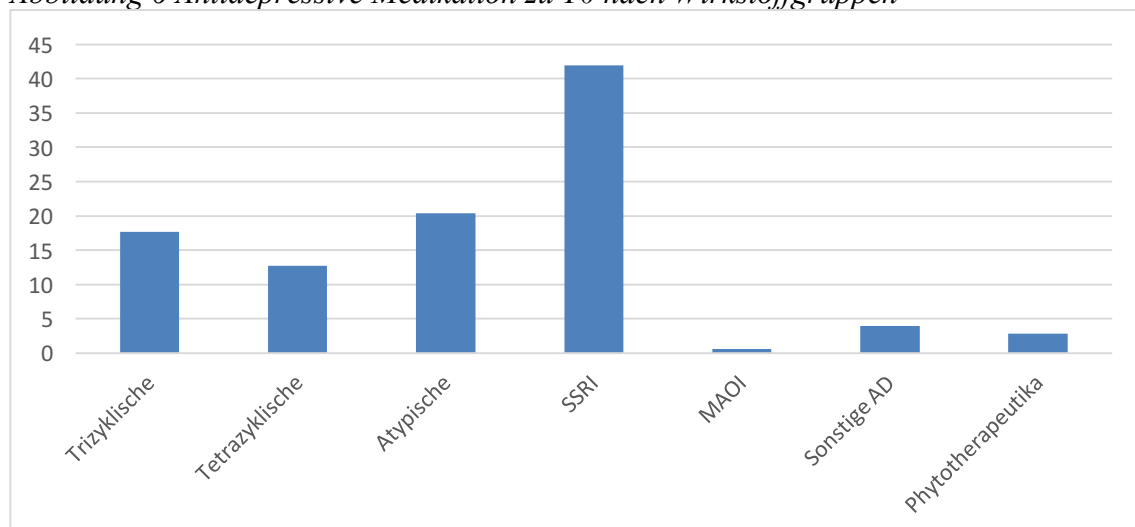
bei den Zählungen um Präparate und nicht wie bei den vorherigen Ergebnissen um PatientInnen handelt, sodass auch die Gesamtzahlen abweichen. Dabei lässt sich ein deutlicher Überhang von SSRI- Präparaten (42 %) im Vergleich zu den anderen Antidepressiva beobachten.

Tabelle 10 Psychopharmakologische Medikation zu T0 nach Wirkstoffgruppen

	Häufigkeit (%)
Antidepressive Wirkstoffe n = 181	
Trizyklische	32 (17,7)
Tetrazyklische	23 (12,7)
Atypische	37 (20,4)
SSRI	76 (42,0)
MAOI	1 (0,6)
Sonstige AD	7 (3,9)
Phytotherapeutika	5 (2,8)
Andere Psychopharmaka n = 29	
Benzodiazepine	11 (37,9)
Antipsychotika	18 (62,1)

AD= Antidepressivum, SSRI= Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, MAOI= Monoaminoxidase-Inhibitoren

Abbildung 6 Antidepressive Medikation zu T0 nach Wirkstoffgruppen



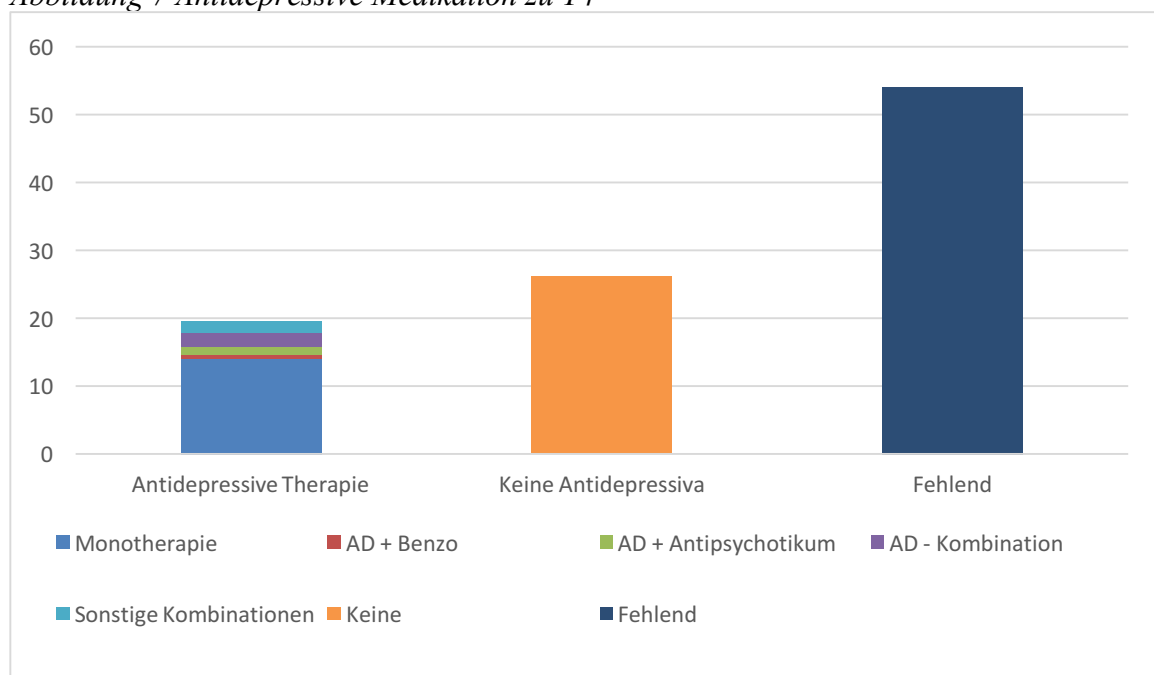
Analog zu den T0-Ergebnissen werden im Folgenden diejenigen zu T4 dargestellt. Wie bereits oben erwähnt zeichnet sich zum Messzeitpunkt T4 ein hohes Maß an fehlenden Daten ab (54,1 %). Dennoch lässt sich ablesen, dass 19,7 % der PatientInnen eine antidepressive Therapie erhalten, ein Großteil hiervon eine Monotherapie (14,0 %). 26,2 % der Patienten weisen zum Messzeitpunkt T4 keine antidepressive Medikation auf.

Tabelle 11 Psychopharmakologische Medikation zu T4

	Häufigkeit (%)
Gesamt	n = 401
Antidepressive Therapie	79 (19,7)
AD* (Monotherapie)	56 (14,0)
AD + Benzodiazepin	3 (0,7)
AD + Antipsychotikum	4 (1,0)
AD – Kombination (>1 AD)	9 (2,2)
Sonstige Kombinationen	7 (1,7)
Keine Antidepressiva	105 (26,2)
Fehlend	217 (54,1)

*AD= Antidepressiva

Abbildung 7 Antidepressive Medikation zu T4



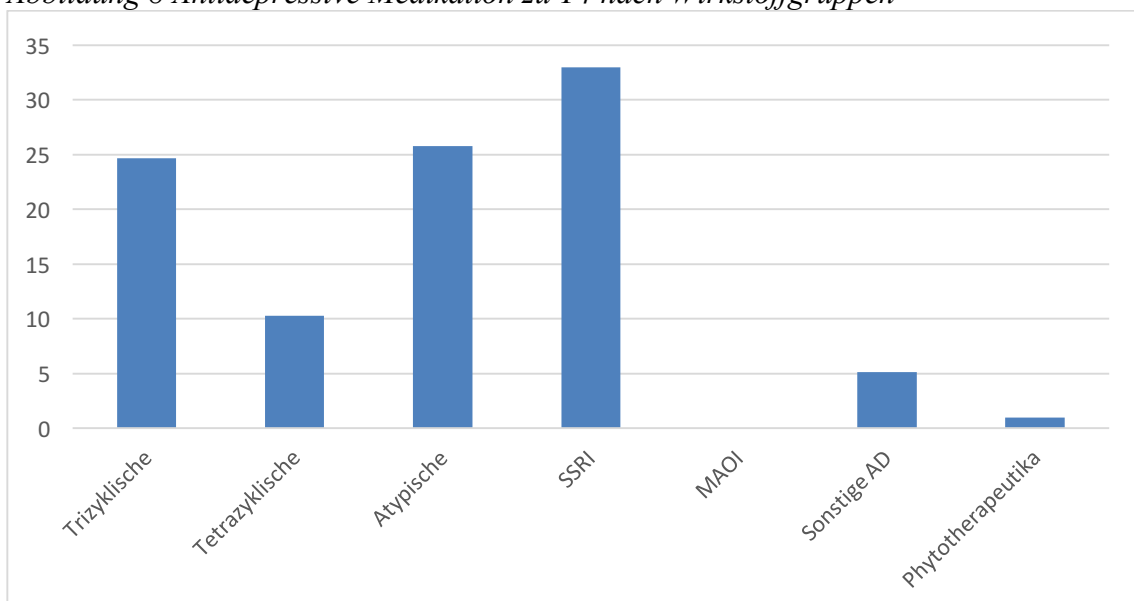
Es erfolgte eine weitere Differenzierung nach Wirkstoffklassen, wobei hier wieder darauf hinzuweisen ist, dass es sich um die Anzahl der Präparate in den Wirkstoffklassen handelt und nicht um PatientInnen. Daraus resultierend ergeben sich abweichende Spaltensummen. 97 StudienteilnehmerInnen weisen zu T4 eine antidepressive Therapie auf. Es imponiert hierbei ein hoher Anteil an SSRI-Einnahmen (33,0 %).

Tabelle 12 Psychopharmakologische Medikation zu T4 nach Wirkstoffgruppen

	Häufigkeit (%)
Antidepressive Wirkstoffe	n = 97
Trizyklische	24 (24,7)
Tetrazyklische	10 (10,3)
Atypische	25 (25,8)
SSRI*	32 (33,0)
MAOI	0 (0)
Sonstige AD	5 (5,15)
Phytotherapeutika	1 (1,0)
Andere Psychopharmaka	n = 17
Benzodiazepine	9 (52,9)
Antipsychotika	8 (47,1)

*AD= Antidepressivum, SSRI= Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, MAOI= Monoaminoxidase-Inhibitoren

Abbildung 8 Antidepressive Medikation zu T4 nach Wirkstoffgruppen



4.4 Überprüfung der Hypothesen

4.4.1 Hypothesen zu Schweregrad und Chronizität der Depression

These 1.1:

Die Verordnung von Antidepressiva ist abhängig vom Schweregrad der Depression.

Im Folgenden wird die oben genannte Hypothese mittels T-Test für Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben geprüft. Als Skalen des Depressionsgrades wird zum einen der BDI-II und zum anderen der QIDS-C durch den Diagnostiker zum Messzeitpunkt T0 verwandt. Die Normalverteilung der Scores wurde geprüft und für gegeben gewertet (Vgl. Histogramme in Abbildungen 9 und 10).

Abbildung 9 Histogramm BDI-II zu T0

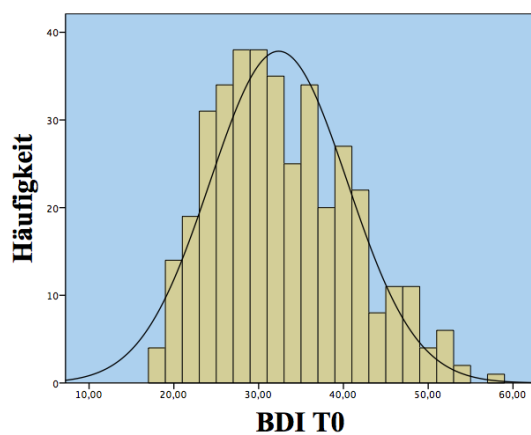
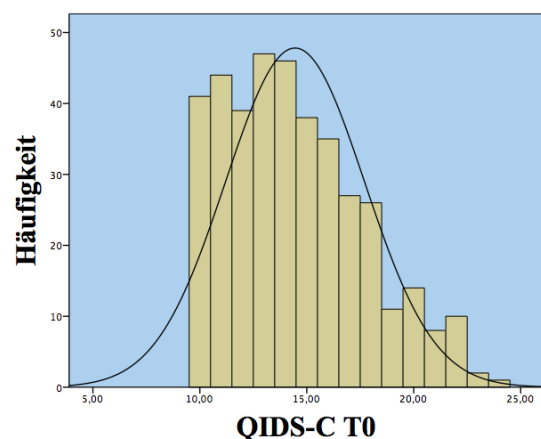


Abbildung 10 Histogramm QIDS-C zu T0



Im Vergleich der Mittelwerte ließen sich signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen hinsichtlich des BDIs zu T0 ($t = -1,998$, $df = 330$, $p = .047$) feststellen. Die Effektstärke Cohens δ war als klein zu bezeichnen ($\delta = 0,2688$). Der QIDS-C zu T0 wies im Mittelwertvergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf ($t = 1,718$, $df = 334$, $p = .087$, $\delta = 0$).

Tabelle 13 Test Hypothese 1.1

Variable	Häufigkeit (%)			t	df	p	δ
	N	Mittelwert	SD				
BDI-II	n = 332			-1,998	330	.047*	.2688
AD	141	33,23	8,13				
Keine AD	191	31,47	7,81				
Fehlend	69						
QIDS-C	n = 336			-1,718	334	.087 ns	0
AD	142	14,63	3,31				
Keine AD	194	14,03	3,06				
Fehlend	65						

* $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz (p), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)

These 1.2:

Die Einnahme von Antidepressiva ist abhängig von der Chronizität der Depression.

Es erfolgte eine Einteilung des Krankheitsverlaufes nach ICD-10-Diagnose in chronische (F33.X, F34) und bislang episodische Verläufe (F32.X). Dabei war im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und der Chronizität der Depression erkennbar ($p = .911$)

Tabelle 14 Test Hypothese 1.2

Variable	Häufigkeit (%)		p
	AD	Keine AD	
Krankheitsverlauf	n = 145	n = 195	.911 ns
episodisch	58 (39,7)	75 (38,7)	
chronisch	88 (60,3)	119 (61,3)	

* $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz nach Fisher (p), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)

4.4.2 Hypothesen zum Behandlungsverlauf

These 2.1:

Die zusätzliche Einnahme von Antidepressiva führt zu einer deutlicheren Reduktion der depressiven Symptomatik gegenüber alleiniger Psychotherapie.

Zur Betrachtung des Verlaufs wurden die Variablen *BDI-II DifferenzT4-T0* und *QIDS-C DifferenzT4-T0* gebildet. Dazu wurden die Gesamtscores der beiden Instrumente zu T4 und T0 voneinander subtrahiert. Anhand dieser beiden Variablen wurde die These 2.1 getestet. Eine Normalverteilung ist wie in den Histogrammen der Abbildung 11 und 12 ersichtlich gegeben.

Abbildung 11 Histogramm BDI-II Differenz T4-T0

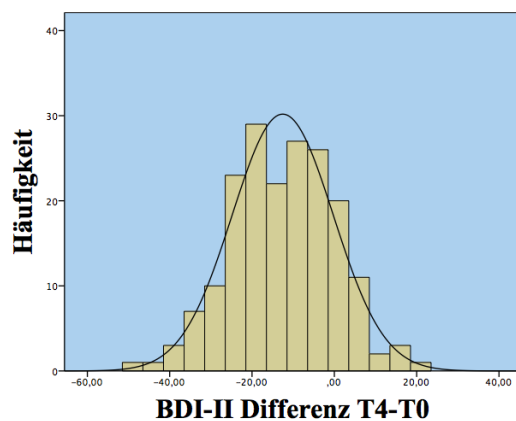
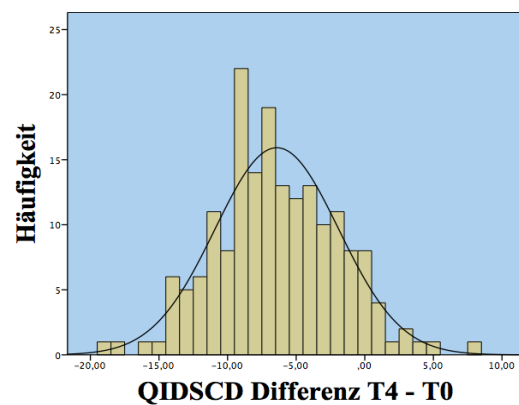


Abbildung 12 Histogramm QIDS-C Differenz T4-T0



Der Mittelwertvergleich mittels T-Test bei unabhängiger Stichprobe erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Score-Differenzen. Allerdings kann das Signifikanzniveau und die kleine Effektstärke in der BDI-Differenz als ein Hinweis auf einen etwaigen Zusammenhang gesehen werden ($t = -1,715$, $df = 168$, $p = .088$, $\delta = .2628$). Dieser besteht allerdings in entgegengesetzter Richtung der formulierten These. Die Gruppe ohne Antidepressiva zeigte im Mittel 3,23 Punkte weniger als die Gruppe mit Antidepressiva.

Der in der These postulierte Zusammenhang konnte an der QIDS-C-Differenz nicht nachgewiesen werden ($t = -.510$, $df = 165$, $p = .610$, $\delta = 0$).

Tabelle 15 Test Hypothese 2.1

Variable	Häufigkeit (%)				t	df	p	δ
	N	Mittel wert	SD					
BDI-II Differenz T4-T0	n = 170				-1,715	168	.088 ns	.2628
AD	69	-10,49	12,25					
Keine AD	101	-13,72	11,93					
QIDS-C Differenz T4-T0	n = 167				-.510	165	.610 ns	0
AD	68	-6,16	4,56					
Keine AD	99	-6,53	4,50					

* $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz (p), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)

These 2.2:

Dieser Effekt ist bei schweren Depressionen stärker ausgeprägt.

Zur Testung der Hypothese wurde eine Selektion der Stichprobe durchgeführt. Hierzu wurden oben genannte Cut-Off-Werte zum Schweregrad des BDI-II verwendet und ausschließlich schwer depressive Fälle mit einem BDI > 28 gewählt. Aus den folgenden Histogrammen (Abbildung 13 und 14) ist die Normalverteilung der Stichprobe ersichtlich.

Abbildung 13 Histogramm
BDI-II Differenz bei BDI > 28

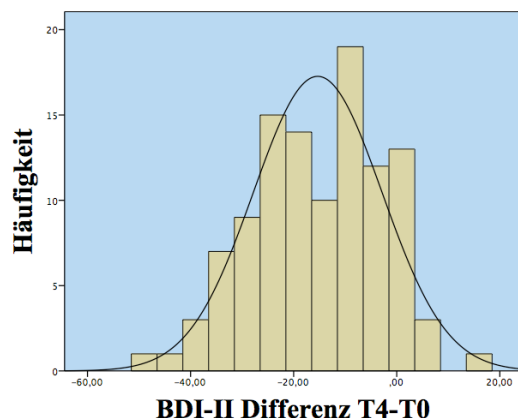
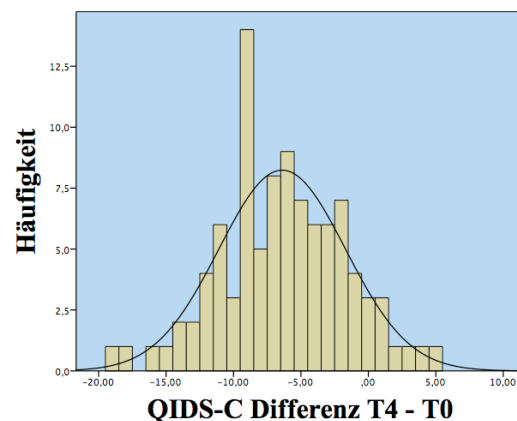


Abbildung 14 Histogramm
QIDS-C Differenz bei BDI > 28



Die T-Testung für unabhängige Mittelwerte zeigte keine klare Signifikanz für die Differenz des BDI-II, jedoch kann das Ergebnis als Hinweis für eine stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik in der Gruppe ohne Antidepressiva gewertet werden ($t = -1,861$, $df = 95$, $p = .066$, $\delta = .4167$). Der Mittelwertvergleich der QIDS-C Differenz erbrachte keine Signifikanz ($t = -.478$, $df = 86$, $p = .634$, $\delta = 0$).

Tabelle 16 Test Hypothese 2.2

Variable	Häufigkeit (%)			t	df	p	δ
	N	Mittelwert	SD				
BDI-II Differenz T4-T0	n = 97			-1,861	95	.066 ns	.4167
AD	45	-12,91	12,22				
Keine AD	52	-17,54	12,20				
QIDS-C Differenz T4-T0	n = 88			-.478	86	.634 ns	0
AD	42	-6,17	5,14				
Keine AD	46	-6,65	4,39				

* $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz (p), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)

These 2.3:

Im Verlauf der Therapie kann die antidepressive Medikation reduziert werden.

Der Verlauf der Antidepressiva-Einnahme wurde nach eigenen Kriterien (s. Kap 4.5.3) beurteilt und den Gruppierungen zugeteilt. Bei 177 PatientInnen lagen Daten zu beiden Messzeitpunkten vor. Bei 9,2% der PatientInnen ließ sich eine Reduktion der antidepressiven Medikation beobachten. Bei 7,5% der PatientInnen lag eine Erhöhung der Antidepressiva vor. Eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse liefert Tabelle 17.

Tabelle 17 Test Hypothese 2.3

		Häufigkeit (%)
Verlaufsgruppierung*		n = 401
Gültig		177 (44,1)
	gleich	17 (4,2)
	reduziert	37 (9,2)
	erhöht	30 (7,5)
	Wechsel	14 (3,5)
	Keine	79 (19,7)
Fehlend		224 (55,9)

* s. Kap 4.5.3

These 2.4:

PatientInnen im KVT-Arm wechseln häufiger Präparat und Dosis.

Zur Überprüfung dieser zweiteiligen Hypothese wurden oben beschriebenen Gruppierungen zur Veränderung der antidepressiven Medikation verwendet, wobei die Gruppe ohne Antidepressiva ausgeschlossen wurden. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Therapieart und den Gruppierungen ($p = .955$).

Tabelle 18 Test Hypothese 2.4

Variable	Häufigkeit (%)		<i>p</i>
	KVT	PAT	
Antidepressivaverlauf	n = 45	n = 53	.955 ns
	gleich	10 (18,9)	
	reduziert	19 (35,8)	
	erhöht	16 (30,2)	
	Wechsel	8 (15,1)	

* $p < .05$; Anmerkungen: asymp. Signifikanz nach Pearson (*p*), nicht signifikant (*ns*)

4.4.3 Hypothesen zur Therapieform

These 3.1:

PatientInnen in verhaltenstherapeutischer Behandlung nehmen häufiger Antidepressiva ein als PatientInnen in psychoanalytischer Behandlung.

Der in der These formulierte Zusammenhang wurde durch eine Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Tests geprüft. Eine signifikante Korrelation konnte nicht festgestellt werden ($p = .658$).

Tabelle 19 Test Hypothese 3.1

Variable	Häufigkeit (%)		<i>p</i>
	KVT	PAT	
Antidepressiva zu T0	n = 150	n = 197	.658 ns
AD	66 (44,0)	82 (41,6)	
Keine AD	84 (56,0)	115 (58,4)	

** $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz nach Fisher (*p*), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)*

These 3.2:

Dieser Unterschied ist im Präferenz-Arm deutlicher ausgeprägt.

Die Auswahl der zu prüfenden Stichprobe beschränkte sich auf die PatientInnen, die eine Therapie präferiert haben. Ein signifikanter Zusammenhang konnte mittels Chi-Quadrat-Test nicht festgestellt werden ($p = .466$).

Tabelle 20 Test Hypothese 3.2

Variable	Häufigkeit (%)		<i>p</i>
	KVT	PAT	
Antidepressiva zu T0	n = 86	n = 130	.466 ns
AD	36 (41,9)	48 (36,9)	
Keine AD	50 (58,1)	82 (63,1)	

** $p < .05$; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz nach Fisher (*p*), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)*

4.4.4 Hypothese zum Geschlecht

These 4.1:

Frauen nehmen häufiger Antidepressiva als Männer.

In der Berechnung der Kreuztabelle konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und dem Geschlecht festgestellt werden ($p = .350$). Es

ist zu beachten, dass der Anteil der Frauen in der Gesamtstichprobe wesentlich höher ist als der der Männer (68,3% zu 31,7%).

Tabelle 21 Test Hypothese 4.1

Variable	Häufigkeit (%)		<i>p</i>	δ
	Männer	Frauen		
Antidepressiva zu T0	n = 109	n = 238	.350 ns	.1075
AD	42 (38,5)	106 (44,5)		
Keine AD	67 (61,5)	132 (55,5)		

**p < .05; Anmerkungen: zweiseitige Signifikanz nach Fisher (p), Antidepressiva (AD), nicht signifikant (ns)*

5. Diskussion

Der Diskussionsteil dieser Dissertation teilt sich in vier Abschnitte. Im ersten Teil werden allgemeine Ergebnisse aus der Stichprobenbeschreibung, der Homogenitätstestung und der Verteilung der Medikamente diskutiert. Im zweiten Teil folgt die Diskussion der Einzelergebnisse bezogen auf die Thesen der Arbeit. Einer abschließenden Zusammenfassung schließen sich kritische Reflexion und Ausblick an.

5.1 Allgemeine Ergebnisse

Zu Beginn der Diskussion ist anzumerken, dass bereits die freiwillige Teilnahme an der LAC-Studie einen Auswahl-Effekt hat. So ist hinreichend bekannt, dass sich PatientInnen mit einer Präferenz für Psychotherapie nicht für die Teilnahme einer Antidepressiva-Studie melden (van Schaik et al. 2004). Analog dazu ist anzunehmen, dass sich die LAC-Studie als Psychotherapiewirksamkeitsstudie nicht aus PatientInnen speist, die eine Pharmakotherapie präferieren. Dies stellt eine grundlegende Einschränkung der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse dar. Auch das untersuchte Studienkollektiv bietet Hinweise auf einen Auswahleffekt. Besonders fällt der überdurchschnittlich hohe Bildungsgrad von 58,8% Teilnehmenden mit Abitur auf. Dies kann ebenfalls auf einen Selektionseffekt hinweisen, da die Bereitschaft zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien mit höherer Bildung größer ist. Schon in früheren Untersuchungen konnte die soziale Herkunft und der oft korrelierende Bildungsstand als Einflussfaktor zur Inanspruchnahme psychologischer Hilfe herausgearbeitet werden (Bruce, Takeuchi, and Leaf 1991). So konnte beispielsweise in der Langzeit-Psychotherapiestudie von Franz et al. unter den Teilnahmeverweigerern ein höherer Anteil von PatientInnen aus sozial schlechter gestellten Schichten festgestellt werden (Franz et al. 1992). Ebenfalls ist der Anteil an AbiturientInnen in psychoanalytischen Verfahren generell erhöht (Rüger and Leibing 1999).

Der überdurchschnittlich hohe Anteil an Frauen mit 68,8% innerhalb der LAC-Studie entspricht der häufigeren Inanspruchnahme von Psychotherapie bei Frauen im Allgemeinen und weist eher nicht auf einen Auswahleffekt hin¹⁸.

Das Durchschnittsalter von 40,32 Jahren (df 10,46) ist auffällig hoch - vor allem in Hinblick auf die hohe Inzidenz der depressiven Erkrankungen in der Altersgruppe der 18 bis 29 Jährigen (Laux 2011). Dies kann als deutlicher Hinweis auf die Chronifizierung bei den StudienteilnehmerInnen gesehen werden.

Auffällig ist außerdem der hohe Anteil an Teilnehmenden, die sich in einer festen Partnerschaft befinden (48%). In einer Gesundheitsbefragung des deutschen Gesundheitsministeriums konnte dagegen eine deutlich höhere 12-Monatsprävalenz für affektive Störungen unter Singles ausgemacht werden (Jacobi et al. 2014). Generell kann trotz der Annahme eines Auswahleffektes von einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse aus der Homogenitätstestung diskutiert werden, die der Hypothesentestung vorangestellt wurde. So waren bei Studienbeginn in den beiden Gruppen mit und ohne antidepressiver Therapie Unterschiede hinsichtlich sozioökonomischer und krankheitsbezogener Parameter zu verzeichnen. Die signifikanten Unterschiede bezogen sich auf die Variablen Alter, den Partnerschaftsstatus, den Schulabschluss und die Komorbidität einer Persönlichkeitsstörung.

Der signifikante Unterschied hinsichtlich des Alters zeigt eine Mittelwertdifferenz von etwa 3 Jahren ($t = -2,64$, $df = 342$, $p = .009$, $\delta = .288$). Nachweislich besteht also eine Korrelation zwischen dem Alter und der Einnahme von Antidepressiva insofern, dass Ältere häufiger Antidepressiva einnehmen. Die Effektgröße ist jedoch gering (s. Tabelle 3), sodass dem Einfluss des Alters trotz gegebener Signifikanz wenig praktische Bedeutsamkeit beigemessen werden sollte.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang stellte sich zwischen dem Partnerstatus und der Einnahmen von Antidepressiva dar ($p = .002$). Hier zeigte sich, dass PatientInnen in festen Partnerschaften seltener Antidepressiva einnehmen als PatientInnen ohne oder in

¹⁸ So nehmen Frauen generell häufiger das Gesundheitssystem wahr, was sich auch in häufigeren Kontakten zu NervenärztInnen und PsychotherapeutInnen zeigt (Abholz and Schmacke 2014; DGPPN et al. 2015).

wechselnden Partnerschaften. In der Antidepressiva-Gruppe fanden sich mit 58,8% deutlich mehr Singles als in der Gruppe ohne Antidepressiva (41,1%). Insgesamt ist nach der Effektgröße Cohens δ von einem mittleren Effekt des Partnerschaftsstatus auf die Einnahme von Antidepressiva auszugehen ($\delta = .3424$).

Diese Beobachtung deckt sich jedoch nicht mit den seltenen Angaben zu diesem Thema in vorherigen Untersuchungen. So werden beispielsweise in der Arbeit von van Schaik et al., die sich mit den Behandlungspräferenzen Depressiver befasst, gegensätzliche Ergebnisse präsentiert. Verheiratete würden demnach öfter antidepressiver Medikation zugeneigt sein, während Singles häufiger Psychotherapie wahrnahmen (van Schaik et al. 2004).

Zur vermeintlich häufigeren Einnahme von Antidepressiva unter chronisch depressiven Singles in der Stichprobe können unterschiedliche Hypothesen aufgestellt werden. So kann der Partnerschaftsstatus einen Einfluss auf die vorrangigen Gefühle in der Depression haben. Denn es ist nachgewiesen, dass die Gruppe der Singles insgesamt häufiger unter Gefühlen von Einsamkeit leiden (Domenech-Abella et al. 2017). Ebenfalls könnten ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen im Vordergrund stehen. Damit gehen seltenere soziale und familiäre Unterstützung einher (Adamczyk 2016). Diese Umstände könnten für eine Antidepressiva-Therapie prädestinieren, da die Verabreichung von Medikamenten auch immer ein kommunikativer Akt ist, der in eine persönliche Beziehung zum/zur PsychiaterIn oder AllgemeinmedizinerIn eingebettet ist. Doch die Verschreibung von Medikamenten findet in der LAC-Studie und zumeist auch im üblichen Behandlungssetting außerhalb der psychotherapeutischen Beziehung statt. Demnach erhält etwas Drittes Einzug in die psychotherapeutische Beziehung und wird zu einem Bedeutungsträger. Die tägliche Einnahme erinnert bewusst oder unbewusst an die Beziehung zum Verschreibenden. Das Medikament wird zum Symbol dieser Beziehung (Küchenhoff 2016). Dies kann bei den genannten Gefühlen von Einsamkeit entlasten. Wenn, wie im vorliegenden Setting, eine weitere psychotherapeutische Beziehung besteht, kann das Medikament und die dahinter stehende, behandelnde Person auch die Psychotherapie beeinflussen (Böker 2016). Dieser Aspekt soll im Kontext der Thesen aus Gruppe 2 diskutiert werden (vgl. S. 91).

In der Homogenitätstestung zeigten sich noch weitere Unterschiede in den beiden Gruppen. So fiel zwar eine nicht-signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Antidepressiva und dem Bildungsabschluss bei Studienbeginn auf ($p = .077$), doch das Effektmaß nach Cohen lässt einen kleinen Unterschied erkennen. Der Effekt liegt im unteren Bereich ($\delta = .2557$), doch lässt er sich bei Betrachtung der absoluten Zahlen von AbiturientInnen in der Stichprobe (131 mit Antidepressiva versus 180 ohne Antidepressiva) gut nachvollziehen. Die bereits oben erwähnte Vernachlässigung minderbesetzter Zellen der Kreuztabellen aus technischen Gründen verändert den Zusammenhang nicht. Dementsprechend haben LAC-PatientInnen ohne AD-Therapie eine höhere Schulbildung. Als Grund hierfür können unterschiedliche Krankheitskonzepte angesehen werden. So ist anzunehmen, dass PatientInnen mit niedrigerem Bildungsstatus ein eher somatisch orientiertes Konzept der Depression verinnerlicht haben, sodass sie medikamentöse Hilfe eher in Anspruch nehmen. Weiterhin ist die kritische Einstellung von AkademikerInnen hinsichtlich Medikation und Psychopharmaka im Speziellen hinreichend bekannt.

Ein weiterer Unterschied besteht im Hinblick auf Persönlichkeitsstörungen. Hier wiesen PatientInnen, die Antidepressiva einnahmen, signifikant seltener Persönlichkeitsstörungen auf (ICD F60.4 – F60.9, $p = .035$). Obwohl eine hohe Signifikanz vorliegt, ist aber die Effektgröße in diesem Zusammenhang eher gering ($\delta = .2199$). Als Grund hierfür kann die verminderte Compliance in der Gruppe der Persönlichkeitsgestörten angeführt werden. Zur Prävalenz der Persönlichkeitsstörungen lässt sich manchen Schätzungen zufolge etwa bei der Hälfte der chronisch Depressiven zwar eine Persönlichkeitsstörung vermuten (Corruble, Ginestet, and Guelfi 1996), doch die Medikamenteneinnahme in dieser Gruppe scheint bisher wenig untersucht. Jedoch wird immer wieder von therapeutische Komplikationen berichtet, die auf die oft erheblichen Beziehungsstörungen der Betroffenen zurückzuführen sind (Böker, Hartwich, and Northo 2016). Dazu gehören auch Störungen der Compliance, was sich an dem geringeren Anteil der Antidepressiva-Einnahmen unter Persönlichkeitsgestörten in der LAC-Stichprobe zeigt.

Die Inhomogenität der Stichproben kann erste Hinweise auf die Eigenschaften der PatientInnen mit Antidepressiva liefern. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass PatientInnen mit Antidepressiva bei Studienbeginn signifikant älter, häufiger Single, ungebildeter und seltener persönlichkeitsgestört waren. Dieser Inhomogenität muss bei der Interpretation der Einzelergebnisse Bedeutung beigemessen werden. Die signifikanten und nicht-signifikanten Zusammenhänge werden daher im Folgenden als konfundierende Faktoren bezeichnet.

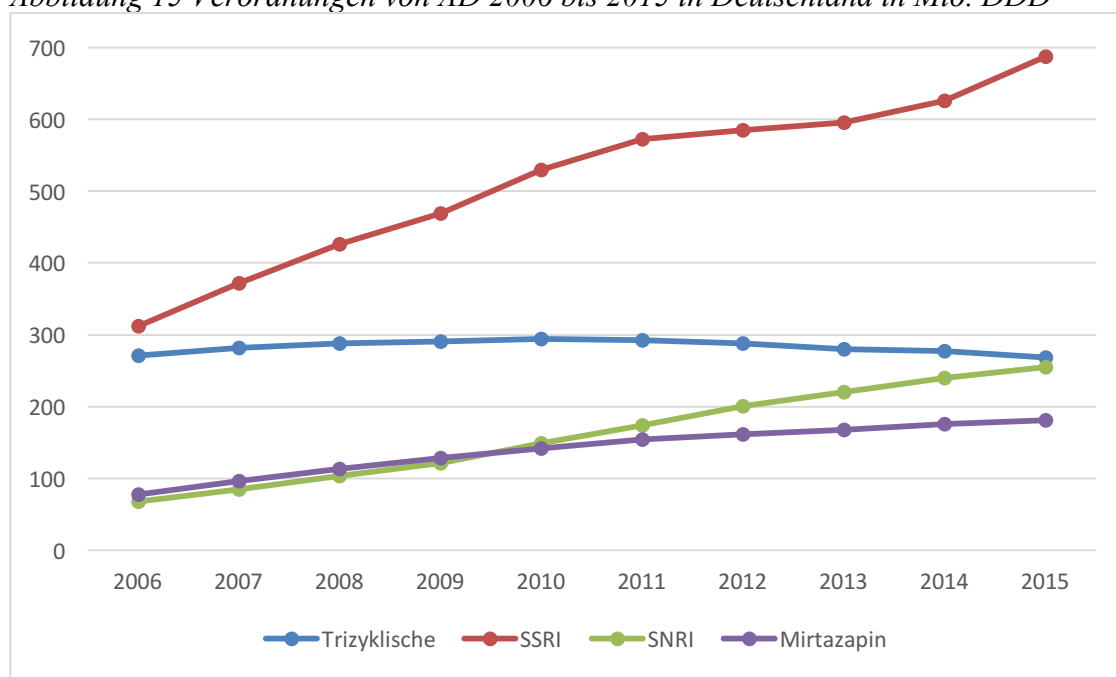
Im folgenden Abschnitt werden nun die deskriptiven Daten zur Stichprobe hinsichtlich der Medikation selbst behandelt. So gab mehr als ein Drittel (37,7%) der StudienteilnehmerInnen an, eine antidepressive Therapie zu erhalten. Nahezu die Hälfte der TeilnehmerInnen erhielt nach Selbstauskunft keine AD-Therapie, was als methodischer Vorteil gesehen werden kann. So entstand eine große Vergleichsgruppe mit 197 PatientInnen, die ausschließlich Psychotherapie erhielten. Der größte Teil (26,2 % von 37,7%) der Teilnehmenden mit Antidepressiva erhielt eine Monotherapie. Der Rest gab an, Kombinationen mehrerer Präparate zu erhalten. Hierbei kam die Kombination mehrerer Antidepressiva (5,5% von 37,7%) gehäuft vor. In der Literatur lässt sich mit einer Ausnahme (die zusätzliche Gabe von Mianserin/Mirtazapin zu SSRI/ATYP/TZA) keine Empfehlung einer Mehrfachkombination finden (DGPPN et al. 2015). So erscheint dieser Anteil an Psychopharmaka- Kombinationen relativ hoch und könnte Hinweis auf eine gängige off-Label-Praxis mit der Verordnung einer Mehrfachkombination darstellen (Lohse and Müller-Oerlinghausen 2016). Der Anteil fehlender Daten ist mit 13,2% als relativ gering einzuschätzen.

Wenn man die psychopharmakologische Situation der Teilnehmenden mit den Arzneimittelverordnungen der letzten Jahre vergleicht, so zeichnet sich ein äquivalentes Bild ab. Das heißt, die Präparatverteilung innerhalb der Studie entspricht den Verteilungen der Antidepressiva-Verordnungen in Deutschland (Lohse and Müller-Oerlinghausen 2016), was für die vorliegende Arbeit als Bestätigung für ein naturalistisches Abbild der Behandlungsrealität Depressiver in Deutschland gesehen werden kann.

Im Detail zeigt sich nämlich, dass auch unter den vorgefundenen Präparaten in der LAC-Studie zu T0 die SSRI mit 42% aller Antidepressiva den größten Anteil bilden. Als

weitere Gruppen sind die atypischen (20,4%) gefolgt von den trizyklischen (17,7%) und tetrazyklischen (12,7%) Antidepressiva zu nennen. Die Verordnungen von Antidepressiva im Jahr 2015 in Deutschland entspricht gemessen an definierten Tagesdosen (DDD) annähernd dieser Verteilung und ist in Abbildung 15 veranschaulicht. Weiterhin soll hier insgesamt auf die massive Zunahme des Verordnungsvolumens um 90% insgesamt hingewiesen werden. Auffällig ist auch die nahezu Verdopplung der SSRI und die Verdreifachung der SNRI (in der vorliegenden Arbeit als atypisch bezeichnet) in den letzten zehn Jahren bei gleichbleibenden Trizyklika-Verordnungen (Lohse and Müller-Oerlinghausen 2016).

Abbildung 15 Verordnungen von AD 2006 bis 2015 in Deutschland in Mio. DDD *



*modifiziert nach (Lohse and Müller-Oerlinghausen 2016), DDD = definierte Tagesdosis

Der relativ hohe Anteil der Trizyklika sowohl unter den LAC-PatientInnen als auch in der Versorgungsliteratur entspricht nicht mehr den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen, die Trizyklika mittlerweile aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofil als Second Line deklarieren (DGPPN et al. 2015). Es handelt sich hierbei also um eine eher veraltete Verschreibungspraxis. Als Erklärungsansatz für den hohen Anteil an Trizyklika in Deutschland, aber auch der vorliegenden Stichprobe, lässt sich die Verordnung durch AllgemeinmedizinerInnen anführen. Denn HausärztInnen verschreiben Trizyklika

häufiger als andere FachärztInnen (Freytag et al. 2014). Nach unausgewerteten Auskünften von LAC-PatientInnen erhält ein Großteil ihre Medikamente von AllgemeinmedizinerInnen.

Diesem kommt auch in Deutschland eine zentrale Rolle in der Versorgung Depressiver zu. So werden 64,1 % aller Depressiven ausschließlich von HausärztInnen betreut. Unter diesen fanden sich 37,8 % schwer Depressive (Gerste and Roick 2014).

In der Untersuchung der T4 Daten lässt sich kein bedeutsamer Unterschied in der Wirkstoffverteilung feststellen, sodass oben angeführte Überlegungen ebenfalls für die Medikationsdaten zu T4 gelten.

5.2 Einzelergebnisse

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Einzelergebnisse diskutiert. Dabei wird die Reihenfolge der Thesen (1.1 bis 4.1) eingehalten.

Mittels These 1.1 wurde der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression gemessen am BDI-II und der Einnahme von Antidepressiva bei Studienbeginn überprüft. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($t = -1,998$, $df = 330$, $p = .047$). Es handelt sich um einen kleinen Effekt ($\delta = 0,2688$). Hinsichtlich des QIDS-C ließ sich jedoch weder eine Signifikanz noch ein Effekt nachweisen ($t = 1,718$, $df = 334$, $p = .087$, $\delta = 0$). Diese Ergebnisse bilden insgesamt also einen gewissen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Einnahme von Antidepressiva ab. Denn umso schwerer die Depression gemessen am BDI, umso eher werden Antidepressiva eingenommen.

Hierbei handelt es sich jedoch um einen Mittelwertvergleich, sodass sich eine Kombinationsbehandlung nicht bei allen schwer Depressiven finden lässt. Außerdem fällt bei der genaueren Betrachtung auf, dass die BDI-Mittelwerte beider Gruppen (AD= 33,23, Keine AD= 31,47) weit im Bereich der schweren Depression liegen (s. Tabelle 2; Cuttoff-Wert= 28). Nach der Leitlinienempfehlung bestände demnach eigentlich auch für einen großen Anteil der Nicht-Medikierten eine Antidepressiva-Indikation. Weiterhin muss die geringe Score-Differenz von im Schnitt 1,76 Punkte (bei Maximal-Score von 63) kritisch betrachtet werden. Wahrscheinlich liegt sie trotz Signifikanznachweis unter der klinischen Relevanz, worauf auch die kleine Effektgröße einen Hinweis liefert.

Interessant ist hierbei, dass das Selbstbeurteilungsinstrument BDI einen deutlicheren Zusammenhang erbringt als das Fremdbeurteilungsinstrument QIDS. Somit lässt sich die Überlegung anstellen, ob nicht die Einnahme von Antidepressiva enger mit der Selbsteinschätzung im Schweregrad der Patienten korreliert als mit der Fremdbeurteilung. Bereits aus anderen Studien ging hervor, dass der BDI-II und ein Fremdbeurteilungsbogen (SCL-90) nur moderat korrelieren und demnach unterschiedliche Perspektiven abbilden. Der BDI fiel bei hohem Frauenanteil und hoher Depressivität höher aus (Carter et al. 2010). Diese Eigenschaften treffen auch auf die untersuchte Stichprobe zu (hoher Anteil schwer Depressiver, Anteil an Frauen am ITT-

Sample 68,3%) und bildet sich in den Berechnungen zur These 1.1, aber auch 2.1 und 2.2 ab.

Unter diesen genannten Einschränkungen kann spezifischer formuliert werden: umso kränker PatientInnen sich selbst beurteilen, umso eher nehmen sie Antidepressiva ein.

Eine weitere Überlegung zur Vorbehandlung durch Antidepressiva soll an dieser Stelle Beachtung finden. So ist anzunehmen, dass bei einem Großteil der PatientInnen, die zu Studienbeginn eine Antidepressiva-Therapie angeben, eine längere Vorbehandlung durch diese erfolgt ist. Geht man von einer Wirksamkeit der Antidepressiva aus, so kann diese Vorbehandlung bereits zu einer Reduktion der Punktzahl in den Depressions-Scores geführt haben. Letztlich liegen keine Befunde zum Depressionsstatus der Antidepressiva-Gruppe ohne Medikation vor. Zur Veranschaulichung dieser Überlegung kann eine mittlerweile aktualisierte Angabe aus den Guidelines der NICE von 2004 genannt werden. Denn dort wurde eine Antidepressiva-Therapie als wirksam definiert, wenn eine Reduktion um 3 Score-Punkte im HRSD (Maximale Punktzahl 66) vorliegt (Fournier et al. 2010). Aufgrund der unterschiedlichen Messinstrumente ist eine Vergleichbarkeit zwar nicht gegeben, doch dient die Angabe als Orientierung für die Annahme, dass durch Antidepressiva-Einnahme schon vor Studienbeginn eine Verbesserung hinsichtlich BDI-II und QIDS-C erreicht worden sein könnte.

Dementsprechend muss auch dem Gedanken Rechnung getragen werden, dass PatientInnen, die sich trotz antidepressiver Therapie depressiv zeigen, ohne Antidepressiva nicht zu einer Psychotherapie in der Lage gewesen wären. Die medikamentöse Behandlung könnte damit als Voraussetzung für die Aufnahme einer Psychotherapie betrachtet werden. Auch Mentzos geht von einem „chemischen Ersatz für Abwehrmechanismen aus“, der zu einer Reduktion der emotionalen Übererregung führe. So könne Psychotherapie möglicherweise überhaupt erst stattfinden (Mentzos 2011). Ähnliche Ideen werden in den Konzepten der erhöhten Ruhe-Zustandsaktivität der neuropsychodynamischen Modelle bei Depressiven verfolgt. Erst durch das Pharmakon könne eine zur Psychotherapie notwendige Reduktion erreicht werden (Böker, Hartwich, and Northo 2016).

Auch nach den aktuellen S3-Leitlinien der DGPPN besteht eine Empfehlung für eine Kombinationsbehandlung bei schwerer Depression (DGPPN et al. 2015). Die Mittelwerte des BDI-II für die Gruppe ohne Antidepressiva liegen jedoch im Bereich der schweren

Depression (31,47 Punkte, SD 7,8). So kann geschlussfolgert werden, dass ein Großteil der PatientInnen nicht leitliniengerecht behandelt wird. Die Empfehlungen der entsprechenden NICE-Guidelines (NICE 2009), schon bei mittelschweren Depressionen eine Kombinationstherapie einzuleiten, muss demnach als unzureichend erfüllt angesehen werden.

Die These 1.2 hingegen postuliert einen Zusammenhang zwischen der Chronizität der Depression und der Einnahme von Antidepressiva. Die Chronizität konnte lediglich an der Einteilung des Krankheitsverlaufes nach ICD-10-Diagnose in chronische (F33.X, F34) und episodische Verläufe (F32.X) erfasst werden. Ein Nachweis des Zusammenhangs ließ sich an der Stichprobe nicht erbringen ($p = .911$). Die Einnahme von Antidepressiva ist in der Stichprobe also nicht abhängig von der Chronizität der Depression gemessen an der ICD-10 Diagnose (F 33.x vs. F32.x).

Das methodische Vorgehen dieser Thesenprüfung ist jedoch kritisch zu betrachten, da eine genaue Trennschärfe in der Diagnostik zwischen den episodischen und chronischen Diagnosen in der Praxis nicht angenommen werden kann. In der Analyse dieser Diagnosevalidität fällt zum Beispiel bei AOK-PatientInnen eine gehäufte Kodierung unspezifischer Depressionsdiagnosen hinsichtlich des Schweregrades auf. Auch die ICD-Diagnosegruppen für chronische Formen, Dysthymie (F34.1) und rezidivierende Depression (F33.x), wurden selten verwendet. Denn bevölkerungsbasierten Befragungen weisen darauf hin, dass die Prävalenz um ein vielfaches höher liegt als die Krankenkassendaten suggerieren (Gerste and Roick 2014).

An dieser Stelle soll außerdem eine aktuelle Studie von Hollon et al. als Referenz genannt sein, die die Überlegenheit der Kombinationstherapie nur für nichtchronisch Erkrankte nachweisen konnte. Das Outcome gemessen an den „Recovery rates“ unterschied sich bei chronisch Depressiven nicht signifikant (Hollon et al. 2014). Dies entspricht auch den oben beschriebenen Ergebnissen der LAC-Studie.

Dem gegenüber stehen die übrigen zur Herleitung der These angeführten Studienergebnisse (Keller et al. 2000; Kocsis et al. 2003; Thase et al. 1997; Spijker et al. 2013), die eine klare Überlegenheit der Kombinationsbehandlung bei chronisch Depressiven beschreiben. Die sich daraus ableitende Empfehlung für eine Kombinationstherapie bildet sich jedoch an der untersuchten Population nicht ab. Es ist auch anzumerken, dass nach den Inklusionskriterien der Studie alle Teilnehmenden als

chronifiziert bezeichnet werden können (Einschlusskriterium der LAC-Studie: Dauer der Erkrankung mindestens 12 Monate). Die vorliegenden Diagnosen nach ICD-10 besitzen also wie oben angeführt wenig Aussagekraft.

Während sich die Thesen der Gruppe 1 vor allem mit den Eigenschaften der PatientInnen befassten, stehen bei den Thesen der Gruppe 2 die Effekte der Einnahme im Fokus. Denn den Leitlinien und der aktuellen Studienlage entsprechend wurde den zusätzlich antidepressiv Behandelten eine deutlichere Besserung nach einem Jahr vorausgesagt. Die Thesen der Gruppe 2 wurden dementsprechend entworfen, um diese Verlaufsbetrachtung zu ermöglichen. In der Tat konnte im Gruppenvergleich der Mittelwerte anhand des BDI-II eine deutlichere Punkte-Abnahme in der Gruppe ohne Antidepressiva beobachtet werden. Zwar wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($t=-1,715$, $df=168$, $p=.088$), doch wies die Effektgröße auf einen kleinen Zusammenhang hin ($\delta=.2628$). Dies zeigen auch die absoluten Zahlen, denn der BDI-Score nahm im Mittel bei PatientInnen ohne Antidepressiva um 13,72 Punkte ab. Antidepressiv Behandelte verloren hingegen im Schnitt nur 10,49 Punkte. Die Gruppendifferenz beträgt also 3,23 Punkte, was der kleinen Effektgröße entspricht. Im QIDS-C konnte dagegen keine Gruppendifferenz nachgewiesen werden ($t=-.510$, $df=165$, $p=.610$, $\delta=0$).

Die These wurde daher verworfen und aufgrund des gegenteiligen Zusammenhangs unter Berücksichtigung der statistischen Sachverhalte (kleine/nullwertige Effektgröße) kann ein Hinweis formuliert werden: die Gruppe mit zusätzlicher Pharmakotherapie bessert sich weniger hinsichtlich der depressiven Symptomatik gemessen am BDI-II.

An dieser Stelle soll der Unterschied in den Ergebnissen zwischen den Messinstrumenten abermals Beachtung finden. Denn auch in der Studie von de Maat et al. lassen sich ähnliche Beobachtungen hinsichtlich der Messinstrumente finden. Die Metaanalyse, in der ausschließlich SPSP (short psychodynamic support psychotherapy) eingesetzt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen SPSP alleine und der Kombination mit Antidepressiva hinsichtlich Fremdbeurteilungsinstrumenten, die von unabhängigen Ratern und den Therapeuten angewandt wurden. Sowohl das Outcome des HRSD als auch des CGI (Clinical Global Impression) unterschieden sich nicht signifikant (HRSD 11,45 vs. 10,28, $F=1,86$, $p=.087$) (CGI 2,09 vs. 1,99, $F=0,39$, $p=.265$). Jedoch fiel bei

den verwendete Selbstbeurteilungsbogen SCL-depression (Symptom Checklist) und QLDS (Quality of Life Depression Scale) ein signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung auf (SCL 36,95 vs 31,38, $F= 9,87$, $p= .001$; QLDS 23,16 vs. 25,95, $F= 3,48$, $p= .031$) (de Maat et al. 2008).

Zu sehr ähnlichen Beobachtungen hinsichtlich der Messinstrumente kamen auch De Jonghe et al., die ebenfalls SPSP alleine und in Kombination mit einem Antidepressivum untersuchten. Messinstrumente der Kliniker (CGI) und der unabhängigen Rater (HRSD) zeigten demnach keine signifikanten Unterschiede. Jedoch zeigte der SCL-D (Symptom Check List Depression) ein Vorteil der Kombinationsbehandlung, was die Autoren auf die Tatsache zurückführten, dass es sich dabei um ein Selbstbeurteilungsinstrument handele. Entsprechend kann zusammengefasst werden, dass vor allen Dingen die PatientInnen den Vorteil der Kombinationsbehandlung evaluieren (de Jonghe et al. 2004). So fällt zwischen den Studienergebnissen von de Jonghe et al., de Maat et al. und den Ergebnissen der LAC-Studie gleichsam ein Unterschied hinsichtlich Fremd- und Selbstbeurteilungsbogen auf. Nach Fremdbeurteilungsinstrumenten zeichnen sich in allen Studien kein Vorteil einer Behandlungsmethode ab, die holländischen Studien zeigen nach Selbstbeurteilung einen leichten Vorteil der Kombinationsbehandlung, während die Ergebnisse der LAC-Studie nach Selbstbeurteilung eher einen Nachteil der Kombinationsbehandlung abbilden.

Damit widersprechen die Ergebnisse der Hypothesentestung 2.1 ebenfalls der Metaanalyse von Cuijpers et al., die einen klaren Vorteil der Kombinationsbehandlung gegenüber der alleinigen Psychotherapie zeigte. Allerdings muss hier auf die kleine Effektgröße (s. Tabelle 3) des BDI-Outcomes hingewiesen werden ($\delta= .28$, 95% CI .12 - .43, $N= 15$ Studien), sodass die klinische Relevanz angezweifelt werden kann (Cuijpers, van Straten, et al. 2009). Dabei handelt es sich jedoch um Größenordnungen üblicher Effektgrößen von Antidepressiva (Turner et al. 2008).

Die Effektgröße aus dem Mittelwertvergleich zu These 2.1 befindet sich damit in ähnlichen Größenordnungen ($\delta= .2628$), allerdings in der LAC- Studie mit einem Vorteil der alleinigen Psychotherapie.

Allerdings soll hier zur Interpretation der Ergebnisse noch einmal auf die konfundierenden Faktoren Alter, Beziehungsstatus, Schulabschluss und Komorbidität von Persönlichkeitsstörungen hingewiesen sein (vgl. Tabelle 8).

Somit kann der Zusammenhang auch auf diese Faktoren zurückgeführt werden, in dem Sinne, dass der geringere Benefit der antidepressiv Behandelten beispielsweise auf den Partnerstatus zurückzuführen ist. Der Partnerschaftsstatus kann auf die Möglichkeit, fortdauernde Beziehungen aufrecht zu erhalten und vielleicht aus ihnen schöpfen zu können, hinweisen. Dies kann eine gute Voraussetzung für eine Psychotherapie darstellen. Nach dieser Argumentation wären Verpartnerte gegenüber Singles in der Studie bevorteilt. Demnach hätte der Hinweis aus These 2.1 eher mit den fehlenden Partnerschaften der PatientInnen mit Antidepressiva und den damit verbundenen Folgerungen hinsichtlich einer Psychotherapie als mit der Einnahme von Antidepressiva selbst zu tun.

Auch der konfundierende Faktor des Schulabschlusses muss berücksichtigt werden (vgl. Tabelle 8: weniger AbiturientInnen in der AD-Gruppe). Ob ein genereller Zusammenhang zwischen dem Bildungsabschluss und der Prognose einer Psychotherapie besteht, ist jedoch fraglich. Auch liegen keine Studien vor.

Die Relevanz für das Outcome in der Behandlung bei komorbiden Persönlichkeitsstörungen ist bisher nicht ausreichend untersucht (Laux 2011). Es existieren jedoch Studien, die eine Prognoseverschlechterung bei Vorliegen einer Achse II- Störung beschreiben (Hollon et al. 2014). Das gehäufte Vorliegen von Persönlichkeitsstörungen in der Gruppe ohne Antidepressiva scheint bei leicht besserem Progress in der Untersuchung nach einem Jahr jedoch nicht dafür zu sprechen.

Eine deutlichere Darstellung geht aus den gleichen Berechnungen mit der Gruppe ausschließlich schwer Depressiver (mit BDI-II > 28) hervor. Schwer Depressive ohne Antidepressiva weisen eine stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik auf (gemessen am BDI) als die Antidepressiva-Vergleichsgruppe ($t = -1,861$, $df = 95$, $p = .066$, $\delta = .4167$). Zwar wird die Signifikanzgrenze nicht erreicht, doch kann bei entsprechend großer Effektgröße von einem deutlichen Hinweis ausgegangen werden (s. Tabelle 3). Dies zeigt sich auch in der Betrachtung der Differenzen selbst: Der BDI-II nimmt um

17,54 Punkte ab im Vergleich zu 12,91 Punkten in der Antidepressiva-Gruppe, was einem Unterschied von 4,63 Punkten entspricht.

Dieses Ergebnis lässt sich erneut anhand des QIDS-C nicht abbilden ($t = -.478$, $df = 86$, $p = .634$, $\delta = 0$), was der schon oben angemerkten Beobachtungen zu den Unterschieden der Depressions-Scores entspricht.

These 2.2 muss daher verworfen werden und es kann ein Hinweis darauf formuliert werden, dass sich in der Gruppe der schwer Depressiven eine zusätzliche Pharmakotherapie eventuell auch nachteilig auswirkt.

Im Folgenden sollen diese Testergebnisse der These 2.2 in Bezug zu den Studienergebnissen gesetzt werden, die schon zur Herleitung der These dienten. Zuerst seien die Autoren Thase et. al. genannt. Sie kamen in ihrer viel zitierten Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass gerade bei schwer Depressiven eine Kombinationsbehandlung im Vergleich zur alleinigen Psychotherapie wirksam ist. Dies zeigte sich sowohl in signifikant höheren Anteilen der „Recovery-rates“ (25% vs. 43%, $\chi^2 = 10.2$, $df = 1$, $p = .001$) als auch in der schnelleren Gesundung (log-rank $\chi^2 = 4.8$, $df = 1$, $p = .03$). Die Ergebnisse zur Testung der These 2.2 widersprechen dem jedoch, denn ein gegenteiliger Zusammenhang zeichnet sich nach BDI-II ab. Nach QIDS-C kann der Zusammenhang aber nicht hergestellt werden. Schwer Depressive in der LAC-Studie zeigen sich alleine unter Psychotherapie nach einem Jahr besser hinsichtlich des BDI als unter Kombinationsbehandlung.

Weiterhin muss an dieser Stelle auf die bereits vorgestellte Metaanalyse von Fournier et al. Bezug genommen werden, in der psychotherapeutische Behandlungen zwar nicht berücksichtigt, jedoch ein klarer Zusammenhang zwischen Schweregrad der Depression und dem Benefit aus einer AD-Therapie hergestellt werden konnte. Anhand des HRSD konnte eine klare Score-Untergrenze von 25 Punkten ermittelt werden, ab der sich eine psychopharmakologische Behandlung als mittelgradig effektiv (s. Tabelle 3) erwies ($\delta = .53$, 95%CI: .3-.70). Große Effekte konnten ab einem HRSD von 27 Punkten angegeben werden ($\delta = .81$, 95% CI= .55-1.07). Das heißt, umso schwerer die Depression war, umso eher wurde von einer Pharmakotherapie profitiert (Fournier et al. 2010). In der LAC-Studie scheint sich hierzu allerdings ein umgekehrter Zusammenhang abzuzeichnen. Denn die Ergebnisse für die schwer Depressiven mit einem BDI-II > 28 im BDI-II-

Outcome sprechen mit kleinem, fast mittelgradigem Effekt eher gegen eine zusätzliche Pharmakotherapie bei dieser Gruppe. Eine Vergleichbarkeit ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Therapien (Kombinationstherapie in der LAC-Studie vs. alleinige Pharmakotherapien mit TZA oder SSRI in der Metaanalyse von Fournier et al.) und den unterschiedlichen PatientInnengruppen (chronisch Depressive vs. Major oder Minor Depressive Disorder) nur bedingt gegeben.

Auch Hollon et. al. fanden bei 107 PatientInnen ein leicht besseres Ansprechen auf die dreimonatige Kombinationsbehandlung aus Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie bei schwer Depressiven – ebenfalls ein den hier vorgestellten Ergebnissen widersprechendes Ergebnis. So konnten Reduktionen des BDIs um 16,8 Punkte (CBT) und 19,1 Punkte (combined therapy) beobachtet werden. Diese Werte liegen weit oberhalb der BDI- Outcomes aus der LAC-Studie (13,72 und 10,49 Punkte ohne/mit AD), was am nicht-chronifizierten Studienkollektiv liegen könnte. Außerdem kann der hohe Anteil psychoanalytischer Behandlungen in der LAC-Studie auch Grund dafür sein, dass spezifisch analytische Prozesse, die zur Genesung der PatientInnen beitragen, durch den BDI nicht erfasst werden. Interessant an den Ergebnissen von Hollon et al. ist jedoch vor allem die geringe Differenz zwischen den Behandlungsmodalitäten (ungeachtet der Konfidenzintervalle), sodass sich auch kein signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung zeigte. Die höheren Effektgrößen für die Kombinationsbehandlung ($\delta = .44$ versus $\delta = .35$ für CBT) wurden als Artefakt der Dropouts in den Studienarmen gewertet (Hollon et al. 1992). In der Studie von Hollon et al. zeigt sich also ein nicht-signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung während sich in der LAC-Studie ein nicht signifikanter Vorteil der alleinigen Psychotherapie zeigt.

Die geringere Effekt der Kombinationsbehandlung in der LAC-Studie kann auch mit der Wirkung der Antidepressiva zusammenhängen. So ist nicht auszuschließen, dass die pharmakologische Wirkung der Antidepressiva, die mit einer symptomatischen Stabilisierung oder einer Gefühlsdämpfung einhergehen auch einen nachteiligen Effekt auf die Psychotherapie haben könnten. Mentzos Konzept der Stärkung von Abwehrmechanismen oder gar des Ersatzes fehlender Abwehrmechanismen durch ein Antidepressivum entspricht dieser Überlegung (Mentzos 2011). Ein gesteigertes Abwehryniveau führt zu langsameren Prozessen in einer tiefenpsychologischen oder

psychoanalytischen Therapie. Die sogenannten Abkömmlinge unbewusster Prozesse werden demnach häufiger abgewehrt und können somit später oder garnicht Einzug in die Therapie erhalten. Auch eine Besserung der depressiven Symptomatik ist unter diesen Umständen später zu erwarten. Diese Überlegungen könnten die höhere Depressivität nach BDI-II in der AD-Gruppe erklären.

Die hier vorgestellten Ergebnisse können aber auch als Hinweis für einen andersartigen Einfluss durch die psychopharmakologische Behandlung gesehen werden, der sich psychodynamisch mit der Aufteilung der Übertragung erklären lässt. PatientInnen, die während der Psychotherapie Antidepressiva von Hausarzt/Hausärztin oder PsychiaterIn erhalten, könnten daher weniger von der Psychotherapie profitieren. Böker hat sich mit diesen Zusammenhängen beschäftigt, die hier im Folgenden auf ihre Bedeutung innerhalb der LAC-Studie überprüft werden sollen. So bedarf es bei der Kombinationsbehandlung qua Studiendesign zweierlei AnsprechpartnerInnen, was dazu führen kann, dass die Beziehung in der Psychotherapie weniger intensiv und weniger wirksam erlebt wird. Die Übertragungsbeziehung zum/zur PsychiaterIn reduziert die Übertragung zum/zur TherapeutIn. Dies könnte mit einer Entwertung der Psychotherapie für und einer möglichen Überbewertung der Psychopharmakologie einhergehen. So hätte die psychopharmakologische Behandlung Abwehr-stabilisierende und in diesem Sinne eher ungünstige Auswirkungen auf die Psychotherapie. Eine Symptomreduktion durch die Antidepressiva könnte beispielsweise zu einer Vermeidung der Auseinandersetzung mit Gefühlen führen, die ambivalent besetzt sind und der Depression zugrunde liegen (Böker 2016).

Hier angedeutet werden damit die möglichen Übertragungs-/Gegenübertragungsmuster, die im Kontext der psychopharmakologischen Behandlungen Einzug auch in die Psychotherapie finden. So kommt es unweigerlich zu einer Triangulierung, wenn das Pharmakon als drittes Element Einzug in die therapeutische Dyade erhält (vgl. dazu S.80). Es entsteht eine Konstellation aus PatientIn, TherapeutIn und dem Pharmakon bzw. PsychiaterIn. Als Träger von Selbst- oder Objektphantasien muss das Medikament berücksichtigt werden. Der/die PatientIn kann im Rahmen eines regressiven Prozesses, der in jeder Psychotherapie wahrscheinlich ist, Wünsche, Ängste oder Phantasien auf das Pharmakon verschieben.

Auch Himmighoffen weist auf die vielfältigen Auswirkungen der Kombinationsbehandlung insbesondere des Pharmakons als Bedeutungsträger hin. Dieser Einfluss muss als Erklärungsansatz für die oben beschriebenen Gruppenunterschiede in Betracht gezogen werden. Doch sind diese Mechanismen hochindividuell. Daher können diese nur in der Betrachtung der einzelnen Behandlungen erfasst werden (Böker 2016).

Weiterhin ist denkbar, dass Effekte durch Antidepressiva nicht abgebildet wurden. Weil die Pharmakotherapie außerhalb des Studienrahmens verordnet war, besteht die Möglichkeit, dass mögliche Besserungen in der Kombinationstherapie größtenteils auf das Pharmakon zurückgeführt wurden. Der BDI-II-Fragebogen, der ausschließlich im Kontext der psychotherapeutischen Studienbehandlung ausgehändigt wurde, könnte somit Besserungen, die der Kombinationsbehandlung zuzuschreiben sind, nicht erfasst haben. So könnten eigentlich zusammengehörige Prozesse in Kombinationsbehandlungen abgespalten worden sein (Küchenhoff 2016).

Als wichtiger Kritikpunkt zur Methodik in der Verlaufsbetrachtung muss genannt werden, dass die Medikation der Population lediglich zu T0 abgefragt wurde. Das heißt jegliche Veränderungen, von T0 zu T4 wurden nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen wurde gewählt aufgrund des hohen Datenverlusts zu T4. Aber bei der Betrachtung der vorhandenen Verlaufsdaten (s. Kap 3.7.3 und nächster Absatz) kann von einer gewissen Konstanz in der antidepressiven Medikation ausgegangen werden.

Als eine der Hauptthesen der LAC-Studie wurde formuliert, dass die psychopharmakologischer Medikation im Rahmen der psychotherapeutischen Behandlung reduziert werden könne (Leuzinger-Bohleber et al. 2010). Die hinsichtlich dieser Erwartung formulierte These 2.3 musste jedoch verworfen werden. Eine Reduktion der Antidepressiva konnte nach einem Jahr nicht beobachtet werden. Zwar zeigt sich eine größere Gruppe (9,2%, 37 Pat.), in der die Teilnehmenden ihre antidepressive Medikation abgesetzt oder reduziert haben, im Gegensatz zur Gruppe (7,5%, 30 Pat.) derer, die innerhalb des Jahres die Dosis erhöht oder ein Antidepressivum angesetzt haben. Der Differenz kann jedoch aufgrund der niedrigen Werte wenig Bedeutung beigemessen

werden. Außerdem steht dem relativ geringen Teil (4,2%, 17 Pat.) mit konstanter Einnahme die große Gruppe der Nichtmedizierten entgegen (19,7%, 72 Pat.).

Als größte Einschränkung bei der Interpretation der Zahlen muss der große Datenverlust gesehen werden. Bei einem verhältnismäßig hohen Anteil der Teilnehmenden fehlten Daten zum Messzeitpunkt T4 (55,9%, 224 Pat.). Dies steht einer differenzierten Betrachtung entgegen. Größtenteils ist dieser Verlust auf die hohe Anzahl von Dropouts im ersten Jahr der Psychotherapie (52,9 % des ITT Samples) und weniger auf einen Datenverlust im engeren Sinne zurückzuführen. Infolge dessen muss also die These 2.3 verworfen werden. Denn eine Reduktion der antidepressiven Medikation konnte nach einem Jahr nicht nachgewiesen werden.

In der Diskussion dieses Ergebnisses soll dennoch auf die Tavistock Adult Depression Study hingewiesen werden, die im Studiendesign große Ähnlichkeiten mit der LAC-Studie zeigt. So lässt sich auch hier in der Follow-Up-Untersuchung (24 Monate) keine bedeutsame Reduktion der Antidepressiva-Einnahme beobachten. Der Anteil der antidepressiv Behandelten lag allerdings mit ca. 80% wesentlich höher, blieb aber über die gesamte Behandlung in allen Gruppen (tiefenpsychologische Psychotherapie und Kontrollgruppe) konstant. Dieser konstante Anteil nahm im Laufe der Therapie jedoch immer mehr unterschiedliche Psychopharmaka in Kombination ein (Fonagy et al. 2015). Diese Beobachtung konnte am LAC-Kollektiv nicht gemacht werden.

Da es sich bei der LAC-Studie um eine Langzeit-Studie handelt, sind nämlich Untersuchungen zu Erhalttherapien von Interesse. Aus diesem Grund seien hier einige Follow-Up-Studien zum Vergleich erwähnt. Auch in diesen Studien lassen sich Hinweise auf die Überlegenheit alleiniger psychotherapeutischer Maßnahmen finden (Blackburn and Moore 1997). Erstmals wurde dies in einer Studie des NIMH (National Institute of Mental Health) nachgewiesen (Sotsky et al. 1991; Böker 2016). Auch in anderen Studien wurde psychotherapeutischen Maßnahmen eine protektive Wirkung hinsichtlich Rückfälle und Aufrechterhaltung von Therapieerfolgen zugeschrieben (Imel et al. 2008; Fava et al. 2004). Aufgrund großer Differenzen im methodischen Vorgehen ist eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse jedoch nicht gegeben. So lässt sich lediglich festhalten, dass eine Reduktion von Antidepressiva auch innerhalb dieser Studien nicht beobachtet wurde.

Im Folgenden sollen die Thesen 2.4 und die zwei Thesen der Gruppe 3 diskutiert werden. Diesen ist gemeinsam, dass sie einen Bezug zwischen der antidepressiven Medikation und den unterschiedlichen Therapieverfahren herstellen. Anhand der Ergebnisse lässt sich hierzu kein genereller Unterschied zwischen den Behandlungsformen KVT und PAT hinsichtlich der antidepressiven Medikation nachweisen. Die LAC-PatientInnen in verhaltenstherapeutischer Behandlung nehmen nicht mehr Antidepressiva ein als die PatientInnen im Psychoanalyse-Arm der Studie. Dies galt in Thesenprüfung 3.1 sowohl dem gesamten ITT-Kollektiv ($p = .658$) als auch in den Testungen der These 3.2 dem Präferenz-Arm der Studie ($p = .466$). Auch im Verlauf zeigten sich keine Unterschiede. So überprüfte die These 2.4 die Frage, inwieweit sich Veränderungen der Medikation zwischen T0 und T4 in den beiden Therapieverfahren abbilden lassen. In diesem Rahmen zeigte sich, dass PatientInnen im KVT-Arm der Studie nicht häufiger das Präparat oder die Dosis wechselten ($p = .955$). Das heißt, den unterschiedlichen Behandlungsformen konnte kein Einfluss auf die AD-Einnahme der Teilnehmenden nachgewiesen werden. Somit kann geschlussfolgert werden, dass sich auch die zugrundeliegenden Krankheitskonzepte der beiden Verfahren, Verhaltenstherapie und Psychoanalyse, vorerst nicht auf die Medikation auswirken oder sich ein möglicher Effekt nicht abbilden lässt. Die postulierte höhere Symptomfokussierung der Verhaltenstherapie und die damit verbundenen schnelleren Veränderungen in der Medikation zeigen sich nicht. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der oben vorgestellten Tavistock Adult Depression Study, die ebenfalls keine Differenzen im Medikationsverhalten zwischen tiefenpsychologischer Behandlung und der Kontrollgruppe, die nicht psychotherapeutisch versorgt wurde, zeigten (Fonagy et al. 2015).

Innerhalb der These 4, die nun abschließend diskutiert werden soll, wurde postuliert, dass Frauen häufiger Antidepressiva einnehmen als Männer. In den Testungen erwies sich dieser Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Einnahme von Antidepressiva zwar als nicht-signifikant ($p = .350$). Bei der genaueren Betrachtung der Prozentwerte zur Testung der These 4 zeichnet sich jedoch eine leichte Tendenz eines Zusammenhangs ab, worauf auch die kleine Effektgröße Hinweise gibt (38,5 % Männer vs. 44,5% Frauen mit AD, $\delta = .1075$). Demnach nehmen Frauen in der LAC-Studie häufiger Medikamente ein. Auch in der Literatur wird der deutliche Effekt, den das Geschlecht auf die Einnahme von psychotropen Substanzen haben soll, dargestellt.

So kommen beispielsweise Boyd et al. in ihrer großen epidemiologischen Studie ebenfalls zu diesem Ergebnis. Allerdings wird dem Geschlecht eine wesentlich höhere Bedeutung beigemessen als sich in der LAC-Studie zeigte (overall-OR=2.04, 95% CI: 1.81-2.31) (Boyd et al. 2015). Auch andere Autoren verweisen auf diesen Zusammenhang, der sich jedoch in der LAC-Studie nur nicht-signifikant abbildet (Cafferata and Meyers 1990; Simoni-Wastila 1998).

Die hier im Einzelnen angeführten Ergebnisse werden im Folgenden noch einmal zusammengefasst.

5.3 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es einerseits zu untersuchen, wie sich die Einnahme antidepressiver Medikamente während ambulanter Psychotherapie entwickelt und andererseits die Wirksamkeit bzw. Auswirkungen der Einnahme zu beleuchten. Als Datengrundlage diente die Patientenbefragung der LAC-Studie (Langzeittherapie bei chronischen Depressionen), einer Psychotherapievergleichsstudie zwischen kognitiver Verhaltenstherapie und psychoanalytischer Psychotherapie. Den Ausgangspunkt für diese Fragestellung bilden die aktuellen S3-Leitlinien der DGPPN. Diese empfehlen eine Kombinationstherapie aus Antidepressiva und Psychotherapie sowohl bei chronischen als auch bei schweren Depressionen. Konkret wurde folglich untersucht, ob sich die Einnahme von Antidepressiva nach krankheitsspezifischen Parametern wie dem Schweregrad oder der Chronizität richtet. Ebenfalls wurde geprüft, ob die zusätzliche Einnahme von Antidepressiva einen Effekt auf die depressive Symptomatik nach einem Jahr Psychotherapie hat und inwiefern sich Veränderungen in der Medikation ergeben haben. Weiterhin wurden die beiden Therapieverfahren, Psychoanalyse und Verhaltenstherapie, hinsichtlich antidepressiver Medikation untersucht und der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Antidepressiva-Einnahme geprüft.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik, Chi-Quadrat-Korrelationstests und T-Tests für unabhängige Stichproben. Der BDI-II (Becks Depression Inventory II) und das QIDS-C (Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician) dienten als Messinstrumente.

Als Hauptergebnis stellte sich heraus, dass sich die Einnahme von Antidepressiva nach dem Schweregrad der Depression gemessen am BDI-II richtet, während nach dem QIDS-C kein Zusammenhang besteht. Je höher der BDI-II, desto eher bestand eine Antidepressivatherapie. Hinsichtlich Chronizität der Depression ließ sich allerdings kein Zusammenhang feststellen. Hingegen ergaben sich Hinweise auf andere Charakteristika der PatientInnen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Antidepressiva zu stehen scheinen. Dies ist zum einen der Partnerschaftsstatus, denn es zeigten sich signifikant mehr PatientInnen ohne feste Partnerschaft in der Antidepressiva-Gruppe. Weiterhin wiesen PatientInnen, die Antidepressiva erhielten, signifikant seltener

Persönlichkeitsstörungen auf. Ebenfalls scheint der Schulabschluss eine Rolle zu spielen, denn die PatientInnen in der Antidepressiva-Gruppe hatten seltener Abitur. Weiterhin konnten Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und Antidepressiva-Einnahme gesammelt werden.

Ein Vorteil der Kombinationsbehandlung aus Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber der alleinigen (psychoanalytischen bzw. kognitiv-verhaltenstherapeutischen) Psychotherapie konnte in der untersuchten Stichprobe nicht nachgewiesen werden. Hinsichtlich des BDI-II stellten sich Vorteile der alleinigen Psychotherapie besonders bei schwer Depressiven dar. In psychoanalytischer und verhaltenstherapeutischer Behandlung unterschied sich die Einnahme von Antidepressiva nicht.

Die Abbildung der Behandlungsrealität von chronisch Depressiven ist sowohl in psychiatrischer als auch psychotherapeutischer Hinsicht von Interesse und bedarf weiterer Erforschung. Auch sollte die Kombinationsbehandlung aus Psychotherapie und Antidepressiva eingehender untersucht werden. Im Fokus sollten dabei sowohl spezifische, prognoserelevante Aspekte der Depressiven als auch die therapeutischen Beziehungen stehen.

5.4 Kritische Reflexion und Ausblick

Im letzten Kapitel erfolgt nun eine kritische Reflexion zum methodischen Vorgehen dieser Arbeit. Dabei werden unterschiedliche Aspekte zur Datenqualität und den damit einhergehenden Einschränkungen in der Interpretierbarkeit beleuchtet. Daraus ergeben sich weitere Forschungsfragen, die als Ausblick am Ende dieser Arbeit stehen sollen.

Das methodische Vorgehen unterlag von Beginn an gewissen Limitationen, die sich aus dem Studiendesign der LAC-Studie ergeben. Zu allererst sei die Heterogenität des Datensatzes zu nennen. Das Gros der Daten zur Medikation wurde im Rahmen der LIFE-Interviews erhoben, die von geschulten Interviewern durchgeführt wurden. Dabei handelte es sich um Selbstauskünfte der Teilnehmenden, weshalb teilweise Ungenauigkeiten in Präparatbezeichnungen oder Dosisangaben vorlagen. Aufgrund der methodisch bedingten „Verblindung“ der Interviewer konnten keine anderswertigen Informationen zur pharmakologischen Behandlung eingeholt werden. Denn die psychopharmakologische Behandlung fand außerhalb des Studiendesigns statt, sodass größtenteils keine Einsicht in Krankenakten oder Behandlungsverläufe von niedergelassenen PsychiaterInnen, HausärztInnen oder einer Klinik bestand. Nur ein kleiner Teil der Daten zur Medikation (Angaben von 37 PatientInnen zu T0) des Studienzentrums Mainz speiste sich aus den Ambulanzberichten des Uniklinikums Mainz. Somit liegt eine gewisse Heterogenität der Erhebungsmethoden vor, die an dieser Stelle angemerkt sei.

Auch mögliche Einnahme-Kontrollen oder anderswertige Sicherstellungen der Compliance oder Wirksamkeit wurden nicht durchgeführt. Denkbar wären an dieser Stelle regelmäßige Serumkontrollen zum Nachweis eines wirksamen Blutspiegels. Diese Tatsache schränkt die Auswertbarkeit des Datensatzes stark ein.

In diesem Kontext muss auch darauf hingewiesen werden, dass sich vereinzelt niedrigdosierte Präparate im Datensatz fanden, die wahrscheinlich lediglich zur Schlafunterstützung eingenommen wurden. So lag die Dosis vereinzelt unterhalb des antidepressiv wirksamen Grenzwertes. Aus Gründen der Handhabbarkeit wurden jedoch alle potentiell antidepressiv wirksamen Medikamente gezählt und ausgewertet. Weiterhin muss für die Wirkstoffe Douloxetin und Amitryptillin die Indikation der Schmerzstörung berücksichtigt werden, sodass auch hier der antidepressive Effekt bei der Einnahme

möglicherweise nicht im Vordergrund stand. Da es sich bei Schlaf- oder Schmerzindikationen eher um Einzelfälle handelte, stellt dieser Kritikpunkt keine grundsätzliche Einschränkung der Interpretierbarkeit dar.

Weiterhin wurde aufgrund der Ungenauigkeit der Selbstauskünfte keine Unterscheidung zwischen Bedarfs- und Festmedikation getroffen. Daher ist anzunehmen, dass sich einzelne Kombinationsangaben aufgrund einer bedarfsweisen Einnahme ergaben. Dies muss als erhebliche Einschränkung bei der Interpretierbarkeit angesehen werden.

Außerdem ist zum Messzeitpunkt zu T4 ein hoher Datenverlust (Fehlende Daten bei T0= 13,2 %, hingegen bei T4= 54,1%) zu verzeichnen. Dies kann mit der hohen Zahl der Dropouts im Intention-to-Treat-Sample (52,9 % des ITT-Samples) begründet werden.

Aus diesem Grunde wurde die Gruppeneinteilung bezüglich der AD-Einnahme ausschließlich anhand der Auskünfte zu T0 vorgenommen und auch in den Verlaufsuntersuchungen fortgeführt. Auch zur Hypothesentestung der Gruppe 2, in denen Ergebnisse des BDI-II und QIDS-C zum Messzeitpunkt T4 verwendet wurden, wurden lediglich T0- Medikationsdaten einbezogen. Das heißt jegliche Veränderungen in der Medikation von T0 zu T4 wurden nicht berücksichtigt. Aber bei Betrachtung der vorhandenen Verlaufsdaten (s. Kap 3.7.3) kann von einer gewissen Konstanz in der antidepressiven Medikation ausgegangen werden, sodass dieses Vorgehen zwar kritisiert werden kann, aber gerechtfertigt erscheint.

Das Vorgehen in Hypothesentestung 1.2 unterliegt weiteren methodischen Schwächen. Denn es wird eine genaue Trennschärfe in der Diagnostik zwischen den episodischen und chronischen Diagnosen suggeriert. Sowohl die praktische Erfahrung als auch aktuelle Ergebnisse aus der Versorgungsforschung zeigen, dass dies trotz genauer Diagnosekriterien nicht in jedem Fall gegeben ist. Oftmals ist eine genaue Unterscheidung zwischen chronischer und episodischer Depression nicht möglich. So fiel bei AOK-PatientInnen sowohl eine gehäufte Kodierung unspezifischer Depressionsdiagnosen als auch die seltene Verwendung der ICD-Diagnosegruppen Dysthymie (F34.1) und rezidivierende Depression (F33.x) auf. Die Krankenkassendaten weisen darauf hin, dass die Prävalenzrate bei bevölkerungsbasierten Befragungen jedoch um ein Vielfaches höher liegt (Gerste and Roick 2014). Die fehlende diagnostische

Sensitivität in dieser Hinsicht schränkt die Interpretierbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von Chronizität und AD-Einnahme ein.

Eine weitere Einschränkung resultiert aus den Ergebnissen der Homogenitätstestung. Alle statistischen Untersuchungen hinsichtlich Schweregrad, Therapieform und Geschlecht basieren auf der Einteilung in eine Gruppe mit Antidepressiva und eine Gruppe ohne Antidepressiva. Allerdings wurden bereits in der Homogenitätstestung mehrere konfundierende Faktoren festgestellt. Diese betrafen signifikant das Alter, den Partnerstatus, sowie das Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung. Es zeigten sich deutliche Hinweise auf Unterschiede in Geschlecht und Schulabschluss der Vergleichsgruppen. Zwar wurden diese Faktoren in der Diskussion berücksichtigt, doch kann der Einfluss dieser fünf Faktoren nur unzureichend beurteilt werden.

Gleichsam bieten genau diese Ergebnisse vielseitige Ansätze für weitere Forschungsfragen, da sich die Einnahme nach den Erkenntnissen dieser Arbeit viel stärker an Patientenmerkmalen wie Partnerschaftsstatus oder Komorbiditäten denn an Depressionscharakteristika orientiert. So scheint sich die Einnahme von Antidepressiva in dieser naturalistischen Forschungsarbeit nur bedingt nach den Leitlinienempfehlungen zu richten. Daher bedarf es hierzu dringend weiterer Forschungsarbeit, die jedoch nur sehr eingeschränkt in experimentellen Studien der evidenzbasierten Medizin möglich ist (Weiss 2016). Die Entwicklung einer realitätsnahen Forschung zur Beleuchtung der Zusammenhänge zwischen Psychopharmakologie und Psychotherapie erscheint daher notwendig.

Als Grund dafür kann der Mangel an Forschungsprojekten zur Verbindung von Psychopharmakotherapie und Psychotherapie gesehen werden. So sollte zum Einen die bestmögliche Kombination der Behandlungsmodalitäten oder phasenspezifischen Behandlungsstrategien weiter eruiert werden (Huhn et al. 2014). Leider sind viele Studien auf wenige Wochen ohne Follow-Up konzipiert, sodass Langzeitergebnisse nicht erfasst werden können.

Zum anderen bedarf es aber auch inhaltlicher Konzepte einer Integration der Psychopharmakologie in psychotherapeutische Verfahren. Nach Küchenhoff fehle es an

einer Theorie der integrativen Technik in der Psychoanalyse, sodass Medikamentenvergabe schamvoll verleugnet oder nicht ausreichend in Erwägung gezogen werde (Küchenhoff 2005). Auf Basis der OPD (Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik) hat Küchenhoff bereits ein Modell der Behandlungstechnik entwickelt (Küchenhoff 2016). Dies kann auch für Forschungsfragen als erster Ansatz dienen um die schwierigen Beziehung von Psychopharmaka und Psychotherapie weiter zu beleuchten.

6. Quellenverzeichnis

- Abholz, H. - H., and N. Schmacke. 2014. 'Patienten mit Traurigkeit und Depression – Prävalenz, Therapie und Versorgung in der Hausarztpraxis.' in J. Klauber, C. Günster, B. Gerste, B.-P. Robra and N. Schmacke (eds.), *Versorgungs-Report 2013/2014. Schwerpunkt Depression* (Schattauer: Stuttgart).
- Adamczyk, K. 2016. 'An Investigation of Loneliness and Perceived Social Support Among Single and Partnered Young Adults', *Curr Psychol*, 35: 674-89.
- Alcaro, A., J. Panksepp, J. Witzak, D. J. Hayes, and G. Northoff. 2010. 'Is subcortical-cortical midline activity in depression mediated by glutamate and GABA? A cross-species translational approach', *Neurosci Biobehav Rev*, 34: 592-605.
- Angst, J., P. Scheidegger, and M. Stabl. 1993. 'Efficacy of moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale', *Clin Neuropharmacol*, 16 Suppl 2: S55-62.
- Anisman, H., Z. Merali, M. O. Poulter, and S. Hayley. 2005. 'Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies', *Curr Pharm Des*, 11: 963-72.
- APA, American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders:DSM-IV* (Washington, DC).
- . 2010. *Treatment of Patients With Major Depressive Disorder* (Washington, DC).
- . 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (American Psychiatric Association).
- Ärzteblatt, Deutsches. 2013. 'Frauen erhalten häufiger Antidepressiva', Accessed 10.01.2017. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/50640/Frauen-erhalten-haeufiger-Antidepressiva>.
- Bauer, M., N. El-Khalili, C. Datto, J. Szamosi, and H. Eriksson. 2010. 'A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder', *J Affect Disord*, 127: 19-30.
- Beck, A.T. 1974. 'The development of depression: a cognitive model.' in R.J. Friedmann & M.M. Katz (ed.), *The psychology of depression* (New York).
- Beck, A.T., and R.A. Steer. 1987. *Beck Depression Inventory. BDI* (Psychological Corporation: San Antonio).
- Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown. 1996. *Manual for the Beck Depression Inventory-II* (Psychological Corporation: San Antonio).
- Beck, A.T., C.H. Ward, M. Medelson, J. Mock, and J. Erbaugh. 1961. 'An Inventory for Measuring Depression', *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-71.
- Becker, A., M. Becker, and P. Engeser. 2013. *DEGAM-Leitlinie Chronischer Schmerz* (DEGAM).
- Benkert, O., and H. Hippus. 2015. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (Springer-Verlag: Berlin Heidelberg).
- Bertelsen, A., B. Harvald, and M. Hauge. 1977. 'A Danish twin study of manic-depressive disorders', *Br J Psychiatry*, 130: 330-51.
- Beutel, M. E., M. Leuzinger-Bohleber, B. Rüger, U. Bahrke, A. Negele, A. Haselbacher, G. Fiedler, W. Keller, and M. Hautzinger. 2012. 'Psychoanalytic and cognitive-behavior therapy of chronic depression: study protocol for a randomized controlled trial', *Trials*, 13: 117.

- Blackburn, I. M., and R. G. Moore. 1997. 'Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression', *Br J Psychiatry*, 171: 328-34.
- Blatt, S.J. 1998. 'Contributions of psychoanalysis to the understanding and treatment of depression', *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 46: 723-52.
- Blendy, J. A. 2006. 'The role of CREB in depression and antidepressant treatment', *Biol Psychiatry*, 59: 1144-50.
- Bogerts, B., and M. Walter. 2011. 'Funktionell-neuroanatomische und neuropathologische Grundlagen psychischer Erkrankungen.' in H.-J. Möller (ed.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (Springer-Verlag Berlin: Heidelberg).
- Bohleber, W. . 2005. 'Zur Psychoanalyse der Depression', *Psyche – Z Psychoanal*, 59: 781-88.
- Böker, H. 2011. *Psychotherapie der Depression* (Verlag Hans Huber: Bern).
- . 2016. 'Psychotherapie und Pharmakotherapie bei depressiv Erkrankten.' in J. Küchenhoff (ed.), *Psychoanalyse und Psychopharmakologie. Grundlagen, Klinik, Forschung* (W. Kohlhammer: Stuttgart).
- Böker, H., P. Hartwich, and G. Northo. 2016. *Neuropsychodynamisch Psychiatrie* (Springer-Verlag: Heidelberg).
- Bostwick, J. M., and V. S. Pankratz. 2000. 'Affective disorders and suicide risk: a reexamination', *Am J Psychiatry*, 157: 1925-32.
- Boyd, A., S. Van de Velde, M. Pivette, M. Ten Have, S. Florescu, S. O'Neill, J. M. Caldas-de-Almeida, G. Vilagut, J. M. Haro, J. Alonso, V. Kovess-Masfety, and Eu-Wmh investigators. 2015. 'Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study', *Eur Psychiatry*, 30: 778-88.
- Braun, K., and B. Bogerts. 2001. '[Experience guided neuronal plasticity. Significance for pathogenesis and therapy of psychiatric diseases]', *Nervenarzt*, 72: 3-10.
- Bruce, M. L., D. T. Takeuchi, and P. J. Leaf. 1991. 'Poverty and psychiatric status. Longitudinal evidence from the New Haven Epidemiologic Catchment Area study', *Arch Gen Psychiatry*, 48: 470-4.
- Bundesamt, Statistisches. 2015. 'Todesursachen in Deutschland 2014.' in, *Fachserie 12*.
- Burnand, Y., A. Andreoli, E. Kolatte, A. Venturini, and N. Rosset. 2002. 'Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression', *Psychiatr Serv*, 53: 585-90.
- Busch, M. A., U. E. Maske, L. Ryl, R. Schlack, and U. Hapke. 2013. '[Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]', *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 733-9.
- Cafferata, G. L., and S. M. Meyers. 1990. 'Pathways to psychotropic drugs. Understanding the basis of gender differences', *Med Care*, 28: 285-300.
- Carter, J. D., C. M. Frampton, R. T. Mulder, S. E. Luty, and P. R. Joyce. 2010. 'The relationship of demographic, clinical, cognitive and personality variables to the discrepancy between self and clinician rated depression', *J Affect Disord*, 124: 202-6.
- Caspi, A., K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. Martin, A. Braithwaite, and R. Poulton. 2003. 'Influence of life stress on

- depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene', *Science*, 301: 386-9.
- Corruble, E., D. Ginestet, and J. D. Guelfi. 1996. 'Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review', *J Affect Disord*, 37: 157-70.
- Cuijpers, P., J. Dekker, S. D. Hollon, and G. Andersson. 2009. 'Adding Psychotherapy to Pharmacotherapy in the Treatment of Depressive Disorders in Adults: A Meta-Analysis', *J Clin Psychiatry*.
- Cuijpers, P., A. van Straten, J. Schuurmans, P. van Oppen, S. D. Hollon, and G. Andersson. 2010. 'Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis', *Clin Psychol Rev*, 30: 51-62.
- Cuijpers, P., A. van Straten, L. Warmerdam, and G. Andersson. 2009. 'Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis', *Depress Anxiety*, 26: 279-88.
- de Jong-Meyer, R., M. Hautzinger, C. Kühner, and E. Schramm. 2007. *Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie affektiver Störungen* (Hogrefe: Göttingen).
- de Jonghe, F., M. Hendriksen, G. van Aalst, S. Kool, V. Peen, R. Van, E. van den Eijnden, and J. Dekker. 2004. 'Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression', *Br J Psychiatry*, 185: 37-45.
- de Maat, S., J. Dekker, R. Schoevers, G. van Aalst, C. Gijsbers-van Wijk, M. Hendriksen, S. Kool, J. Peen, R. Van, and F. de Jonghe. 2008. 'Short Psychodynamic Supportive Psychotherapy, Antidepressants and their combination in the treatment of major depression: a mega analysis based on three randomized controlled trails', *Depress Anxiety*, 25: 565-74.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, and Leitliniengruppe Unipolare Depression. 2015. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage, Version 1* (DGRW: www.depression.versorgungsleitlinien.de).
- Dilling, H., H. Freyberger, and WHO. 2012. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen* (Verlag Hans Huber: Bern).
- Domenech-Abella, J., E. Lara, M. Rubio-Valera, B. Olaya, M. V. Moneta, L. A. Rico-Uribe, J. L. Ayuso-Mateos, J. Mundo, and J. M. Haro. 2017. 'Loneliness and depression in the elderly: the role of social network', *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 52: 381-90.
- Döring, N., and J. Bortz. 2016. 'Bestimmung von Teststärke, Effektgröße und optimalem Stichprobenumfang.' in N. Döring and J. Bortz (eds.), *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften* (Springer-Verlag Berlin: Heidelberg).
- Duman, R. S., and L. M. Monteggia. 2006. 'A neurotrophic model for stress-related mood disorders', *Biol Psychiatry*, 59: 1116-27.
- Eicke-Spengler, M. 1977. 'Zur Entwicklung der psychoanalytischen Theorie der Depression. Ein Literaturbericht', *Psyche – Z Psychoanal*, 12: 1079-125.
- Fava, G. A., C. Ruini, C. Rafanelli, L. Finos, S. Conti, and S. Grandi. 2004. 'Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression', *Am J Psychiatry*, 161: 1872-6.
- Fonagy, P., F. Rost, J. A. Carlyle, S. McPherson, R. Thomas, R. M. Pasco Fearon, D. Goldberg, and D. Taylor. 2015. 'Pragmatic randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: the Tavistock Adult Depression Study (TADS)', *World Psychiatry*, 14: 312-21.

- Fournier, J. C., R. J. DeRubeis, S. D. Hollon, S. Dimidjian, J. D. Amsterdam, R. C. Shelton, and J. Fawcett. 2010. 'Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis', *JAMA*, 303: 47-53.
- Franz, M., H. Schepank, T. Wirth, and D. Schellberg. 1992. '[Participation refusal by probands in an epidemiologic long-term study--sociodemographic, clinical and psychometric findings]', *Psychother Psychosom Med Psychol*, 42: 392-9.
- Freud, S. 1917. 'Trauer und Melancholie', *Internationale Zeitschrift für Ärztliche Psychoanalyse*, 4: 288-301.
- Freytag, A., M. Kösters, M. Schmauß, T. Becker, and J. Gensichen. 2014. 'Pharmakotherapie bei Depression.' in J. Klauber, C. Günster, B. Gerste, B.-P. Robra and N. Schmacke (eds.), *Versorgungs-Report 2013/2014. Schwerpunkt Depression* (Schattauer: Stuttgart).
- Geddes, J. R., S. M. Carney, C. Davies, T. A. Furukawa, D. J. Kupfer, E. Frank, and G. M. Goodwin. 2003. 'Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review', *Lancet*, 361: 653-61.
- Gerste, B., and C. Roick. 2014. 'Prävalenz und Inzidenz sowie Versorgung depressiver Erkrankungen in Deutschland.' in J. Klauber, C. Günster, B. Gerste, B.-P. Robra and N. Schmacke (eds.), *Versorgungs-Report 2013/2014. Schwerpunkt Depression* (Schattauer: Stuttgart).
- Gilmer, W. S., M. H. Trivedi, A. J. Rush, S. R. Wisniewski, J. Luther, R. H. Howland, D. Yohanna, A. Khan, and J. Alpert. 2005. 'Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project', *Acta Psychiatr Scand*, 112: 425-33.
- Green, A. 1993. 'Die tote Mutter', *Psyche - Z Psychoanal*, 47(3): 205 - 40.
- Harter, M., C. Klesse, M. Berger, I. Bermejo, T. Bschor, J. Gensichen, T. Harfst, M. Hautzinger, C. Kuhner, C. Mundt, W. Niebling, R. Richter, H. Schulz, and F. Schneider. 2010. 'Evidence-based treatment of depression: what does the new S3- and national healthcare guideline Unipolar Depression really recommend?', *Z Psychosom Med Psychother*, 56: 334-42.
- Härter, M., and F. Schneider. 2012. 'Affektive Störungen.' in F. Schneider (ed.), *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie* (Springer Verlag Berlin: Heidelberg).
- Hautzinger, M. 2003. *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen* (Beltz: Weinheim).
- . 2005. 'Kognitive Verhaltenstherapie bei affektiven Störungen.' in M. Leuzinger-Bohleber, S. Hau and H. Deserno (eds.), *Depression – Pluralismus in Praxis und Forschung* (Vandenhoeck & Ruprecht: Göttingen).
- . 2008. 'Psychotherapy of depression', *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51: 422-9.
- Hautzinger, M., F. Keller, and C. Kühner. 2006. *BDI-II. Beck Depressions-Inventar Revision* (Harcourt Test Services: Frankfurt a.M.).
- Hollon, S. D., R. J. DeRubeis, M. D. Evans, M. J. Wiemer, M. J. Garvey, W. M. Grove, and V. B. Tuason. 1992. 'Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination', *Arch Gen Psychiatry*, 49: 774-81.
- Hollon, S. D., R. J. DeRubeis, J. Fawcett, J. D. Amsterdam, R. C. Shelton, J. Zajecka, P. R. Young, and R. Gallop. 2014. 'Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial', *JAMA Psychiatry*, 71: 1157-64.

- Hollon, S. D., R. C. Shelton, and P. T. Loosen. 1991. 'Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression', *J Consult Clin Psychol*, 59: 88-99.
- Hughes, S., and D. Cohen. 2009. 'A systematic review of long-term studies of drug treated and non-drug treated depression', *J Affect Disord*, 118: 9-18.
- Huhn, M., M. Tardy, L. M. Spineli, W. Kissling, H. Forstl, G. Pitschel-Walz, C. Leucht, M. Samara, M. Dold, J. M. Davis, and S. Leucht. 2014. 'Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses', *JAMA Psychiatry*, 71: 706-15.
- Imel, Z. E., M. B. Malterer, K. M. McKay, and B. E. Wampold. 2008. 'A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia', *J Affect Disord*, 110: 197-206.
- Jacobi, F., M. Hofler, J. Siegert, S. Mack, A. Gerschler, L. Scholl, M. A. Busch, U. Hapke, U. Maske, I. Seiffert, W. Gaebel, W. Maier, M. Wagner, J. Zielasek, and H. U. Wittchen. 2014. 'Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH)', *Int J Methods Psychiatr Res*, 23: 304-19.
- Jacobi, F., M. Klose, and H.-U. Wittchen. 2004. 'Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage', *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 47: 736-44.
- Jobst, A., E. L. Brakemeier, A. Buchheim, F. Caspar, F. Cuijpers, K. Ebmeier, P. Falkai, R. Jan van der Gaag, W. Gaebel, S. Herpertz, T. Kurimay, L. Sabaß, K. Schnell, E. Schramm, C. Torrent, D. Wasserman, J. Wiersma, and F. Padberg. 2016. 'European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe', *European Psychiatry*, 33: 18-36.
- Keller, M. B., D. N. Klein, R. M. Hirschfeld, J. H. Kocsis, J. P. McCullough, I. Miller, M. B. First, C. P. Holzer, G. I. Keitner, and D. B. Marin. 1995. 'Results of the DSM-IV mood disorders field trial', *Am J Psychiatry*, 152: 843-9.
- Keller, M. B., P. W. Lavori, T. I. Mueller, J. Endicott, W. Coryell, R. M. Hirschfeld, and T. Shea. 1992. 'Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects', *Arch Gen Psychiatry*, 49: 809-16.
- Keller, M. B., J. P. McCullough, D. N. Klein, B. Arnow, D. L. Dunner, A. J. Gelenberg, J. C. Markowitz, C. B. Nemeroff, J. M. Russell, M. E. Thase, M. H. Trivedi, and J. Zajecka. 2000. 'A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression', *N Engl J Med*, 342: 1462-70.
- Kendler, K. S., J. W. Kuhn, J. Vittum, C. A. Prescott, and B. Riley. 2005. 'The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication', *Arch Gen Psychiatry*, 62: 529-35.
- Kim, H., J. Streltzer, and D. Goebert. 1999. 'St. John's Wort for Depression: A Meta-Analysis of Well-Defined Clinical Trials', *The Journal of Nervous & Mental Disease*, 187(9): 532-38.
- Kirsch, I., B. J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T. J. Moore, and B. T. Johnson. 2008. 'Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration', *PLoS Med*, 5: e45.

- Klein, D. N. 2008. 'Classification of depressive disorders in the DSM-V: proposal for a two-dimension system', *J Abnorm Psychol*, 117: 552-60.
- Klein, M. 1937. 'A Contribution to the Psychogenesis of Manic-Depressive States', *Int. J. Psycho-Anal.*, 16.
- . 1962. 'Mourning and its Relation to Manic-Depressive States', *Int. J. Psycho-Anal.*, 21.
- Kocsis, J. H., A. J. Gelenberg, B. Rothbaum, D. N. Klein, M. H. Trivedi, R. Manber, M. B. Keller, R. Howland, and M. E. Thase. 2008. 'Chronic forms of major depression are still undertreated in the 21st century: systematic assessment of 801 patients presenting for treatment', *J Affect Disord*, 110: 55-61.
- Kocsis, J. H., A. J. Rush, J. C. Markowitz, F. E. Borian, D. L. Dunner, L. M. Koran, D. N. Klein, M. H. Trivedi, B. Arnow, G. Keitner, S. G. Kornstein, and M. B. Keller. 2003. 'Continuation treatment of chronic depression: a comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination', *Psychopharmacol Bull*, 37: 73-87.
- Kornstein, S. G., A. F. Schatzberg, M. E. Thase, K. A. Yonkers, J. P. McCullough, G. I. Keitner, A. J. Gelenberg, C. E. Ryan, A. L. Hess, W. Harrison, S. M. Davis, and M. B. Keller. 2000. 'Gender differences in chronic major and double depression', *J Affect Disord*, 60: 1-11.
- Kristeva, J. 2007. *Schwarze Sonne. Depression und Melancholie*. (Brandes & Apsel: Frankfurt).
- Kriston, L., A. von Wolff, and L. Hölzel. 2010. 'Effectiveness of psychotherapeutic, pharmacological, and combined treatments for chronic depression: a systematic review (METACHRON)', *BMC Psychiatry*, 10: 95.
- Kriston, L., A. von Wolff, A. Westphal, L. P. Holzel, and M. Harter. 2014. 'Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis', *Depress Anxiety*, 31: 621-30.
- Krivoy, A., R. D. Balicer, B. Feldman, M. Hoshen, G. Zalsman, A. Weizman, and G. Shoval. 2015. 'The impact of age and gender on adherence to antidepressants: a 4-year population-based cohort study', *Psychopharmacology (Berl)*, 232: 3385-90.
- Küchenhoff, J. 2005. 'Psychotherapie und Psychopharmakotherapie', *Schweiz Arch Neurol Psy- chiatr* 2005;156:13–9.
- . 2016. 'Die Analyse der therapeutischen Beziehung und die Psychopharmakotherapie.' in, *Psychoanalyse und Psychopharmakologie. Grundlagen, Klinik, Forschung*. (W. Kohlhammer: Stuttgart).
- Kuehner, C. 2003. 'Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations', *Acta Psychiatr Scand*, 108: 163-74.
- Laux, G. 2011. 'Depressive Störungen.' in H.-J. Möller (ed.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (Springer-Verlag Berlin: Heidelberg).
- Leonard, B. E., and A. Myint. 2009. 'The psychoneuroimmunology of depression', *Hum Psychopharmacol*, 24: 165-75.
- Leuzinger-Bohleber, M. 2010. 'Depression und Neuroplastizität: Psychoanalytische Klinik und Forschung. Eine Einführung.' in K. Röckerat & L.V. Strauss (Hrsg.) M. Leuzinger-Bohleber (ed.), *Depression und Neuroplastizität. Psychoanalytische Klinik und Forschung* (Brandes & Apsel: Frankfurt a.M.).

- Leuzinger-Bohleber, M. . 2005. 'Chronifizierende Depression: Eine Indikation für Psychoanalysen und psychoanalytische Langzeitbehandlungen', *Psyche – Z Psychoanal*, 59: 789-815.
- Leuzinger-Bohleber, M., Bahrke U., M. Beutel, H. Deserno, J. Edinger, G. Fiedler, A. Haselbacher, M. Hautzinger, L. Kallenbach, W. Keller, A. Negele, N. Pfenning-Meerkötter, H. Prestele, T. Strecker-von-Kannen, U. Stuhr, and A. Will. 2010. 'Psychoanalytische und kognitiv-verhaltenstherapeutische Langzeittherapien bei chronischer Depression: Die LAC- Depressionsstudie', *Psyche - Z Psychoanal*, 64: 782-832.
- Lieb, R., B. Isensee, M. Hofler, H. Pfister, and H. U. Wittchen. 2002. 'Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study', *Arch Gen Psychiatry*, 59: 365-74.
- Linkowski, P., J. Mendlewicz, M. Kerkhofs, R. Leclercq, J. Golstein, M. Brasseur, G. Copinschi, and E. Van Cauter. 1987. '24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment', *J Clin Endocrinol Metab*, 65: 141-52.
- Lohse, M. J., and B. Müller-Oerlinghausen. 2016. 'Psychopharmaka.' in U. Schwabe and D. Paffrath (eds.), *Arzneiverordnungsreport 2016* (Springer-Verlag Berlin: Heidelberg).
- Maes, M., E. Bosmans, and H. Y. Meltzer. 1995. 'Immunoendocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol', *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245: 172-8.
- Mann, J. J., D. A. Brent, and V. Arango. 2001. 'The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system', *Neuropsychopharmacology*, 24: 467-77.
- Mazure, C. M., M. L. Bruce, P. K. Maciejewski, and S. C. Jacobs. 2000. 'Adverse life events and cognitive-personality characteristics in the prediction of major depression and antidepressant response', *Am J Psychiatry*, 157: 896-903.
- McGinn, L. K., G. M. Asnis, S. Suchday, and M. Kaplan. 2005. 'Increased personality disorders and Axis I comorbidity in atypical depression', *Compr Psychiatry*, 46: 428-32.
- Mentzos, S. 2011. *Lehrbuch der Psychodynamik* (Vandenhoeck & Ruprecht: Göttingen).
- Miller, I. W., W. H. Norman, and G. I. Keitner. 1999. 'Combined treatment for patients with double depression', *Psychother Psychosom*, 68: 180-5.
- Moncrieff, J., and I. Kirsch. 2005. 'Efficacy of antidepressants in adults', *BMJ*, 331: 155-7.
- Moncrieff, J., S. Wessely, and R. Hardy. 2004. 'Active placebos versus antidepressants for depression', *Cochrane Database Syst Rev*: CD003012.
- Morabia, A., J. Fabre, and J. P. Dunand. 1992. 'The influence of patient and physician gender on prescription of psychotropic drugs', *J Clin Epidemiol*, 45: 111-6.
- Murphy, J. A., and G. J. Byrne. 2012. 'Prevalence and correlates of the proposed DSM-5 diagnosis of Chronic Depressive Disorder', *J Affect Disord*, 139: 172-80.
- Negele, A., J. Kaufhold, L. Kallenbach, and M. Leuzinger-Bohleber. 2015. 'Childhood Trauma and Its Relation to Chronic Depression in Adulthood', *Depress Res Treat*, 2015: 650804.

- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2009. *Depression in adults: recognition and management* (NICE).
- Oestergaard, S., and C. Møldrup. 2010. 'Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: A meta-analysis', *Journal of Affective Disorders*, 131: 24–36.
- Ormel, J., M. Vonkorff, A. J. Oldehinkel, G. Simon, B. G. Tiemens, and T. B. Ustun. 1999. 'Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients', *Psychol Med*, 29: 847-53.
- Park, S. C., M. S. Lee, N. Shinfuku, N. Sartorius, and Y. C. Park. 2015. 'Gender differences in depressive symptom profiles and patterns of psychotropic drug usage in Asian patients with depression: Findings from the Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns for Antidepressants study', *Aust N Z J Psychiatry*, 49: 833-41.
- Penn, E., and D. K. Tracy. 2012. 'The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression', *Ther Adv Psychopharmacol*, 2: 179-88.
- Pezawas, L., A. Meyer-Lindenberg, E. M. Drabant, B. A. Verchinski, K. E. Munoz, B. S. Kolachana, M. F. Egan, V. S. Mattay, A. R. Hariri, and D. R. Weinberger. 2005. '5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression', *Nat Neurosci*, 8: 828-34.
- Post, R. M. 1992. 'Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder', *Am J Psychiatry*, 149: 999-1010.
- Quante, A., F. Regen, F. Schindler, K. Volkmer, E. Severus, C. Urbanek, A. Luborzewski, S. Roepke, and I. Anghelescu. 2013. 'Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study', *Psychiatr Danub*, 25: 214-20.
- Quindeau, I. 2008. *Psychoanalyse* (UTB: Paderborn).
- Rao, M. L., S. Ruhrmann, B. Retey, N. Liappis, J. Fuger, M. Kraemer, S. Kasper, and H. J. Moller. 1996. 'Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome', *Pharmacopsychiatry*, 29: 180-6.
- Riederer, P., W. E. Müller, A. Eckert, and J. Thome. 2011. 'Störungen der Neurotransmission und Signaltransduktion als Grundlage psychischer Erkrankungen.' in H.-J. Möller (ed.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (Springer-Verlag Berlin: Heidelberg).
- Roniger, A., C. Spath, U. Schweiger, and J. P. Klein. 2015. 'A Psychometric Evaluation of the German Version of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16) in Outpatients with Depression', *Fortschr Neurol Psychiatr*, 83: 17-22.
- Roose, S. P. 2011. "Diskussion der LAC-Depressionsstudie." In *Tagung Chronische Depression*. Frankfurt a. M.: unpublizierter Vortrag.
- Rüger, U., and E. Leibing. 1999. 'Bildungsstand und Psychotherapieindikation – Der Einfluß auf die Wahl des Behandlungsverfahrens und die Behandlungsdauer', *Psychotherapeut*, 44: 214-19.
- Rupprecht, R., and N. Müller. 2011. 'Psychoneuroendokrinologische und psychoneuroimmunologische Grundlagen psychischer Erkrankungen.' in H.-J.

- Möller (ed.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (Springer-Verlag Berlin: Heidelberg).
- Rush, A. J., D. E. Giles, M. A. Schlessler, C. L. Fulton, J. Weissenburger, and C. Burns. 1986. 'The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings', *Psychiatry Res*, 18: 65-87.
- Rush, A. J., C. M. Gullion, M. R. Basco, R. B. Jarrett, and M. H. Trivedi. 1996. 'The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties', *Psychol Med*, 26: 477-86.
- Rush, A. J., M. H. Trivedi, H. M. Ibrahim, T. J. Carmody, B. Arnow, D. N. Klein, J. C. Markowitz, P. T. Ninan, S. Kornstein, R. Manber, M. E. Thase, J. H. Kocsis, and M. B. Keller. 2003. 'The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression', *Biol Psychiatry*, 54: 573-83.
- Rush, A. J., M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski, A. A. Nierenberg, J. W. Stewart, D. Warden, G. Niederehe, M. H. Thase, P. W. Lavori, B. D. Lebowitz, P. J. McGrath, J. F. Rosenbaum, H. A. Sackeim, D. J. Kupfer, J. Luther, and M. Fava. 2006. 'Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report', *Am J Psychiatry*, 163: 1905–17.
- Sagud, M., A. Mihaljevic-Peles, D. Muck-Seler, M. Jakovljevic, and N. Pivac. 2006. 'Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study', *Psychopharmacology (Berl)*, 187: 511-4.
- Schauenburg, H., M. Beutel, T. Bronisch, M. Hautzinger, F. Leichsenring, C. Reimer, U. Rüger, I. Sammet, and M. Wolfersdorf. 1999. 'Zur Psychotherapie der Depression', *Psychotherapeut*, 44: 127-36.
- Schauenburg, H., C. Leiendecker, R. Simon, J. Kuchenhoff, and M. Franz. 2009. 'New German guidelines for the treatment of depression - the central role of psychotherapy', *Z Psychosom Med Psychother*, 55: 354-64.
- . 2010. 'Work in progress--why evidence-based guidelines do not mean the end of controversial discussions', *Z Psychosom Med Psychother*, 56: 343-7.
- Schildkraut, J. J. 1965. 'The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence', *Am J Psychiatry*, 122: 509-22.
- Sigmund-Freud-Institut. 2017. 'LAC -Projektbeschreibung', Accessed 22.05.2017. <http://www.sfi-frankfurt.de/forschung/forschungsfeld-2/depressionsstudie/projektbeschreibung.html>.
- Simoni-Wastila, L. 1998. 'Gender and psychotropic drug use', *Med Care*, 36: 88-94.
- Smit, F., P. Cuijpers, J. Oostenbrink, N. Batelaan, R. de Graaf, and A. Beekman. 2006. 'Costs of nine common mental disorders: implications for curative and preventive psychiatry', *J Ment Health Policy Econ*, 9: 193-200.
- Smith, K. A., C. G. Fairburn, and P. J. Cowen. 1997. 'Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan', *Lancet*, 349: 915-9.
- Sotsky, S. M., D. R. Glass, M. T. Shea, P. A. Pilkonis, J. F. Collins, I. Elkin, J. T. Watkins, S. D. Imber, W. R. Leber, and J. Moyer. 1991. 'Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program', *Am J Psychiatry*, 148: 997-1008.

- Spijker, J., A. van Straten, C. L. Bockting, J. A. Meeuwissen, and A. J. van Balkom. 2013. 'Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: a systematic review', *Can J Psychiatry*, 58: 386-92.
- Stassen, H. H., J. Angst, D. Hell, C. Scharfetter, and A. Szegedi. 2007. 'Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients', *J Clin Psychiatry*, 68: 1195-205.
- Thase, M. E., J. B. Greenhouse, E. Frank, C. F. Reynolds, 3rd, P. A. Pilkonis, K. Hurley, V. Grochocinski, and D. J. Kupfer. 1997. 'Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations', *Arch Gen Psychiatry*, 54: 1009-15.
- Trivedi, M. H., A. J. Rush, H. M. Ibrahim, T. J. Carmody, M. M. Biggs, T. Suppes, M. L. Crismon, K. Shores-Wilson, M. G. Toprac, E. B. Dennehy, B. Witte, and T. M. Kashner. 2004. 'The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation', *Psychol Med*, 34: 73-82.
- Turner, E. H., A. M. Matthews, E. Linardatos, R. A. Tell, and R. Rosenthal. 2008. 'Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy', *N Engl J Med*, 358: 252-60.
- van Schaik, D. J., A. F. Klijn, H. P. van Hout, H. W. van Marwijk, A. T. Beekman, M. de Haan, and R. van Dyck. 2004. 'Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care', *Gen Hosp Psychiatry*, 26: 184-9.
- Weiss, H. 2016. 'Konzeptionelle Überlegungen zum Verhältnis von empirischer und klinischer psychoanalytischer Forschung am Beispiel chronischer Depressivität.' in H. Böker, P. Hartwich and G. Northo (eds.), *Neuropsychodynamisch Psychiatrie* (Springer-Verlag: Heidelberg).
- WHO. 2008. *The global burden of disease: 2004 update*. (World Health Organisation: Geneva).
- Will, H., Y. Grabenstedt, G. Völkl, and G. Banck. 2008. *Depression. Psychodynamik und Therapie* (Kohlhammer: Stuttgart).
- Wilson. 2017. 'Practical Meta-Analysis Effect Size Calculator'. <http://gemini.gmu.edu/cebcp/EffectSizeCalculator/>.
- Winkler, D., E. Pjrek, and S. Kasper. 2005. 'Anger attacks in depression -evidence for a male depressive syndrome', *Psychother Psychosom*, 74: 303-7.
- Wittchen, H. U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jonsson, J. Olesen, C. Allgulander, J. Alonso, C. Faravelli, L. Fratiglioni, P. Jennum, R. Lieb, A. Maercker, J. van Os, M. Preisig, L. Salvador-Carulla, R. Simon, and H. C. Steinhausen. 2011. 'The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010', *Eur Neuropsychopharmacol*, 21: 655-79.
- Wittchen, H.-U. 1998. *Handbuch psychischer Störungen. Eine Einführung* (Psychologie Verlags Union: Weinheim).
- Wittchen, H.-U., M. Zaudig, and T. Fydrich. 1997. *SKID. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II*. (Hogrefe: Göttingen).

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 chronische Depressionen nach DSM-IV-TR*	17
Abbildung 2 Studiendesign der LAC-Studie*	41
Abbildung 3 Zeitstrahl LAC-Studie (Sigmund-Freud-Institut 2017)	42
Abbildung 4 Histogramm Alter	71
Abbildung 5 Antidepressive Medikation zu T0.....	74
Abbildung 6 Antidepressive Medikation zu T0 nach Wirkstoffgruppen.....	75
Abbildung 7 Antidepressive Medikation zu T4.....	76
Abbildung 8 Antidepressive Medikation zu T4 nach Wirkstoffgruppen.....	77
Abbildung 9 Histogramm BDI-II zu T0	78
Abbildung 10 Histogramm QIDS-C zu T0.....	78
Abbildung 11 Histogramm BDI-II Differenz T4-T0.....	80
Abbildung 12 Histogramm QIDS-C Differenz T4-T0.....	80
Abbildung 13 Histogramm BDI-II Differenz bei BDI>28	81
Abbildung 14 Histogramm QIDS-C Differenz bei BDI>28.....	81
Abbildung 15 Verordnungen von AD 2006 bis 2015 in Deutschland in Mio. DDD * ..	91

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10*	15
Tabelle 2 Cut-off-Werte des Beck Depressions-Inventar-II nach (Beck et al. 1961; Beck and Steer 1987; Beck, Steer, and Brown 1996).....	46
Tabelle 3 Referenzwerte zu Cohens δ modifiziert nach (Döring and Bortz 2016)	49
Tabelle 4 Einteilung der Wirkstoffklassen mit Abkürzungen	50
Tabelle 5 Gruppeneinteilung der Wirkstoffklassen	51
Tabelle 6 Verlaufsbeschreibung antidepressiver Medikation (AD_Verlauf_einfach) ...	52
Tabelle 7 Soziodemografische Daten und Diagnosen	53
Tabelle 8 Homogenitätsprüfung der Stichprobe	72
Tabelle 9 Antidepressive Medikation zu T0.....	74
Tabelle 10 Psychopharmakologische Medikation zu T0 nach Wirkstoffgruppen.....	75
Tabelle 11 Psychopharmakologische Medikation zu T4	76
Tabelle 12 Psychopharmakologische Medikation zu T4 nach Wirkstoffgruppen.....	77
Tabelle 13 Test Hypothese 1.1.....	79
Tabelle 14 Test Hypothese 1.2.....	79
Tabelle 15 Test Hypothese 2.1.....	81
Tabelle 16 Test Hypothese 2.2.....	82
Tabelle 17 Test Hypothese 2.3.....	83
Tabelle 18 Test Hypothese 2.4.....	83
Tabelle 19 Test Hypothese 3.1.....	84
Tabelle 20 Test Hypothese 3.2.....	84
Tabelle 21 Test Hypothese 4.1.....	85

9. Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR	5-Hydroxytryptamintransporter-linked polymorphic region
AD	Antidepressivum/Antidepressiva
ANOVA	analysis of variance
AP-1	Aktivator-Protein-1
APA	American Psychiatric Association
APSY	Antipsychotika
ATYP	Atypische Antidepressiva
BDNF-TrkB	Brain derived neurotrophic factor - Tropomyosin receptor kinase B
BENZO	Benzodiazepine
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CGI	Clinical Global Impression
CI	confidence intervall
COX2	Cyclooxygenase 2
CREB	cAMP response element-binding protein
CRF	Corticotropin releasing factor
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CT	Computertomografie
δ	Cohens D
DALY	Disability-adjusted Life Years
DALYs	Disability-adjusted Life Years
DDD	Definierten Tagesdosen
df	degrees of freedom
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders Version 5
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	gamma aminobutyric acid
HRSD	Hamilton Rating Scale Depression
ITT	Intention to treat
KVT	Kognitiven Verhaltenstherapie
LAC	Langzeittherapie bei chronischen Depressionen
MAOI	Monoaminoxidaseinhibitor
MDD	Major depressive disorder
MDT	medio-dorsaler Thalamus

n	numbers
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
NNT	numbers needed to treat
OPD	Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik
PACC	prägenualer anteriorer cingulärer Cortex
PAT	Psychoanalytische Therapie
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PFLANZ	Pflanzliche Präparate
QLDS	Quality of Life Depression Scale
RCT	Randomised Controlled Trails
SCL	symptom checklist
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNRI	Serotonin- Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SONST	Sonstige
SPSP	short psychodynamic support psychotherapy
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TetraCA	Tetrazyklische Antidepressiva
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VMPFC	ventro-medialer präfrontaler Cortex
VS	ventrales Striatum
WHO	World Health Organisation

2. Pessimismus

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird

3. Versagensgefühle

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

4. Verlust von Freude

- 0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle

6. Bestrafungsgefühle

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

7. Selbstablehnung

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie immer
- 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren
- 2 Ich bin von mir enttäuscht
- 3 Ich lehne mich völlig ab

8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert

9. Suizidgedanken

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

10. Weinen

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht

11. Unruhe

- 0 Ich bin nicht unruhiger als sonst
- 1 Ich bin unruhiger als sonst
- 2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, stillzusitzen
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss

12. Interessensverlust

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren

13. Entschlusslosigkeit

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer
- 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen
- 2 Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen

14. Wertlosigkeit

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos

15. Energieverlust

- 0 Ich habe so viel Energie wie immer
- 1 Ich habe weniger Energie als sonst
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun

16. Schlafgewohnheiten

- 0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert
- 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst
- 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst
- 2a Ich schlafe viel mehr als sonst
- 2b Ich schlafe viel weniger als sonst
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen

17. Reizbarkeit

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst
- 1 Ich bin reizbarer als sonst
- 2 Ich bin viel reizbarer als sonst
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt

18. Veränderungen des Appetits

- 0 Mein Appetit hat sich nicht verändert
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst
- 2b Mein Appetit ist viel größer als sonst
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit
- 3b Ich habe ständig Heißhunger

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren

20. Ermüdung oder Erschöpfung

- 0 Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann

21. Verlust an sexuellem Interesse

- 0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren

10.3 QIDS-C

Bitte beurteilen Sie jede Frage bezogen auf die letzten 7 Tage. Machen Sie einen Kreis um die Zahl, die den Patienten während der letzten Woche am besten beschreibt.

I.

1. Einschlafschwierigkeiten

0. Patient brauchte nie länger als 30 Min. um einzuschlafen.
1. Patient brauchte an weniger als der Hälfte der Woche mindestens 30 Min. um einzuschlafen
2. Patient brauchte an mehr als der Hälfte der Woche mindestens 30 Min. um einzuschlafen
3. Patient brauchte an mehr als der Hälfte der Woche mindestens 1 Stunde um einzuschlafen

2. Nächtliches Erwachen

0. Patient wachte während der Nacht nie auf
1. Patient berichtete von einem leichten Schlaf mit einigen kurzen Wachphasen in der Nacht (*unruhiger, gestörter Schlaf*)
2. Patient wurde zumindest einmal jede Nacht wach, doch schlief leicht wieder ein (*wacht auf*)
3. Patient wurde mehr als einmal pro Nacht, während mehr als der Hälfte der Woche wach und es dauerte mindestens 20 Min., um wieder einzuschlafen

3. Früherwachen

0. Patient wurde während weniger als der Hälfte der Woche eine halbe Stunde oder weniger früher wach
1. Patient wurde während mehr als der Hälfte der Woche eine halbe Stunde oder mehr früher wach
2. Patient wurde während mehr als der Hälfte der Woche eine Stunde zu früh wach
3. Patient wurde während mehr als der Hälfte der Woche zwei Stunden zu früh wach

4. Hypersomnia

0. Patient schlief nicht mehr als 8 Stunden
1. Patient schlief nicht mehr als 10 Stunden während 24 Stunden
2. Patient schlief nicht mehr als 12 Stunden während 24 Stunden
3. Patient schlief mehr als 12 Stunden während 24 Stunden

II

5. Appetitabnahme

0. Patient zeigte keine Veränderungen des gewöhnlichen Appetit- und Hungergefühls
1. Patient aß weniger als gewöhnlich (Frequenz und/oder Menge)

2. Patient aß deutlich weniger als gewöhnlich und nur unter großer Anstrengung (*sich überwunden*)
3. Patient aß selten während 24 Stunden und nur mit großer Anstrengung oder mit Aufforderung/Kontrolle durch andere

6. Appetitzunahme

0. Patient zeigt keine Veränderungen des gewöhnlichen Appetit- und Hungergefühls
1. Patient verspürte häufig während der Woche eine Steigerung des Appetitgefühls
2. Patient aß regelmäßig mehr als gewöhnlich (Frequenz und /oder Menge)
3. Patient verspürte deutliche Steigerung des Appetits, verbunden mit dem Drang zum Überessen oder zu Zwischenmahlzeiten

7. Gewichtsabnahme (ohne absichtliche Diät)

0. Patient zeigt keine Gewichtsveränderung
1. Patient empfindet, als ob geringe Gewichtsreduktion auftrat
2. Patient verlor zwei oder mehr Pfund
3. Patient verlor fünf oder mehr Pfund

8. Gewichtszunahme

0. Patient zeigt keine Gewichtsveränderung
1. Patient empfindet, als ob geringe Gewichtszunahme auftrat
2. Patient nahm zwei oder mehr Pfund zu
3. Patient nahm fünf oder mehr Pfund zu

III

9. Stimmung (Traurigkeit, Niedergeschlagenheit)

0. Patient war nicht traurig oder niedergeschlagen
1. Patient fühlte sich weniger als die Hälfte der Woche traurig oder niedergeschlagen
2. Patient fühlte sich mehr als die Hälfte der Woche traurig oder niedergeschlagen
3. Patient fühlte sich die ganze Woche über traurig und niedergeschlagen

IV

10. Konzentration, Entscheidungsvermögen

0. Patient zeigt keine Veränderung im Konzentrations- und Entscheidungsvermögen
1. Patient fühlt sich gelegentlich unentschlossen und unaufmerksam
2. Patient hat die meiste Zeit Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich zu entscheiden
3. Patient konnte sich nicht ausreichend konzentrieren, um zu Lesen oder konnte nicht einmal unbedeutende Entscheidungen treffen, war entscheidungsunfähig

V

11. Selbstbewertung

0. Patient sah sich ebenso wertvoll und verdienstwürdig wie andere Menschen
1. Patient war mehr selbstanklagend als üblich
2. Patient glaubt, dass er für andere nur eine Last sei und Probleme verursache
3. Patient grübelt über sehr viele größere und kleinere Fehler nach, die er alle in seiner Person begründet sah

VI

12. Suizidvorstellungen

0. Patient hatte keinerlei Gedanken an Selbstmord oder Tod
1. Patient empfand das Leben als leer oder nicht lebenswert
2. Patient dachte mehrfach während der Woche an Selbstmord oder den Tod
3. Patient dachte wiederholt und ernsthaft an Selbstmord oder Tod, machte spezifische Pläne oder versuchte, Selbstmord zu begehen

VII

13. Interesse/Beteiligung am Leben

0. Patient zeigte keine Veränderung des gewöhnlichen Interesses an anderen Menschen oder Aktivitäten
1. Patient bemerkte eine Verminderung des früheren Interesses an Dingen und Aktivitäten
2. Beim Patienten waren nur noch ein oder zwei frühere Interessen erhalten
3. Patient zeigte kein Interesse mehr an geliebten Dingen und früheren Aktivitäten

VIII

14. Energielosigkeit

0. Patient war voll unveränderter, gewohnter Energie
1. Patient ermüdete leichter als gewöhnlich
2. Patient musste sich mehr anstrengen, um alltägliche Dinge zu schaffen
3. Patient war aufgrund von Energielosigkeit nicht in der Lage, alltägliche Dinge zu schaffen

IX

15. Psychomotorische Verlangsamung

0. Patient zeigte normale Geschwindigkeit im Denken, Sprechen und in der Gestik/Mimik
1. Patient bemerkte verlangsamtes Denken und die Stimmmodulation ist eingeschränkt

2. Patient berichtet von verlangsamtem Denken und es dauerte einige Sekunden, bis der Patient auf Fragen reagierte (Latenz)
3. Patient reagierte nicht auf Fragen ohne ausdrückliches darauf bestehen

16. Psychomotorische Agitiertheit

0. Patient zeigte keine Steigerung der Geschwindigkeit oder Desorganisation im Denken, der Gestik/Mimik
1. Patient war unruhig, rutschte hin und her, rieb seine Hände aneinander, war zappelig o.Ä.
2. Patient beschrieb Impulse, sich ziellos bewegen zu müssen oder zeigte motorische Ruhelosigkeit
3. Patient konnte nicht stillsitzen, musste sich, trotz Aufforderung es nicht zu tun, hin- und herbewegen

Auswertung

Der Summenwert kennzeichnet die Schwere einer Depression. Ab einem Wert von 10 ist von einer depressiven Beeinträchtigung, ab einem Wert von 15 von einer ernsthaften, klinisch bedeutsamen Depression auszugehen. Der unauffällige, gesunde Bereich liegt bei Werten unter 6 Punkten.

I (höchster Wert der Items 1 bis 4)	
II (höchster Wert der Items 5 bis 8)	
III (Item 9)	
IV (Item 10)	
V (Item 11)	
VI (Item 12)	
VII (Item 13)	
VIII (Item 15)	
IX (höchster Wert der Items 15 bis 16)	
Summenwert (0-27 Punkte)	

10.4 PatientInnen-Information zu den Therapieverfahren



Sehr geehrte Untersuchungsteilnehmerin,
sehr geehrter Untersuchungsteilnehmer,

Mit der Studie „Langzeittherapie chronischer Depression“ (LAC) möchten wir einen Beitrag zu der Erforschung von Depressionen leisten. Die Ergebnisse der Untersuchung dienen dazu, die Therapie weiterzuentwickeln und zu verbessern. Die psychoanalytische Psychotherapie und die kognitive Verhaltenstherapie werden seit Langem mit gutem Erfolg in der Behandlung von Depressionen eingesetzt. Da wir nicht wissen, welche Therapieform für welchen Patienten am Besten ist, möchten wir die beiden Therapien in unserer Studie vergleichen.

Wenn Sie sich zu einer Studienteilnahme entschließen, teilen wir Sie per Zufall einer der beiden Therapieformen zu. Wenn Sie bereits eine klare Präferenz für eine bestimmte Therapieform haben, werden wir diese berücksichtigen.

Wir möchten Sie bitten, eine der beiden Möglichkeiten auszuwählen:

- Ich stimme einer zufälligen Zuteilung zu einer der beiden Therapieformen zu.
- Ich stimme einer zufälligen Zuteilung nicht zu und habe eine Präferenz für
 - Psychoanalytische Psychotherapie
 - Kognitive Verhaltenstherapie

Name: _____ Datum: _____

Vielen Dank für Ihre Angabe. Bitte händigen Sie das Blatt mit Ihrer Antwort im anschließenden Gespräch dem Therapeuten aus.

Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie zielt auf eine Veränderung des gegenwärtigen Denkens und Verhaltens ab. Die kognitive Verhaltenstherapie ist ein Anwendungsbereich der Verhaltensforschung und Lerntheorien. Im Mittelpunkt der Behandlung steht dabei die Veränderung des Verhaltens, Erlebens und Denkens durch Prozesse wie Neulernen, Umlernen und Verlernen. Therapeut und Betroffener führen zusammen eine genaue Analyse der Probleme durch, die als Lerngeschichte aus der Vergangenheit gesehen werden kann. In der Therapie werden systematisch ungünstige Verhaltensweisen und Denkmuster identifiziert und der Patient wird dazu angeleitet, hilfreiche Strategien zu entwickeln und diese schrittweise selbstständig einzusetzen, um so zu lernen die nicht optimalen Verhaltensweisen zu verändern. Die Verhaltenstherapie verfügt zur Erreichung von Veränderungen und anvisierten Lösungen, neben dem Gespräch, über eine Vielzahl von bewährten Verfahren, die zum Teil auch außerhalb der Therapiesitzung oder als Hausaufgabe im Anschluss an die Therapiesitzungen durchgeführt werden. Die Therapie findet meist mit einer Frequenz von einmal 50 Minuten in der Woche statt, kann aber je nach Behandlungsphase auch häufiger (z.B. zweimal pro Woche) oder intensiver (z.B. längere Sitzungen bis zu zwei Stunden) durchgeführt werden.

Psychoanalytische Therapie

In der psychoanalytischen Therapie wird der Einfluss untersucht, den unbewusste Wünsche und Ängste auf das bewusste Erleben und Handeln im Hier und Jetzt ausüben. Die psychoanalytische Therapie bleibt nicht, wie oft angenommen wird, bei der Aufarbeitung unbewältigter Kindheitserlebnisse stehen, sondern deckt deren unbewusste wie bewusste Wirkung im Zusammenhang mit lebensgeschichtlichen Erfahrungen auch im Hinblick auf die Zukunftsgestaltung auf. Durch die Möglichkeit in der Beziehung zum Analytiker unbewusste Beziehungsgestaltungen zu wiederholen, versucht die psychoanalytische Psychotherapie der Bedeutung wiederkehrender depressiver Verarbeitung von Lebenserfahrungen auf die Spur zu kommen. Die „Nachhaltigkeit“ psychoanalytischer Psychotherapie kann in einer „Nachentwicklung“ des eigenen Selbstwertgefühls und in der Beziehung zu nahe stehenden Menschen gesehen werden. Eine Veränderung der Symptomatik ergibt sich infolge des analytischen Prozesses, indem die bislang unzulänglichen Krankheitsursachen aufgedeckt, bearbeitet und integriert werden. Die Therapie kann mit einer Frequenz von ein- bis maximal dreimal 50 Minuten in der Woche stattfinden.

11. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Sigmund-Freud-Institut Frankfurt unter Betreuung von Professor Heinz Weiß durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch das Sigmund-Freud-Institut Frankfurt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch das Sigmund-Freud-Institut Frankfurt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Frankfurt, den 18.10.2017

Felix Reinhardt

12. Danksagung

Mein Dank gilt Lisa Kallenbach und dem Team des SFIs für die Zusammenarbeit. Für die Korrekturen und wertvollen Hinweise bin ich Annika Kruse und Dr. Benno Flaig dankbar.

Besonders möchte ich mich bei Prof. Heinz Weiß für die gute Betreuung bedanken.