

Aus dem kbo-Inn-Salzach-Klinikum  
Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie,  
Psychosomatische Medizin und Neurologie  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ehem. ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux

**Differenzielle Response- und Remissionsraten verschiedener  
Antidepressiva-Wirkstoffgruppen und ihre Abhängigkeit von  
unterschiedlichen Ratingskalen Grenzwertdefinitionen:  
Ergebnisse aus einer klinischen Depressionsstudie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Cai Christian Heimsoth  
aus Flensburg  
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux

Mitberichterstatter: PD Dr. Cornelius Schüle

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. nat. Alexander Brunbauer  
Dr. phil. nat. Kerstin Sander

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2018

Meiner Mutter Angelika

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Das Krankheitsbild der Depression.....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Ätiopathogenese .....	6
1.3.1. Neurobiologische Faktoren.....	7
1.3.2. Pharmakogene, somatogene und ernährungsbedingte Faktoren.....	10
1.3.3. Chronobiologische Faktoren.....	11
1.3.4. Psychologische Faktoren .....	11
1.3.5. Integratives Modell.....	13
1.4. Symptomatologie.....	14
1.5. Klassifikation und Subtypen .....	17
1.5.1. Klassifikation (ICD-10 und DSM-5) .....	17
1.5.2. Klinische Prägnanztypen .....	20
1.5.3. Symptomatische Leitsymptome.....	21
1.6. Diagnostik und Verlauf .....	22
1.6.1. Psychometrische Datenerhebung .....	23
1.6.2. Verlauf.....	25
1.7. Therapie: biologisch-medikamentöse und psychosozial- psychotherapeutische Behandlungsansätze .....	26
1.7.1. Psychopharmakotherapie.....	27
1.7.2. Störungsspezifische Psychotherapie .....	33
1.7.3. Weitere biologische Therapieverfahren.....	34
1.7.4. Vergleich verschiedener Therapieverfahren .....	34
1.7.5. Response- und Remissionsraten antidepressiver Therapien .....	35
1.8. Wissenschaftliche Studien im Vergleich .....	35
<b>2. Fragestellungen und Hypothesen</b> .....	38
2.1. Studie zur Depressions-Spektrums-Störung.....	38
2.2. Zielsetzung und Hypothesen.....	39
<b>3. Methodik</b> .....	41
3.1. Studiendurchführung .....	41
3.2. Kriterien zur Studiendatenauswertung.....	43
3.3. Beurteilungsskalen .....	45

3.3.1.	Clinical Global Impressions Scale .....	45
3.3.2.	Hamilton Depression Scale .....	45
3.3.3.	Montgomery Asberg Depression Scale.....	46
3.3.4.	Befindlichkeits-Skala .....	47
3.3.5.	Beck-Depressions-Inventar .....	47
3.4.	Medikation und Randomisierung.....	48
3.5.	Statistik .....	49
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>51</b>
4.1.	Gesamtaufnahmen und Studienpatienten .....	52
4.2.	Auswertung der Gesamtstichprobe.....	58
4.2.1.	Globaler Therapieverlauf der Gesamtstichprobe .....	58
4.2.2.	Depressionsverlauf der Gesamtstichprobe .....	65
4.2.3.	Korrelation der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen .....	73
4.2.4.	Konkordanz der MADRS und HAMD-17 Cut-Off-Werte .....	77
4.2.5.	Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe .....	78
4.3.	Antidepressiva-Wirkstoffgruppenvergleich in der initialen Therapiephase ...	82
4.3.1.	Initialer globaler Therapieverlauf nach Wirkstoffgruppe.....	83
4.3.2.	Initialer Depressionsverlauf nach Wirkstoffgruppe.....	89
4.3.3.	Initiale Response- und Remissionsraten nach Wirkstoffgruppe .....	97
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>104</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung und Fazit</b> .....	<b>118</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>122</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>135</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>137</b>
<b>10.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>139</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>141</b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>156</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Krankheitsbild der Depression

Bei einer Depression liegt eine krankhafte Veränderung der Grundstimmung vor. Je nach Klassifikationssystem werden Depressionen den Stimmungserkrankungen (Mood Disorders) oder den affektiven Störungen zugeordnet (Berger, 2015).

Die Verstimmung des Gefühlszustandes geht mit Verlust von Freude oder Interesse einher. Betroffene leiden häufig an Gefühlen von Wertlosigkeit oder Schuld, Konzentrationsstörungen sowie Suizidgedanken. Die Psychomotorik ist meist verändert und zeigt sich entweder in Form einer Antriebshemmung, einer ängstlichen Agitiertheit oder einem reduzierten Energieniveau. Auch körperliche Funktionsstörungen, wie Schlafstörungen oder Appetitlosigkeit, treten sehr häufig auf (Laux, 2011b).

Die gedrückte Stimmung ändert sich dabei von Tag zu Tag nur wenig und reagiert meist nicht auf die jeweiligen Lebensumstände. Charakteristische Tagesschwankungen sind jedoch möglich (Dilling, 2014).

Bei der Mehrzahl der Patienten tritt die Erkrankung in Form von selbstlimitierenden Episoden auf. Ohne therapeutische Maßnahmen klingt eine depressive Episode nach etwa 6-8 Monaten ab. Bei den meisten Betroffenen rezidivieren die depressiven Episoden. Die Abstände einzelner Episoden sind dabei sehr variabel und liegen im Mittel bei 4-5 Jahren (Berger, 2015).

Mit dem allgemeinen Begriff Depression wird ein klinisches Spektrum beschrieben, das von einzelnen depressiven Symptomen über leichte oder unterschwellige Formen depressiver Störungen bis zu schweren depressiven Erkrankungen reicht (Wittchen et al., 2010). Unterschwellige depressive Symptome sind dabei ebenfalls von großer Bedeutung, da diese oftmals zu Beeinträchtigungen führen und mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer schweren depressiven Erkrankung einhergehen (Busch et al., 2013).

Nach der Global Burden of Disease Study der Weltgesundheitsorganisation und der Weltbank sind Depressionen, gemessen an dem zentralen Indikator DALYs (Disability-adjusted Life Years), weltweit eine der Hauptursachen für krankheitsbedingte Behinderung (Vos et al., 2012) und haben einen großen Anteil an der globalen Krankheitslast (Murray et al., 2012). Zudem verursachen depressive Erkrankungen hohe Kosten, die vor allem auf indirekte Krankheitskosten durch Produktionsausfall, Krankheitstage und Frühberentungen zurückzuführen sind (Ekman et al., 2013; Holma et al., 2012).

## 1.2. Epidemiologie

Das Krankheitsbild der Depression zählt zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Gemessen am Indikator YLD (Years Lived with Disability) sogar zu den häufigsten Krankheiten überhaupt (Vos et al., 2012).

Nach der Studie DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) beträgt

die Lebenszeit-Prävalenz einer diagnostizierten Depression 11,6 % (Frauen: 15,4 %, Männer: 7,8 %) und die 12-Monats-Prävalenz 6,0 % (Frauen: 8,1 %, Männer: 3,8 %) (Busch et al., 2013). In der Studie DEGS1-MH (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit) wurde für unipolare Depressionen eine 12-Monats-Prävalenz von 7,7 % (Frauen: 10,6 %, Männer: 4,8 %) angegeben (Jacobi et al., 2014).

Auch die US-amerikanischen Studien NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) und BRFSS (Behavioral Risk Factor Surveillance Survey) kamen mit Prävalenzen von 6,8 % (NHANES) und 8,7 % (BRFSS) zu vergleichbaren Ergebnissen (Reeves et al., 2011; Strine et al., 2008).

Eine Analyse von Depressions-Prävalenzen anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten gesetzlich Krankenversicherter aus dem Jahr 2007 ergab eine 12-Monats-Prävalenz von 10,2 % (Frauen: 12,8 %, Männer: 6,4 %). In diese Auswertung wurden Personen ohne obere Altersbegrenzung eingeschlossen. Die altersspezifischen Prävalenzen ergaben daher einen zweigipfligen Verlauf mit einem fast linearen Anstieg bis zum Alter von 57-60 Jahren, einem darauf folgenden Rückgang bis zum Alter von 66-68 Jahren und einem zweiten ebenfalls fast linearen Anstieg bis zum Alter von 85-90 Jahren (Erhart & Graf von Stillfried, 2012).

Die Zahlen verdeutlichen das erhöhte Erkrankungsrisiko für Frauen.

Weitere Risikofaktoren stellen positive Familienanamnese, frühere Erkrankungsphasen und alleinstehender Lebensstatus dar (Hasin et al., 2005; Monroe et al., 2014). Zudem scheinen Menschen mit niedrigerem sozioökonomischem Status und Großstadtbewohner ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufzuweisen (Busch et al., 2013).

Gleiches gilt für hospitalisierte Menschen sowie Menschen im erhöhten Alter. In Zusammenhang gebracht wird dies mit der eingeschränkten körperlichen Aktivität und dem chronisch erhöhten Erschöpfungszustand dieser Personen (Crespo et al., 2001; Sarro-Maluquer et al., 2013).

Vieles deutet darauf hin, dass die Häufigkeit vor allem leichter Depressionen ständig zunimmt und sich das Ersterkrankungsalter nach vorn verlagert (Kohorteneffekt). Für dieses Phänomen werden u. a. der Wandel der Lebensbedingungen durch erhöhte Leistungsanforderungen und veränderte Familienstrukturen verantwortlich gemacht. Auch besteht eine zunehmend geringere Bereitschaft psychisches Unwohlsein und Distress zu ertragen sowie eine gesteigerte Hilfeerwartung gegenüber dem medizinischen und psychosozialen Versorgungssystem (Berger, 2015).

### Suizidrisiko depressiver Patienten

Während einer depressiven Episode besteht ein ausgeprägtes Suizidrisiko der Patienten. Etwa 20-60 % von ihnen begehen einen Suizidversuch (Berger, 2015). Von wiederkehrenden Suizidvorstellungen berichten sogar 40-80 % der Patienten. Eine Vorhersage darüber, ob und wann eine betroffene Person einen Suizidversuch begehen wird, ist kaum möglich. Suizidmotive sind meist unüberwindbar erscheinende Hindernisse oder der Versuch den als endlos andauernd wahrgenommenen schmerzhaften Gefühlszustand zu beenden (Wittchen & Hoyer, 2011).

Die Suizidmortalität beträgt bei stationär und ambulant behandelten Patienten mit affektiven Erkrankungen insgesamt etwa 2,2 %, bei bereits einmal stationär behandelten Patienten 4 % und bei aufgrund eines Suizidversuches stationär behandelten Patienten 8,6 % (Bostwick & Pankratz, 2000).

### Somatische Komorbiditäten depressiver Erkrankungen

Zunehmende Bedeutung erlangen auch somatische Komorbiditäten bei Patienten mit depressiven Störungen. So konnte gezeigt werden, dass bei vielen dieser Erkrankungen die Prävalenz für depressive Störungen nachweislich ansteigt (Fenton & Stover, 2006; Stein et al., 2006; Tiemeier et al., 2004). Zudem sind die begleitenden depressiven Störungen oft mit schlechteren Behandlungsergebnissen und verstärkter Non-Compliance bei der Behandlung der Grunderkrankung assoziiert (DiMatteo et al., 2000).

Nachfolgend eine Auswahl an Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit Depressionen belegt werden konnte.

- Diabetes mellitus:  
Etwa 25 % der Diabetes mellitus Patienten leiden an depressiven Symptomen (Kruse et al., 2006). Ein bidirektionaler pathophysiologischer Zusammenhang beider Erkrankungen wird diskutiert (Mezuk et al., 2008). Auch wenn verschiedene Risikofaktoren und Verhaltensweisen, wie Adipositas, Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum und körperliche Inaktivität, teilweise den Zusammenhang beider Erkrankungen erklären, sind die genauen Mechanismen noch ungeklärt. Vermutet werden Anomalien bei der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, des sympathischen Systems und der inflammatorischen Kaskade (Champaneri et al., 2010; Golden, 2007; Strine et al., 2008). Die Komorbidität beider Erkrankungen ist mit einer nachweislich erhöhten Herz-Kreislauf-Erkrankungs-Mortalität verbunden (Pan et al., 2011a).
- Kardiovaskuläre Erkrankungen:  
Depressionen sind mit einem erhöhten Risiko an unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, wie dem Myokardinfarkt, dem Stroke (s. u.) oder dem plötzlichen Herztod, verbunden. Etwa 15-40 % der Patienten mit koronaren Herzkrankheiten zeigen depressive Symptome (Allan & Fisher, 2011). Umgekehrt haben Depressive ein stark erhöhtes Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (Carney et al., 2002; Nicholson et al., 2006; Wulsin & Singal, 2003). Die Komorbidität beider Erkrankungen verschlechtert die Prognose der kardiovaskulären Erkrankung (Glassman et al., 2009). Für ältere Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Veränderungen und Depressionen belegt werden (Tiemeier et al., 2004).  
Auch zeigen Patienten nach einem Myokardinfarkt mit anschließenden depressiven Symptomen ein erhöhtes Reinfarkt-, Arrhythmie- und Mortalitätsrisiko (Scherrer et al., 2012; Ziegelstein, 2001).



- Stroke:  
Poststroke-Depression: Nach einem Schlaganfall (Hirnsult) entwickeln etwa 33 % der Patienten depressive Symptome (Hackett et al., 2005). Auftretende Beziehungsprobleme und die eingeschränkte Aktivität der Patienten spielen dabei eine wichtige Rolle (De Ryck et al., 2014). Umgekehrt erhöht auch eine bestehende depressive Störung die Insult Morbidität und Mortalität der Patienten (Pan et al., 2011b).
- Morbus Parkinson:  
Die Häufigkeit von Depressionen bei Morbus Parkinson Patienten wird mit etwa 45 % angegeben. Die depressiven Symptome scheinen dabei unabhängig von der Phase der motorischen Defizite der Patienten aufzutreten (Lemke, 2008). Als dafür zugrundeliegende Ursachen werden Dysfunktionen im dopaminergen Neurotransmittersystem und neurodegenerative Effekte angesehen (Barone et al., 2010; Vriend et al., 2014).
- Epilepsie:  
Bei etwa 17 % der Epilepsie-Patienten lassen sich depressive Symptome feststellen. Umgekehrt kann eine schwere Depression auch epileptische Anfälle provozieren (Hesdorffer et al., 2006; Jones et al., 2005).
- Dermatologische Erkrankungen:  
Die Komorbidität von depressiven Symptomen und dermatologischen Erkrankungen wird auf bis zu 30 % geschätzt (Filakovic et al., 2009). Für Psoriasis-Patienten konnte ein erhöhtes Risiko für Depressionen, Angstzustände und Suizidalität gezeigt werden (Kurd et al., 2010).
- Arthritiden und chronische Schmerzen:  
Patienten mit durch Arthritis verursachten chronischen Schmerzen leiden häufiger an depressiven Symptomen, die Ausprägung korreliert mit der Stärke der Schmerzen. Die Heilungschancen verschlechtern sich bei diesen Patienten. Außerdem treten gehäuft Begleiterkrankungen auf (Cabrera-Marroquin et al., 2014; Onubogu, 2014).
- Erkrankungen aus dem Fachgebiet der Zahnmedizin:  
Eine der häufigsten Ursachen der zuvor erwähnten chronischen Schmerzen ist die temporomandibuläre Dysfunktion (Dworkin, 2011). Erkrankte leiden häufiger an depressiven Symptomen als Gesunde (Ismail et al., 2015). Besonders ausgeprägt ist dies bei therapieresistenten Formen und in Kombination mit Tinnitus (Fernandes et al., 2013; Litt & Porto, 2013). Umgekehrt scheint eine bestehende Depression die Entstehung einer temporomandibulären Dysfunktion zu begünstigen (Kindler et al., 2012; Maisa Soares & Rizzatti-Barbosa, 2015; Minghelli et al., 2014; Yang et al., 2014).  
Weitere Erkrankungen, wie subjektive Halitosis, Burning Mouth Syndrom, Stomatitis aphthosa oder oraler Lichen planus, treten bei Depressions-Patienten nachweislich häufiger auf. Eine bestehende Depression wird daher als Risikofaktor für die Ausbildung dieser Erkrankungen angesehen (Suresh et al., 2015; Vali et al., 2015). Auch Xerostomie-Patienten mit oralen Schmerzen, Patienten mit einer erhöhten Anzahl an kariösen oder fehlenden Zähnen, Patienten mit

parodontalen Erkrankungen sowie Patienten mit ausgeprägten Kieferdeformationen zeigen häufiger depressive Symptome (Delgado-Angulo et al., 2015; Singh et al., 2015; Sundararajan et al., 2015; Takiguchi et al., 2015; Wiener et al., 2015). Des Weiteren werden auch höhere Verlustraten von dentalen Implantaten bei mit Antidepressiva behandelten Patienten beschrieben (Wu et al., 2014). Ein Zusammenhang depressiver Symptomatik mit chronischen Quecksilberbelastungen, wie etwa durch dentale Amalgam-Zahnfüllungen, wird ebenfalls diskutiert (Kern et al., 2014).

## Psychiatrische Komorbiditäten depressiver Erkrankungen

Neben den zuvor erwähnten somatischen Komorbiditäten bei depressiven Patienten, treten auch häufig zusätzliche psychische Erkrankungen auf (Adler et al., 2013).

Nachfolgend eine Auswahl dieser Erkrankungen.

- **Angststörungen:**  
Angststörungen stehen sehr häufig im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen. In einer hierzu veröffentlichten Studie konnte bei 62 % der depressiven Patienten eine zusätzliche Angststörung nachgewiesen werden (Fawcett & Kravitz, 1983).
- **Posttraumatische Belastungsstörung:**  
Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen leiden in 52 % der Fälle an einer zusätzlichen depressiven Erkrankung (Rytwinski et al., 2013).
- **Persönlichkeitsstörungen:**  
Depressions-Patienten mit zusätzlichen Persönlichkeitsstörungen haben meist höhere Depressions-Scores. Bei 50 % der depressiven Patienten liegt mindestens eine Persönlichkeitsstörung vor (Sanderson et al., 1992).
- **Zwangsstörungen:**  
Etwa 15 % der Patienten mit Zwangsstörungen leiden an einer komorbiden depressiven Erkrankung (Lochner et al., 2014). Die Schwere der Depression korreliert dabei mit dem Grad der Zwangsstörung (Sun et al., 2015).
- **Schizophrenie:**  
Schizophrenie-Patienten mit depressiven Symptomen haben ein erhöhtes Suizidrisiko (Bottlender et al., 2000). Bei ca. 13 % der Schizophrenie-Patienten können depressive Symptome nachgewiesen werden (Baynes et al., 2000).
- **Demenz:**  
Es konnte gezeigt werden, dass für depressive Patienten ein erhöhtes Risiko besteht an einer Demenz zu erkranken. Insbesondere depressive Episoden im hohen Alter scheinen die Ausbildung zu begünstigen (Heser et al., 2013; Kessing & Nilsson, 2003; Wilson et al., 2002).
- **Abhängigkeitserkrankungen:**  
Depressionen und Abhängigkeitserkrankungen, wie die Alkoholabhängigkeit,

stellen jeweils einen Risikofaktor für einander dar und treten daher gehäuft gemeinsam auf, wodurch sich die Prognose der Therapie verschlechtert (Briere et al., 2014; Lorscheider & Fehr, 2009).

In Abbildung 1 sind die zuvor beschriebenen Komorbiditäten depressiver Erkrankungen noch einmal dargestellt.

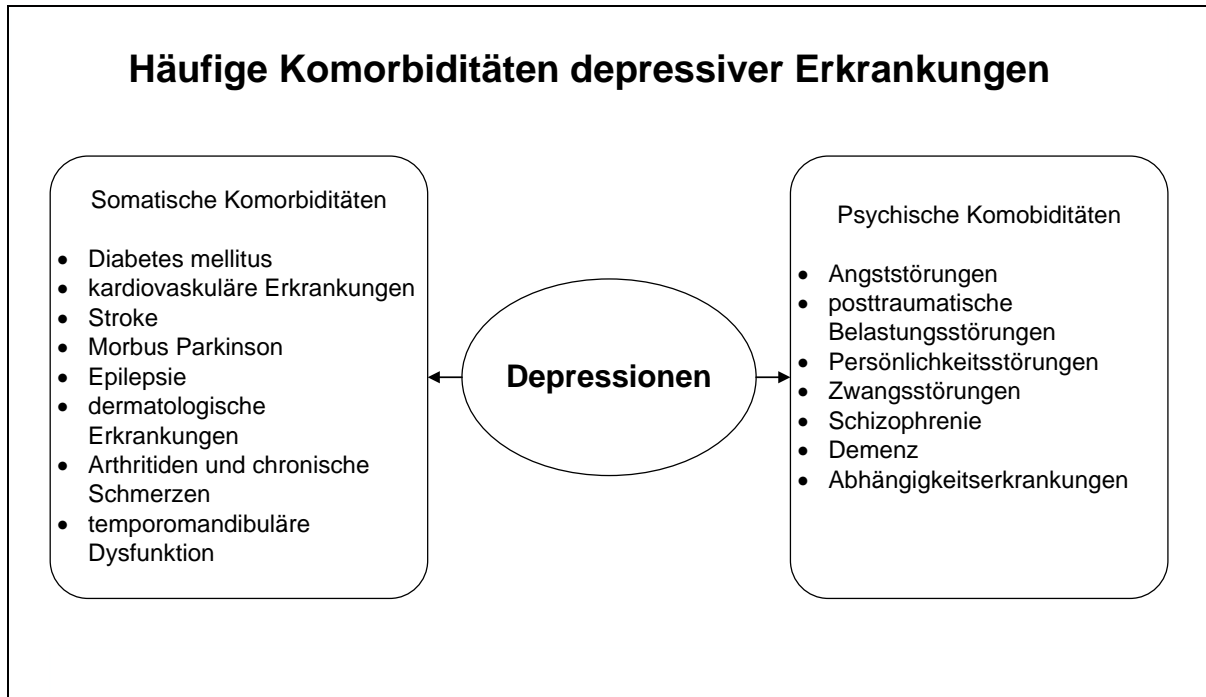


Abbildung 1: Häufige somatische und psychische Komorbiditäten bei depressiven Erkrankungen

### 1.3. Ätiopathogenese

Trotz einer Vielzahl an biopsychosozialen Erklärungsansätzen sind die genauen Ursachen, die zur Entstehung affektiver Erkrankungen führen, nach wie vor nicht hinreichend geklärt (Berger, 2015).

Zudem stellt das Krankheitsbild der Depression kein homogenes Krankheitsbild dar, sondern umfasst ein breites diagnostisches Spektrum. Viele unterschiedliche Faktoren scheinen bei der Ausbildung der Krankheit eine Rolle zu spielen. Dazu gehören u. a. entwicklungspsychologische und psychodynamische Risikofaktoren, neurobiologische Pathomechanismen, eine genetische Vulnerabilität, Alteration zirkadianer Rhythmen, toxische Einflüsse sowie psychosoziale und Persönlichkeitsfaktoren. Auch schwere chronische körperliche Erkrankungen können zusätzlich auslösend bzw. fördernd wirken (Laux, 2011b).

Aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren geht man heute von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese depressiver Störungen und Erkrankungen aus, bei der genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren miteinander interagieren. Ein Ätiopathogenese-Modell der Depression ist in Abbildung 2 gezeigt (Laux, 2015).

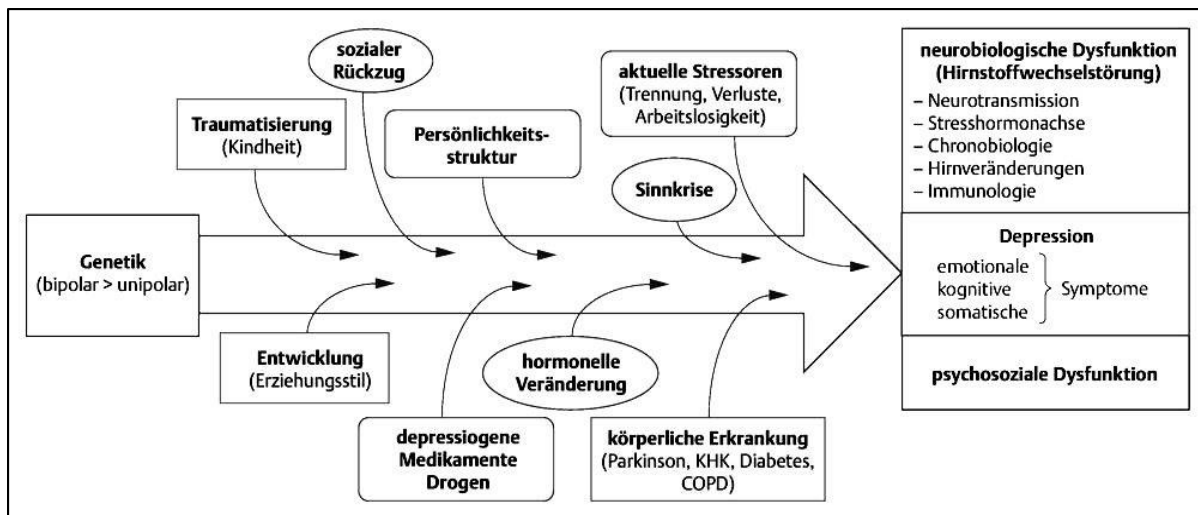


Abbildung 2: Ätiopathogenese-Modell der Depression (Laux, 2015)

Die wichtigsten Einflussfaktoren und Erklärungsmodelle depressiver Störungen werden nachfolgend dargestellt.

### 1.3.1. Neurobiologische Faktoren

Die neurobiologische Forschung zur Ätiopathogenese der Depression hat bisher eine Vielzahl an unterschiedlichen Befunden hervorgebracht. Man vermutet daher, dass den unterschiedlichen klinischen Depressionsformen auch eine biologische Heterogenität zu Grunde liegt. Es fehlt jedoch weiterhin eine Theorie, die alle neurobiologischen Befunde miteinander vereint (Bauer, 2013).

Eine Übersicht der verschiedenen neurobiologischen Faktoren ist in Abbildung 3 dargestellt. Nachfolgend werden diese kurz erläutert.

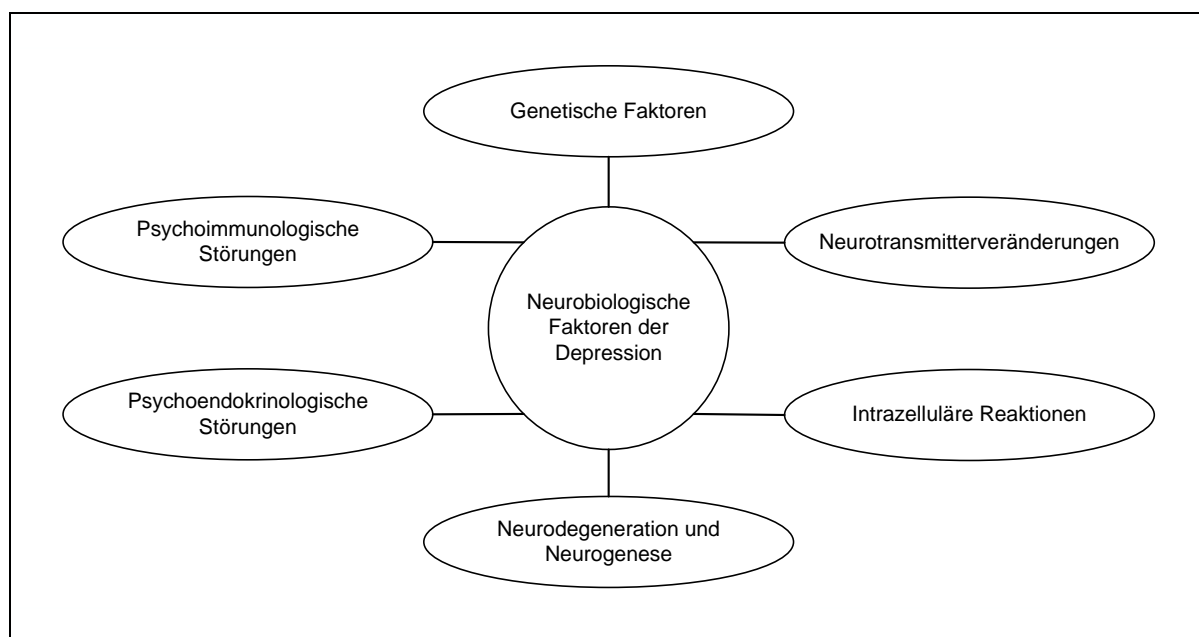


Abbildung 3: Übersicht verschiedener neurobiologischer Faktoren der Depression

## Genetische Faktoren

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien der letzten Jahrzehnte weisen auf eine genetische Mitbeteiligung bei der Depressionsgenese hin (Sullivan et al., 2000; Wender et al., 1986). Die Heritabilität wird mit über 30 % angegeben (Agrawal et al., 2004; Bienvvenu et al., 2011; Fernandez-Pujals et al., 2015).

Verwandte depressiver Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa drei- bis fünffach erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken. Die Konkordanzrate monozygoter Zwillinge beträgt 23-50 %, die von dizygoten Zwillingen 14-37 % (Lieb et al., 2002; Schulte-Körne & Allgaier, 2008).

Bislang ist es allerdings noch nicht gelungen die verantwortlichen Gene auf DNA-Ebene zweifelsfrei zu identifizieren. Neben einer Vielzahl an weiteren Befunden wird ein Polymorphismus in der Promoterregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) als mögliche genetische Risikovariante für die Ausbildung einer Depression diskutiert. Neuere Forschungsansätze konzentrieren sich verstärkt darauf, wie mehrere genetische Variationen untereinander und in Kombination mit Umweltfaktoren die Depressionsanfälligkeit eines Individuums beeinflussen (Antypa et al., 2014; Hodgson & McGuffin, 2013; Porcelli et al., 2012).

## Neurotransmitterveränderungen

Die Monoamindefizithypothesen:

Nach den Monoamindefizithypothesen (Serotoninmangelhypothese und Katecholamin- bzw. Noradrenalinmangelhypothese) stehen depressive Erkrankungen mit einer Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im Zusammenhang (Coppen, 1967; Maes & Meltzer, 1995; Schildkraut, 1995). Die Mehrzahl der heute eingesetzten Antidepressiva basieren auf einem aus ihnen abgeleiteten Wirkmechanismus (Haenisch & Bonisch, 2011; Massart et al., 2012).

Das Neurotransmitterdysbalance-Konzept:

Eine Erhöhung der Neurotransmitterkonzentrationen führt jedoch nicht zwangsläufig und sofort zu einer Verringerung der depressiven Symptomatik. Nach dem Konzept der Neurotransmitterdysbalance beruht die antidepressive Wirkung auf einer komplexen Kaskade von Veränderungen und der Beeinflussung unterschiedlicher Neurotransmittersysteme (Bauer, 2013; Elhwuegi, 2004). Dysfunktionen in weiteren Neurotransmittersystemen, wie dem Dopamin- (Brown & Gershon, 1993; Papakostas, 2006), GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure)- oder Glutamat-System (Sanacora et al., 2004; Zarate et al., 2010), werden ebenfalls mit Depressionen in Verbindung gebracht. Zudem scheinen die einzelnen Neurotransmittersysteme mit jeweils spezifischen Depressionssymptomen assoziiert zu sein (Nutt, 2008).

## Intrazelluläre Faktoren

Rezeptoreffekte und Veränderungen der Signaltransduktion:

Veränderungen der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt rufen auch

intrazelluläre Reaktionen mit Adaption der Genexpression und Anpassungsvorgängen auf Rezeptorebene hervor. Über G-Protein gekoppelte Rezeptoren erfolgt eine Aktivierung von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und nachfolgend CREB (cAMP Response Element-binding Protein). Dieses bindet an spezielle DNA-Sequenzen und reguliert eine Vielzahl von Genen (Gass & Riva, 2007; Haenisch & Bonisch, 2011; Thome et al., 2000).

Auch wird neuerdings ein Zusammenhang der Depressionspathogenese mit einer erhöhten Aktivität der sauren Sphingomyelinase (ASM) bei Depressiven diskutiert (Gulbins et al., 2015; Kornhuber et al., 2009).

Gestörte neuronale Plastizität:

Eine gestörte neuronale Plastizität, etwa durch veränderte Kaliumionenkanäle, wird als eine weitere mögliche Ursache depressiver Erkrankungen angesehen (Normann et al., 2007; Ye et al., 2012).

## Neurodegeneration und Neurogenese

Neurodegenerative Hypothese:

Mittels neuropathologischer Untersuchungen (Rajkowska, 2000; Stockmeier et al., 2004) und Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (Frodl et al., 2002) konnte bei depressiven Patienten u. a. ein verringertes Hippocampusvolumen nachgewiesen werden. Ebenso pathologische Veränderungen in limbischen und kortikalen Strukturen. Diese waren bei Patienten mit schweren oder chronischen Formen depressiver Erkrankungen besonders deutlich (Lorenzetti et al., 2009).

Neurogenese/Neurotrophe-Hypothese:

Aus der Erkenntnis, dass das menschliche Gehirn auch im Erwachsenenalter zur Neurogenese fähig ist, entwickelte sich die Neurogenese-Hypothese der Depression. Diese besagt, dass Depressionen durch eine Abnahme der Neurogenese im Gyrus dentatus des Hippocampus hervorgerufen werden. Als einer der ursächlichen Faktoren wird Stress mit erhöhter Glucocorticoidfreisetzung angenommen (Dranovsky & Hen, 2006; Jacobs et al., 2000; Schoenfeld & Cameron, 2015). Studien konnten zeigen, dass bei depressiven Patienten BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)-Serumspiegel ungewöhnlich niedrig sind (Sen et al., 2008). BDNF-Serumspiegel werden daher als ein möglicher biologischer Marker der Depression angesehen (Gass & Hellweg, 2010). Nach der neurotrophen Hypothese der Depression sollen Stress, erhöhte CRH (Corticotropin-releasing Hormone)- und Kortisol-Serumspiegel sowie die erniedrigte Aktivität neurotropher Faktoren, neben neurotoxischen Effekten, auch eine Erniedrigung der Neurogenese bei depressiven Patienten bewirken (Duman & Monteggia, 2006).

## Psychoneuroendokrinologische Störungen

Stresshormon- und Kortikosteroidrezeptor-Hypothese:

Bei vielen depressiven Patienten können Regulationsstörungen der Hypothalamus-

Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse mit erhöhter CRH Ausschüttung im Hypothalamus und ein Hyperkortisolismus nachgewiesen werden (Massart et al., 2012).

Nach der Kortikosteroidrezeptor-Hypothese beruht dieses Phänomen auf Defekten der Kortikosteroidrezeptoren (Holsboer, 2000). Es konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Kortikosteroidrezeptorfunktion zu einer Hyperaktivität der HPA-Achse und zur Ausbildung von depressiven Symptomen führt (Anacker et al., 2011).

Bei länger bestehendem Hyperkortisolismus und chronisch erhöhter CRH Ausschüttung lassen sich zudem neurodegenerative Effekte und eine gestörte hippocampale Neuroneogenese nachweisen (Maes et al., 2009). Auch scheinen Insulinresistenzen vermehrt aufzutreten, wodurch sich die häufige Assoziation der Depression mit Typ-2-Diabetes erklären lässt (Mezuk et al., 2008).

Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse:

Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen (HPT)-Achse in Form einer subklinischen Hypothyreose mit erniedrigten Trijodthyronin- und Thyroxin-Plasmakonzentrationen können häufig bei Depressiven nachgewiesen werden. Ein solcher Befund scheint einen negativen Einfluss auf den Behandlungserfolg der Depression zu haben (Berent et al., 2014; Demartini et al., 2010; Fountoulakis et al., 2006).

Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse:

Starke Schwankungen von Sexualhormonen, wie etwa in der Pubertät, in der prämenstruellen Phase oder als kontinuierlicher Rückgang im Alter, stehen ebenfalls im Verdacht die Ausbildung einer Depression zu begünstigen (Castanho et al., 2014; Joinson et al., 2012; Studd, 2015).

## Psychoneuroimmunologie

Zytokin-Hypothese:

Anhand neuroimmunologischer Befunde konnte gezeigt werden, dass bestimmte proinflammatorische Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), depressionsauslösende Wirkungen haben können. Durch zerebrale apoptotische Prozesse, Verstärkung der Serotoninwiederaufnahme und Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse können Zytokine die Pathogenese der Depression beeinflussen (Himmerich et al., 2009; Maes et al., 2009; Valkanova et al., 2013).

### 1.3.2. Pharmakogene, somatogene und ernährungsbedingte Faktoren

Somatische Erkrankungen und Pharmaka können Ursachen oder Kofaktoren bei der Entstehung einer Depression sein. So besteht etwa ein hohes bidirektionales Risiko zwischen Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen oder auch zwischen Depressionen und Diabetes mellitus (Lafay-Chebassier et al., 2015; Mezuk et al., 2008; Scherrer et al., 2012). Gründe dafür sind u. a. eine verstärkte Sympathikusaktivität mit Erhöhung von Blutdruck, Puls und kardialer Kontraktilität sowie die HPA-

Achsenaktivierung in deren Folge Insulinresistenz und metabolisches Syndrom gehäuft auftreten (Ehrenthal et al., 2010; Kopf et al., 2004).

Für körperliche Erkrankungen mit chronischen Schmerzen besteht ein besonders hohes Depressionsrisiko (Zhu et al., 2014). Alkoholabusus (Fergusson et al., 2009), hohe Homocystein-Spiegel, reduzierte Folsäure- und Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel (Petridou et al., 2015; Sachdev et al., 2005) sowie Magnesium- (Jacka et al., 2009) oder Omega-3-Fettsäuremangel (Parker et al., 2006) werden ebenfalls mit einem erhöhtem Depressionserkrankungsrisiko in Verbindung gebracht.

### 1.3.3. Chronobiologische Faktoren

Bei depressiven Patienten lassen sich sehr häufig Störungen in verschiedenen biologischen Rhythmen, wie der Körpertemperatur, der Kortisolsekretion und des Schlaf-Wach-Rhythmus, nachweisen (Dallaspezia & Benedetti, 2011). Die Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus wird mit Alterationen der Melatoninsekretion in Verbindung gebracht (Srinivasan et al., 2006). Klinisch äußern sich diese Störungen in Durchschlafstörungen, frühem morgendlichen Erwachen und Tagesschwankungen der depressiven Symptome. Anomalitäten in den REM (Rapid Eye Movement)- und Non-REM-Schlaf-Phasen konnten ebenfalls belegt werden (Dridi et al., 2014). Schlafstörungen werden daher als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression angesehen (Riemann & Voderholzer, 2003).

Die antidepressive Wirksamkeit der paradox erscheinenden Schlafentzugstherapie beruht vermutlich auf der durch sie ausgelösten Resynchronisation biologischer Rhythmen (Gorwood, 2010; Salgado-Delgado et al., 2011).

### 1.3.4. Psychologische Faktoren

Die psychologischen Faktoren der Depressions-Ätiopathogenese werden in psychodynamische, lerntheoretische und kognitive sowie interpersonelle Modellvorstellungen unterteilt. Bestimmte Persönlichkeitseigenschaften gelten dabei als Risikofaktor. Ausgelöst wird die Erkrankung häufig durch belastende Lebensereignisse (Brakemeier et al., 2008).

#### Psychodynamische Modelle

Depressive Patienten zeigen häufig die Befunde Selbstaggressivität, Abhängigkeit und gestörte Idealbildung (Benedetti, 1987).

Als zentrale ätiologische Faktoren werden Verlust, Enttäuschungs- und Verunsicherungserlebnisse in der Kindheit und Jugend angesehen. Diese Mangelerfahrungen resultieren in einer Minderung des Selbstwertgefühls, der Bindung an wichtige Bezugspersonen und der Wendung aggressiver Impulse gegen das eigene Selbst. Wo bei die Selbstanklagen eigentlich dem introjizierten verlorenen Objekt gelten. Auf



dem Boden des labilisierten Selbstwertgefühls bzw. einer unsicheren Bindung an primäre Bezugspersonen entstehen starke Abhängigkeiten, z. B. nach Anerkennung durch Andere. Gleichzeitig versucht sich der Betroffene aber ständig von dieser Abhängigkeit zu distanzieren. Die aus diesem Konflikt resultierenden Interaktionsmuster, wie Aggressivität oder anklammerndes Verhalten, führen im Gegenüber meist zur Distanzierung und bestärken den Depressiven in seinem Gefühl von Minderwertigkeit. Beim Versagen der Konfliktbewältigungsstrukturen kommt es zum Ausbruch der Depression (Arolt & Kersting, 2010; Schauenburg & Hofmann, 2007).

### Lerntheoretische und kognitive Modelle

Nach den lerntheoretischen Modellen der Depressions-Ätiopathogenese haben Depressive ein Defizit im Bereich des Belohnungssystems und somit einen Mangel an positiven Verstärkungen. In der Folge führt dies zu Resignation und sozialem Rückzug (Brakemeier et al., 2008).

Das kognitionstheoretische Modell beruht auf der Annahme, dass jede depressive Entwicklung auf einer von drei kognitiven Störungen beruht. Die Bestandteile dieser kognitiven Triade sind: negative Wahrnehmung und Interpretation der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft. Ursächlich zugrunde liegen dieser Störung negative und stressbesetzte Erfahrungen in der Vergangenheit, die sich als kognitive Schemata verfestigen und durch systematische Denkfehler stabilisiert werden (Arolt & Kersting, 2010; Beck et al., 1979).

Nachdem Konzept der erlernten Hilflosigkeit führt die Konfrontation mit einer durch den Betroffenen nicht zu beeinflussenden negativen Situation zu der Annahme, auch zukünftige Situationen nicht beeinflussen zu können. Über nachfolgende Phasen von Sorge und Angst kommt es schließlich zur Depression (Seligman, 1975).

### Interpersonelle Modelle

Interpersonelle Modellvorstellungen legen Depressionen Störungen in zwischenmenschlichen Beziehungen und sozialen Rollen zugrunde. Dabei wird von einem Grundbedürfnis nach Bindung ausgegangen, welches zwischen den Betroffenen und ihrer Umwelt gestört ist. Oft sind dies Beziehungskonflikte und Schwierigkeiten Rollenerwartungen zu entsprechen. Die Betroffenen ziehen sich interpersonell zurück und bleiben in ihren depressiven Wahrnehmungen gefangen (Schramm, 2010).

### Psychoreaktive Auslöser

Bei 60-70 % der depressiven Patienten findet sich in den 6 Monaten vor Ausbruch der Erkrankung mindestens ein belastendes Lebensereignis (Kessing & Bukh, 2013). Die Anzahl der belastenden Lebensereignisse korreliert dabei mit der Episodenanzahl und der Schwere der Depression (Roca et al., 2013). Als typische belastende Lebensereignisse werden u. a. Tod einer nahestehenden Person, zwischenmenschliche Probleme, Verluste und Erniedrigungen angesehen (Collazzoni et al., 2014;

Markowitz & Weissman, 2012). Aber auch traumatische Kindheitserlebnisse, wie sexueller Missbrauch und Gewalterfahrungen, erhöhen die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken (Chapman et al., 2004; Hill, 2003; Shapero et al., 2014).

### Persönlichkeitsfaktoren

Persönlichkeitsstörungen können in der Entstehung, der Ausformung und der Aufrechterhaltung einer Depression eine entscheidende Rolle spielen (Arolt & Kersting, 2010). Eine Vielzahl depressiver Patienten leidet mindestens an einer komorbiden Persönlichkeitsstörung (Sanderson et al., 1992).

Auch scheint eine vorbestehende Persönlichkeitsstörung das Erkrankungsrisiko für eine Depression zu erhöhen. Gewisse prämorbid Persönlichkeitsmerkmale, wie Neurotizismus und Rigidität, werden hierbei als Risikofaktoren angesehen, die die Vulnerabilität für depressive Störungen erhöhen. Als typische Merkmale präorbider depressiver Patienten gelten: Introversion, Zwanghaftigkeit, Abhängigkeit von Bezugspersonen und die Eigenschaften des sog. Typus melancholicus (Bauer et al., 2005). Letzterer beschreibt einen von Hubertus Tellenbach gezeichneten depressiven Subtyp, welcher sich durch bestimmte Persönlichkeitscharakteristika, wie Ordentlichkeit, Gewissenhaftigkeit und Aufopferungsbereitschaft, auszeichnet (Boerner, 2015; Tellenbach, 1961).

Komorbide Persönlichkeitsstörungen verschlechtern bei Depressiven nicht nur die Prognose der Therapie, sondern gehen auch mit einem nachweislich erhöhten Suizidrisiko einher (Grilo et al., 2005; Hansen et al., 2003).

#### 1.3.5. Integratives Modell

Da keiner der oben genannten Befunde alleine ausreichend ist die Ätiopathogenese des heterogenen Krankheitsbildes der Depression vollständig zu erklären, kann diese gegenwärtig nur durch ein integratives Modell veranschaulicht werden. Die einzelnen Befunde werden dabei als Vulnerabilitätsfaktoren für die Ausbildung der Erkrankung angesehen. Siehe hierzu das integrative biopsychosoziale Vulnerabilitäts-Stress-Modell in Abbildung 4 (Brakemeier et al., 2008).

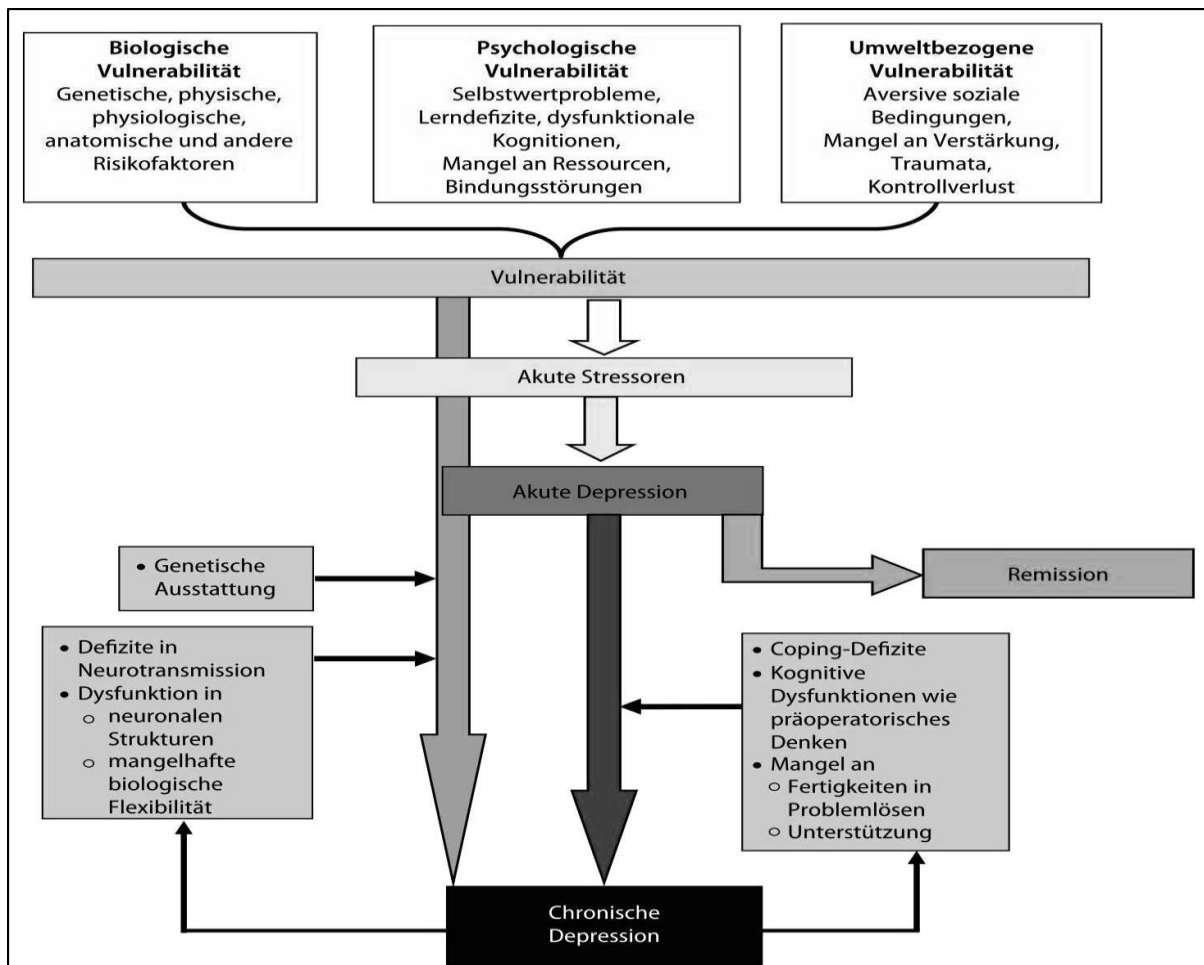


Abbildung 4: Integratives biopsychosoziales Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Brakemeier et al., 2008)

#### 1.4. Symptomatologie

Die von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebene ICD-10-Klassifikation (10. Überarbeitung der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ist in Deutschland das offizielle System zur Diagnosenklassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Nach dieser sind einer depressiven Episode folgende Symptome zugeordnet (Dilling, 2014):

Hauptsymptome:

- gedrückte Stimmung
- Interessensverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit

Nebensymptome:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen

- Schlafstörungen
- verminderter Appetit

Für eine gesicherte Diagnose sollten die Symptome 2 Wochen lang andauern, kürzere Zeiträume können jedoch bei besonders schweren Symptomen berücksichtigt werden. Die gedrückte Stimmung ändert sich bei den Betroffenen von Tag zu nur wenig und reagiert meist nicht auf äußere Lebensumstände. Charakteristische Tagesschwankungen sind allerdings möglich. Die Aktivität der Patienten ist meist eingeschränkt. Nach nur kleinen Anstrengungen tritt oft starke Müdigkeit auf (Dilling, 2014).

Auch kann das klinische Bild beträchtliche individuelle Varianten aufweisen. Vor allem in der Jugend sind untypische Erscheinungsbilder häufig. Anstelle der oben genannten Symptome können dann bei einigen Patienten zeitweise folgende Symptome dominieren (Dilling, 2014):

- Angst
- Gequältsein
- motorische Unruhe

Die Stimmungsänderung kann durch gewisse Symptome überdeckt sein. Häufig sind dies (Dilling, 2014):

- Reizbarkeit
- exzessiver Alkoholgenuss
- histrionisches Verhalten
- Verstärkung früherer phobischer oder zwanghafter Symptome
- hypochondrische Grübeleien

Beim Vorliegen von mindestens 4 der nachfolgenden Zusatzsymptome kann zusätzlich ein somatisches Syndrom diagnostiziert werden (Dilling, 2014):

- Interessensverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
- mangelnde Fähigkeit auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren
- frühmorgendliches Erwachen zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit
- Morgentief
- der objektive Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit
- deutlicher Appetitverlust
- Gewichtsverlust
- deutlicher Libidoverlust

In besonders schweren Fällen können auch folgende psychotische Symptome auftreten (Dilling, 2014):

- Wahnideen
- Halluzinationen

- depressiver Stupor

Abbildung 5 zeigt eine Übersicht der genannten Symptome unterteilt nach physischen, psychischen und psychomotorischen Symptomen.

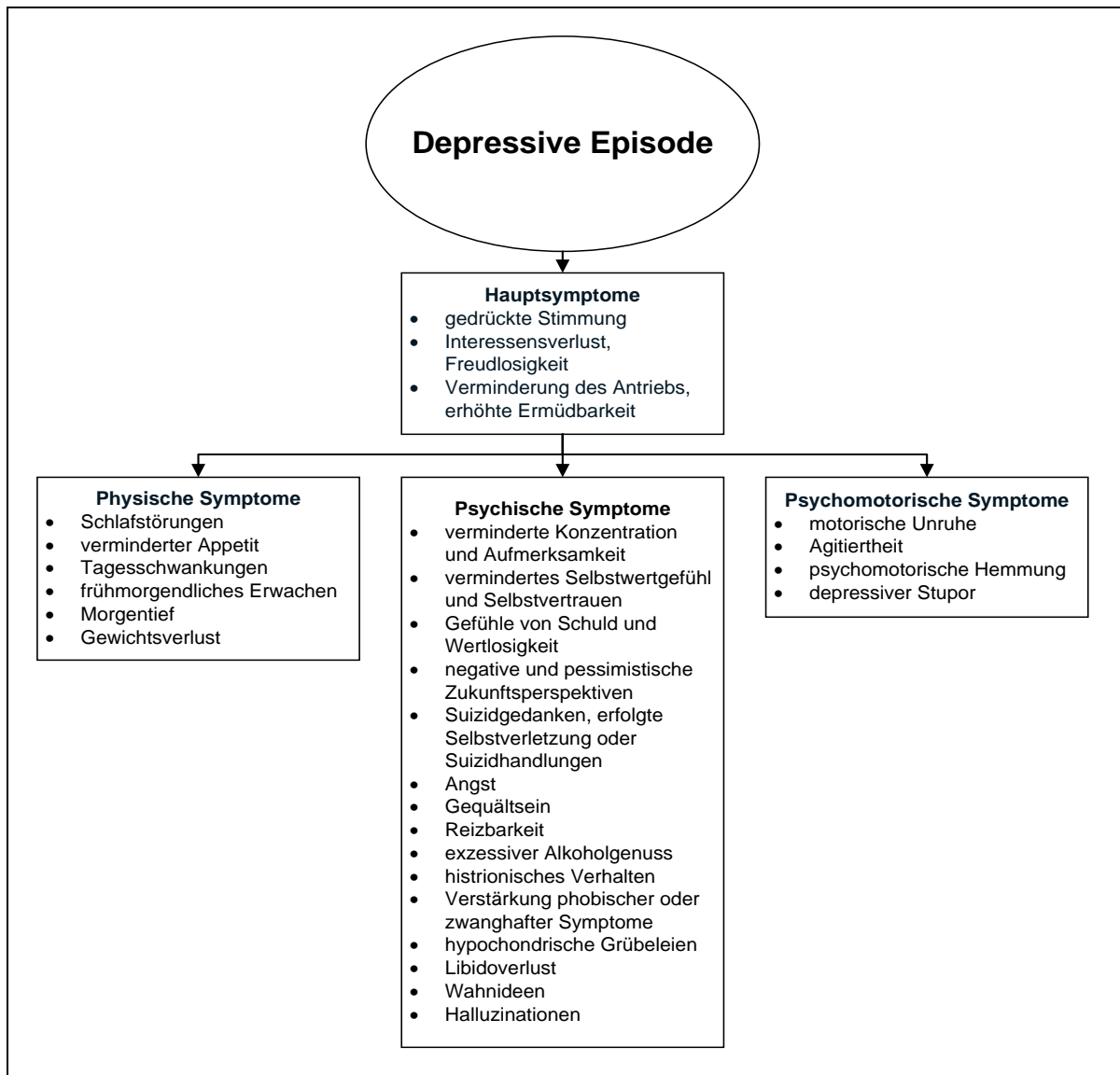


Abbildung 5: Symptome zur Diagnosestellung der Depression nach ICD-10 (modifiziert nach Dilling, 2014)

Schlafstörungen sind, neben trauriger Verstimmung, das häufigste Symptom bei Depressionen. Fast alle Patienten klagen über eine Insomnie (Einschlaf- und Durchschlafstörungen oder frühmorgendliches Erwachen) bzw. in etwa 10 % der Fälle über eine Hypersomnie (Berger, 2015).

Einige Autoren geben zudem weitere typische Symptome, wie körperliches Unwohlsein oder Schmerzen, an und empfehlen diese bei der Beurteilung und Behandlung der Depression zu berücksichtigen (Vaccarino et al., 2008).

## 1.5. Klassifikation und Subtypen

Nachfolgend wird die Klassifikation der Depression anhand gängiger Klassifikationssysteme sowie, im Unterschied dazu, nach klinischen Prägnanztypen und symptomatischen Leitsymptomen dargestellt.

### 1.5.1. Klassifikation (ICD-10 und DSM-5)

Klassifikationssysteme versuchen Störungen nach logischen Prinzipien einzuteilen und zu gliedern. Idealerweise nach Erscheinungsbild, Ätiopathogenese und Verlauf. Eine derartige Einteilung erscheint für psychische Störung aufgrund der lückenhaften ätiopathogenetischen Kenntnisse gegenwärtig noch unrealistisch. Die aktuellen Klassifikationssysteme sind daher eher als vorläufig zu betrachten (Berger, 2015). Dominiert wird die klinische Praxis und Forschung heute von den Klassifikationssystemen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der American Psychiatric Association (APA) (Berger, 2015).

Die bereits erwähnte ICD-Diagnoseklassifikation der WHO ist in Deutschland die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung. Seit dem 01.01.2015 gilt die ICD-10-GM (German Modification). Diese ist eine Adaption der ICD-10-WHO. Die Übertragung ins Deutsche und die amtliche Herausgabe für die Bundesrepublik Deutschland erfolgt durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (DIMDI, 2015a). In der 9. Revision der Ausgabe, der ICD-9, erfolgte die ätiopathogenetische Einteilung der Depression noch in endogene (anlagebedingte), psychogene (reaktive, neurotische) und somatogene (organisch-körperlich bedingte) Depressionen. Die Modellvorstellung, dass es sich hierbei um klar abgrenzbare Subgruppen mit unterschiedlichen Therapien handelt, wurde mittlerweile aufgegeben. Es konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Depressionsformen alle Faktoren beteiligt sind und sie für das therapeutische Vorgehen nicht primär relevant sind. Favorisiert wird gegenwärtig das Modell der multifaktoriellen Ursache der Depression. Da aber viele Details zur Ätiopathogenese nach wie vor ungeklärt sind, beschränken sich die aktuellen Klassifikationssysteme auf eine reine Beschreibung der Krankheitssymptome (Laux, 2011a).

In der 10. und aktuell gültigen Revision der ICD-Klassifikation werden Depressionen in erster Linie deskriptiv nach diagnostischen Kriterien, wie Schweregrad und Verlauf, eingeteilt. Die Kodierung der einzelnen Krankheiten erfolgt dabei alphanumerisch unter der Angabe eines Buchstaben und einer nachfolgenden Zahlenkombination (Dilling, 2014). Psychische und Verhaltensstörungen werden im Kapitel V mit Kombinationen von F00-F99 verschlüsselt, affektive Störungen mit Kombinationen zwischen F30 und F39 (DIMDI, 2015c).

Tabelle 1 zeigt häufige Verschlüsselungen für depressive Störungen nach ICD-10-GM 2015 (DIMDI, 2015b).

Tabelle 1: ICD-10 Verschlüsselungen für depressive Störungen (DIMDI, 2015b)

<b>ICD-10 Klassifikation für depressive Störungen</b>	
© Copyright WHO, DIMDI 1994-2016    Stand: 25.09.2015	
F32	Depressive Episode Inkl.: Einzelne Episoden von: depressiver Reaktion psychogener Depression reaktiver Depression (F32.0, F32.1, F32.2)
F32.0	Leichte depressive Episode
F32.1	Mittelgradige depressive Episode
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome Einzelne Episode einer agitierten Depression Einzelne Episode einer majoren Depression [major depression] ohne psychotische Symptome Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen Einzelne Episoden: majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen psychogene depressive Psychose psychotische Depression reaktive depressive Psychose
F32.8	Sonstige depressive Episoden Atypische Depression Einzelne Episoden der "larvierten" Depression o. n. A.
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet Depression o. n. A. Depressive Störung o. n. A.
F33	Rezidivierende depressive Störung Inkl.: Rezidivierende Episoden (F33.0 oder F33.1): depressive Reaktion psychogene Depression reaktive Depression Saisonale depressive Störung
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome Endogene Depression ohne psychotische Symptome Manisch-depressive Psychose, depressive Form, ohne psychotische Symptome Rezidivierende majore Depression [major depression], ohne psychotische Symptome Rezidivierende vitale Depression, ohne psychotische Symptome
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen Endogene Depression mit psychotischen Symptomen Manisch-depressive Psychose, depressive Form, mit psychotischen Symptomen Rezidivierende schwere Episoden: - majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen - psychogene depressive Psychose - psychotische Depression - reaktive depressive Psychose
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert
F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet Monopolare Depression o. n. A.
F34.	Anhaltende affektive Störungen
F34.0	Zyklothymia Affektive Persönlichkeit(ssstörung) Zykloide Persönlichkeit Zyklothyme Persönlichkeit
F34.1	Dysthymia Anhaltende ängstliche Depression Depressiv: - Neurose - Persönlichkeit(ssstörung) Neurotische Depression
F38.1	Andere rezidivierende affektive Störungen Rezidivierende kurze depressive Episoden

Ein weiteres häufig verwendetes Klassifikationssystem ist das DSM-System (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (APA). Dieses liegt seit Mai 2013 in der 5. Revision vor. Neben einer kurzen klinischen Beschreibung der Störung wird hierbei durch eindeutige Kriterien die Diagnostik weitgehend operationalisiert (APA, 2013).

In Tabelle 2 ist das DSM-5 Klassifikationssystem für depressive Störungen mit den entsprechenden ICD-10-CM (Clinical Modification) Kodierungen dargestellt (APA, 2013; Falkai & Wittchen, 2015).

Tabelle 2: DSM-5 Klassifikation für depressive Störungen (APA, 2013; Falkai & Wittchen, 2015)

<b>DSM-5 Klassifikation</b>	
Zu jedem Störungsbegriff werden ICD-10-CM-Codes aufgeführt. Leere Zeilen geben an, dass es keinen geeigneten ICD-10 Code gibt. Bei einigen Störungen kann der Code nur für einen Subtyp bzw. eine Zusatzcodierung angegeben werden.	
ICD-10-CM	DSM-5
F34.8	Disruptive Affektregulationsstörung
_____	Major Depression <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimme, ob: mit Angst (Bestimme den aktuellen Schweregrad: Leicht, Mittel, Mittel bis Schwer, Schwer); mit Gemischten Merkmalen; mit Melancholischen Merkmalen; mit Atypischen Merkmalen, mit Stimmungskongruenten Psychotischen Merkmalen, mit Stimmungsinkongruenten Psychotischen Merkmalen; mit Katatonie (codiere zusätzlich F06.1); mit Peripartalem Beginn; mit Saisonalem Muster</li> </ul>
_____	Major Depression, Einzelne Episode
F32.0	Leichtgradig
F32.1	Mittelgradig
F32.2	Schwergradig
F32.3	Mit psychotischen Merkmalen
F32.4	Teilremittiert
F32.5	Vollremittiert
F32.9	Nicht näher Bezeichnet
_____	Major Depression, Rezidizierend
F33.0	Leichtgradig
F33.1	Mittelgradig
F33.2	Schwergradig
F33.3	Mit psychotischen Merkmalen
F33.41	Teilremittiert
F33.42	Vollremittiert
F33.9	Nicht Näher Bezeichnet
F34.1	Persistierende Depressive Störung (Dysthymie) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimme, ob: mit Angst (Bestimme den aktuellen Schweregrad: Leicht, Mittel, Mittel bis Schwer, Schwer); mit Gemischten Merkmalen; mit Melancholischen Merkmalen; mit Atypischen Merkmalen, mit Stimmungskongruenten Psychotischen Merkmalen, mit Stimmungsinkongruenten Psychotischen Merkmalen; mit Katatonie (codiere zusätzlich F06.1); mit Peripartalem Beginn; mit Saisonalem Muster</li> <li>- Bestimme, ob: Teilremittiert, Vollremittiert</li> <li>- Bestimme, ob: Früher Beginn, Später Beginn</li> <li>- Bestimme, ob: mit Reinem Dysthymen Syndrom; mit Persistierender Episode einer Major Depression; mit Intermittierender Episode einer Major Depression, mit Aktueller Episode; mit Intermittierender Episode einer Major Depression, ohne Aktuelle Episode</li> <li>- Bestimme den aktuellen Schweregrad: Leicht, Mittel, Schwer</li> </ul>
N94.3	Prämenstruelle Dysphorische Störung
_____	Substanz-/Medikamenteninduzierte Depressive Störung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beachte: Für substanzspezifische Codierung und ICD-10-CM-Codierung siehe Kriterien und die dazugehörigen Codierungs- und Aufzeichnungskonventionen.</li> <li>- Bestimme, ob: mit Beginn während der Intoxikation, mit Beginn während des Entzugs</li> </ul>
_____	Depressive Störung aufgrund eines Anderen Medizinischen Krankheitsfaktors
F06.31	- Bestimme, ob: Mit Depressiven Merkmalen
F06.32	- Bestimme, ob: Mit Major-Depression-Ähnlicher Episode
F06.34	- Bestimme, ob: Mit Gemischten Merkmalen
F32.8	Andere Näher Bezeichnete Depressive Störung
F32.9	Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung



Die beiden Systeme ICD-10 und DSM-5 unterscheiden sich in einigen Punkten deutlich voneinander und sind daher nicht als gleichwertig anzusehen. So wurde etwa durch die Einführung der Persistent Depressive Disorder im DSM-5 die Dysthymie mit anderen chronischen Verlaufsformen der Depression zusammenfasst (Gaebel et al., 2013).

Zudem sind die Klassifikationssysteme, wie oben bereits erwähnt, nur als vorläufig zu betrachten. Die Ätiopathogenese, Subtypisierung und Klassifikation der Depression ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen (Laux, 2011b). Kritisiert wird u. a. der Mangel an eindeutigen Indikationen für die Behandlung und Prävention, die Heterogenität der diagnostizierten Menschen innerhalb der Störungsklassen und dass die Diagnostik fast ausschließlich auf einem subjektiven Selbstbericht basiert (Jacobi et al., 2013).

Eines der Ziele, der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie zur Depressions-Spektrums-Störung, war daher auch, weitere Erkenntnisse zur Differenzierung und Beschreibung des Krankheitsspektrums der Depression zu erhalten.

#### 1.5.2. Klinische Prägnanztypen

Neben typischen unipolaren, phasenhaften Verläufen der Depression existieren auch bipolare Formen mit manischen Anteilen (bipolare Depression). Eine chronische, abgeschwächte Form der bipolaren Störung ist die Zykllothymie. Diese ist durch eine andauernde affektive Instabilität charakterisiert bei der sich Phasen leichter Depression mit Phasen leicht gehobener Stimmung abwechseln. Die Kriterien einer Manie oder einer Depression werden aber zu keinem Zeitpunkt erfüllt (Hautzinger & Meyer, 2011). Des Weiteren können subdiagnostische Formen im psychopathologischen Grenzbereich (Minor Depression) und die Dysthymie von der Major Depression abgegrenzt werden. Bei der Dysthymie besteht für mindestens 2 Jahre eine depressive Verstimmung, die allerdings nicht den Ausprägungsgrad einer depressiven Störung erreicht. Die Patienten sind meist noch in der Lage die Anforderungen des Alltags zu bewältigen. Wird die Dysthymie im weiteren Verlauf von einer Major Depression überlagert, spricht man von einer Double Depression (Hofmann, 2002; Keller, 1994; Laux, 2015).

Je nach Ursache und Überwiegen bestimmter Symptome der depressiven Erkrankung lassen sich weitere Depressions-Subtypen unterteilen (Laux, 2011b):

- atypische Depression: histrionische Züge und inverse vegetative Symptome, wie Hyperphagie und vermehrter Schlaf
- saisonale Depression: regelmäßige depressive Phasen im Herbst und Winter, häufig mit Symptomen der atypischen Depression und dominierendem Energieverlust
- postpartale Depression: innerhalb der ersten Monate nach der Entbindung mit den Symptomen Agitiertheit, Unruhe und formale Denkstörungen

- Altersdepression: vegetative und kognitive Störungen, Angstsymptome, hypochondrische Befürchtungen sowie paranoide Symptomatik
- somatogene Depression:
  - a) symptomatische Depression: Begleitdepression bei körperlichen Erkrankungen (z. B. pharmakogen oder postoperativ)
  - b) organische Depression: basierend auf strukturellen Veränderungen im Gehirn bei neurologischen Erkrankungen, wie dem Morbus Parkinson oder nach einem Schlaganfall (siehe Kapitel 1.2.)

Einige dieser Prägnanztypen, wie die Altersdepression oder die Double Depression finden in den aktuellen Klassifikationssystemen nach wie vor keine Erwähnung (DIMDI, 2015b). Sie besitzen jedoch, trotz ihrer limitierten Trennschärfe, aus klinisch-therapeutischer Sicht praktische Relevanz. Abbildung 6 zeigt eine mögliche Klassifikation der Depression nach klinischen Prägnanztypen (Laux, 2011b).

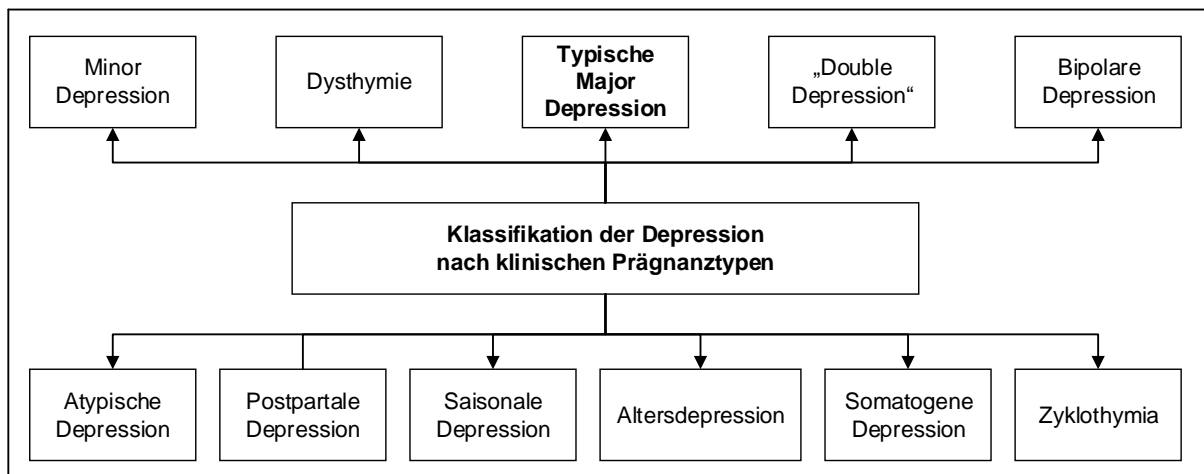


Abbildung 6: Klassifikation der Depression nach klinischen Prägnanztypen (modifiziert nach Laux, 2011b)

### 1.5.3. Symptomatische Leitsymptome

Für die Auswahl einer geeigneten Medikation zur Behandlung eines depressiven Patienten in der Klinik und Praxis gilt das klinisch-psychopathologische Bild als entscheidend. Je nach vorherrschendem Symptom (wie Schlafstörung, Angst, Unruhe, Appetitlosigkeit, Hemmung, Schmerz, Zwang oder Wahn) lassen sich u. a. folgende Subtypen beschreiben (Laux, 2011b):

- gehemmte Depression: Reduktion von Psychomotorik und Aktivität
- agitiert-ängstliche Depression: ängstliche Getriebenheit mit Unruhe, unproduktivem hektischen Verhalten und Jammern
- larvierte, somatisierte Depression: vegetative Störungen mit Organbeschwerden. Steigerung bis Hypochondrie möglich
- psychotische Depression: paranoide Symptome mit Schuldwahn und Halluzinationen in Form anklagender Stimmen

- melancholische endogene Depression: Kernsymptome Gefühllosigkeit, Schuldgefühle, Tagesschwankungen mit Morgentief, somatische Beschwerden, Störungen der Psychomotorik und psychotische Symptome
- anankastische Depression: Zwangssymptome mit übermäßiger Gewissenhaftigkeit und Ordentlichkeit (Laux, 2015)
- nihilistische Depression (Cotard Syndrom): Wahnvorstellungen und Negation der eigenen Existenz und Umwelt (Marneros, 2011)

Ein weiterer Subtyp zweifelhafter Wertigkeit ist das sog. Sissi-Syndrom mit den Symptomen Unrast, Selbstwert- und Stimmungsschwankungen (Laux, 2011b). In Abbildung 7 ist eine mögliche Klassifikation der Depression nach symptomatischen Leitsymptomen gezeigt.

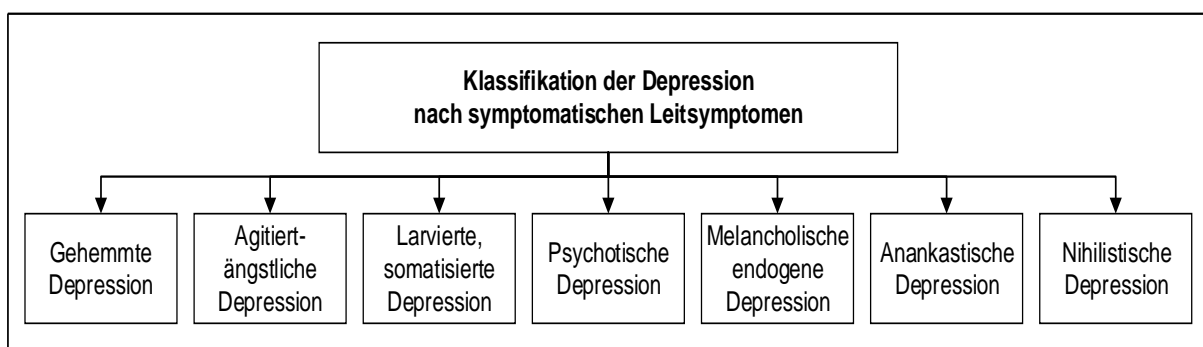


Abbildung 7: Klassifikation der Depression nach symptomatischen Leitsymptomen (modifiziert nach Laux, 2011b)

## 1.6. Diagnostik und Verlauf

Die Diagnose affektiver Erkrankungen wird auf der Basis eines erhobenen psychopathologischen Befundes, der gezielten Anamnese, des Verlaufs und möglicher ätiologischer Faktoren, wie organische Erkrankungen oder Konflikte, gestellt (Laux, 2015). Nach gezielter Befragung des Patienten mit Erhebung aller relevanten Haupt- und Nebensymptome erfolgt eine Diagnosestellung nach ICD-10. Der Schweregrad der Einstufung richtet sich dabei nach der Anzahl der erfüllten Haupt- und Nebensymptome. Zudem sind Verlaufsaspekte der Erkrankung zu berücksichtigen. Für die Stellung der Diagnose müssen mindestens 2 Hauptsymptome (3 = schwere Episode) für mindestens 2 Wochen anhalten (bei besonders rasch auftretenden und schweren Symptomen sind auch kürzere Zeiträume möglich). Außerdem müssen mindestens 2 Zusatzsymptome nachzuweisen sein. Wobei 2 Zusatzsymptome einer leichten Episode, 3-4 einer mittelgraden und 4 oder mehr einer schweren Episode entsprechen. Bei leichten und mittelgraden depressiven Episoden kann zusätzlich angegeben werden, ob ein „somatisches Syndrom“ vorliegt. Bei schweren Episoden ist die weitere Angabe „psychotisches Syndrom“ möglich. Die depressiven Symptome können dabei mono-phasisch, rezidivierend/chronisch oder im Rahmen einer bipolaren Erkrankung auftreten. Siehe hierzu Abbildung 8 (DGPPN et al., 2015).

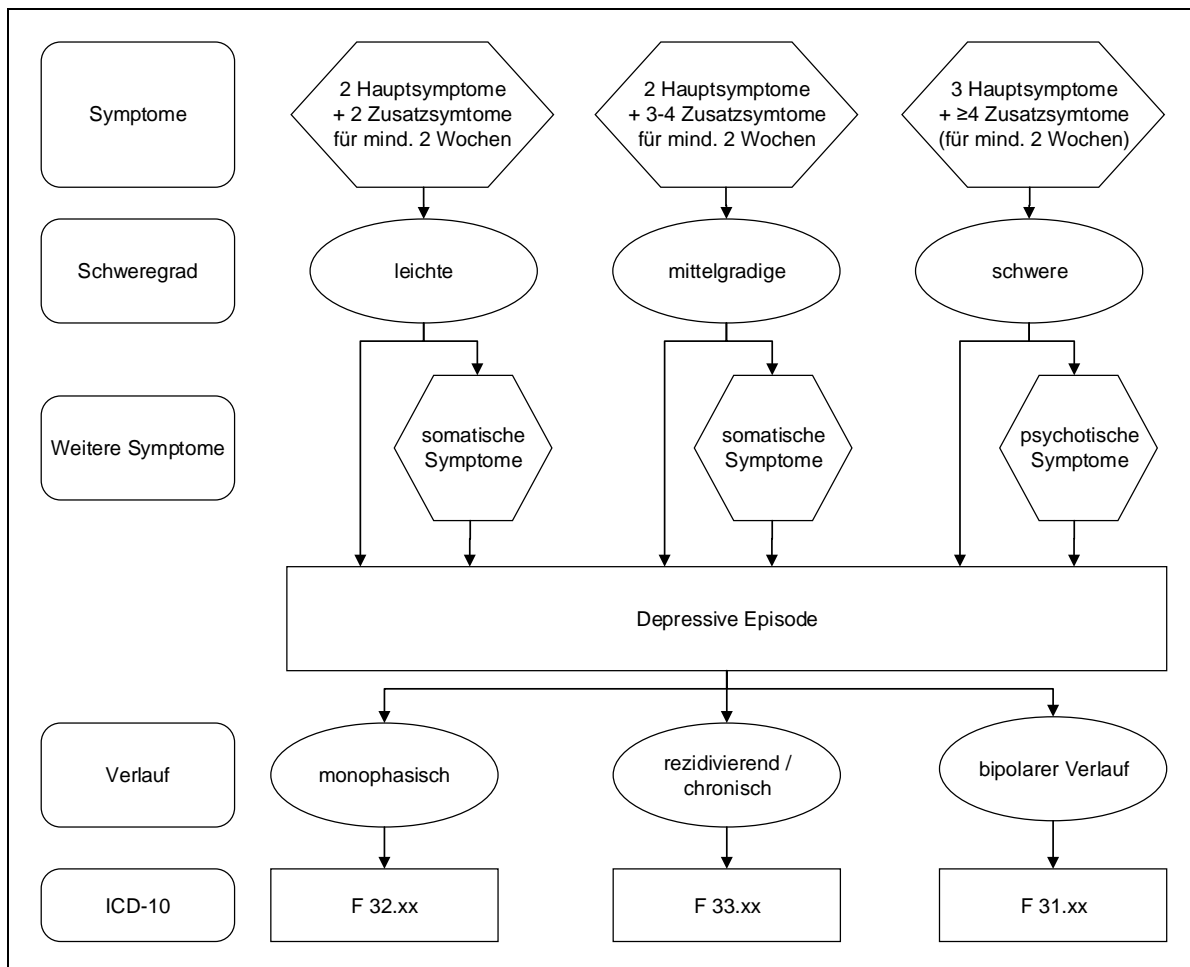


Abbildung 8: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien (modifiziert nach DGPPN et al., 2015)

Nach erfolgter Diagnosestellung und eingeleiteter Therapie ist es notwendig ein regelmäßiges Monitoring der Behandlung durchzuführen, um Komplikationen oder auch das Nichtansprechen auf einen eingeschlagenen Therapieweg frühzeitig zu erkennen und modulierend eingreifen zu können (Härter, 2007).

Nach Posternak und Zimmermann erfolgt etwa 60 % der gesamten Verbesserung bei einer Antidepressiva-Therapie innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen (Posternak & Zimmerman, 2005). Das Ausbleiben einer Symptomreduktion in den ersten 1-3 Behandlungswochen stellt daher einen negativen Prädiktor für den Erfolg der Therapie dar. Nach 3-4 Wochen ohne eine positive Entwicklung sollte die Therapie nicht unverändert fortgesetzt werden (DGPPN et al., 2015).

### 1.6.1. Psychometrische Datenerhebung

Zur Erhebung der psychometrischen Daten können standardisierte Beurteilungsverfahren, systematische Verhaltensbeobachtungen und testpsychologische Untersuchungen eingesetzt werden (Möller et al., 2015).

Standardisierte Beurteilungsverfahren dienen der genauen Abschätzung der aktuellen psychopathologischen Symptomatik. Man unterscheidet bei ihnen Selbstbeurteilungsskalen, bei denen der Patient seinen Zustand selbst einschätzt und Fremdbeurteilungsskalen, bei welchen die Einschätzung und Bewertung durch einen geschulten Beurteiler erfolgt (Möller et al., 2015).

Selbstbeurteilungsskalen gelten als zeitökonomischer und unabhängig von untersucherbedingten Verzerrungen, jedoch fallen Fehleinschätzungen durch eine gestörte Selbstwahrnehmung der Patienten stärker ins Gewicht. Fremdbeurteilungsskalen verringern diesen Fehler. Auch werden leichte Gesamtverhaltensfortschritte eher registriert (Möller et al., 2015).

Neben ihrer ursprünglichen Verwendung in Studien finden standardisierte Beurteilungsverfahren zunehmend Eingang in die klinische Untersuchung. Ihr Indikationsbereich umfasst mittlerweile folgende Punkte (Berger, 2015):

- als Grundlage für Therapieentscheidungen
- Unterstützung der Diagnose
- Schweregradbestimmung von Syndromen
- Verlaufsdokumentation
- Effektivitätsbeurteilung von Therapien

Zur Erhebung der depressiven Symptomatik eines Patienten eignen sich sowohl Selbstbeurteilungsskalen, wie das Beck-Depressionsinventar (BDI-II), als auch Fremdbeurteilungsskalen, wie die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) oder die Hamilton Depression Scale (HAMD) (DGPPN et al., 2015). Bei diesen drei Skalen handelt es sich um die am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Schweregradbestimmung einer Depression (Uher et al., 2008).

#### Korrelation standardisierter Beurteilungsverfahren

Die Angaben zur Korrelation von Beurteilungsskalen unterscheiden sich deutlich. In klinischen Depressionsstudien gilt die Skala HAMD nach wie vor als Goldstandard zur Bewertung des Therapieerfolges. Die Übereinstimmung mit der Skala MADRS ist relativ hoch. Die angegebenen Korrelationskoeffizienten liegen, je nach Studie, zwischen 0,62 und 0,94 (Carneiro et al., 2015; Jiang & Ahmed, 2009; A. Khan et al., 2002; McIntyre et al., 2005; Muller et al., 2000; Uher et al., 2012).

Weniger eindeutig sind die Angaben zur Korrelation von Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen. Hier werden Korrelationskoeffizienten zwischen 0,12 und 0,93 genannt (Dunlop et al., 2010). Für die Skalen BDI und HAMD liegen diese vor Beginn der Therapie zwischen 0,16 und 0,73, wobei Werte zwischen 0,4 und 0,7 am häufigsten genannt werden. Im Verlauf einer Behandlung nimmt die Korrelation der Skalen meist zu. Die geringere Assoziation vor Therapiebeginn wird, neben der oben geschilderten Beurteiler-Problematik, mit den unterschiedlichen abgefragten depressiven Symptomen in Zusammenhang gebracht. Die Skala HAMD hebt eher somatische und Verhaltenssymptome hervor, wohingegen die Skala BDI die subjektive Erfahrung der Depression betont (Schneibel et al., 2012).

Eine anfänglich stärkere Skalenwertreduktion der Fremdbeurteilungsskalen gegenüber den Selbstbeurteilungsskalen lässt sich damit erklären, dass sich einige Patienten auch dann noch als schwer depressiv bewerten, wenn vom Beurteiler schon Verbesserungen wahrgenommen werden (Möller, 1991). Dies ist darauf zurückzuführen, dass es den Patienten sehr schwer fällt die einzelnen Krankheitssymptome voneinander zu unterscheiden. Auch der Vergleich mit dem prämorbidem Zustand ist bei vielen beeinträchtigt. Erst nach einer deutlichen Verringerung der Beschwerden gelingt es den Patienten die einzelnen krankheitsumfassenden Symptome voneinander zu unterscheiden und den eigenen Zustand differenzierter zu beurteilen (Dunlop et al., 2010).

### Cut-Off-Werte

Für die Interpretation einiger Beurteilungsskalen werden bestimmte Grenzwerte empfohlen (Berger, 2015).

So wird etwa ein HAMD-17 Skalenwert von  $\leq 7$  meist als Remission, also als weitgehend symptomfreier Zustand, des Patienten definiert (Bauer et al., 2013; CIPS, 2015; McIntyre et al., 2005; Rush et al., 2006; Zimmerman et al., 2013).

Bei einigen Beurteilungsskalen sind die Grenzwertdefinitionen uneinheitlich. So werden für die Skala MADRS häufig Remissionsgrenzwerte zwischen  $\leq 8$  und  $\leq 12$  angegeben. Niedrigere Werte entsprechen dabei zwar einem geringeren Schweregrad der Depression, allerdings kann ein zu niedriger Grenzwert auch zu Fehlinterpretationen führen, da gesunde, nicht depressive Personen ebenfalls einzelne depressive Symptome aufweisen können (Möller, 2008; Montgomery et al., 2004). Gegenwärtig besteht noch kein Konsens über einen optimalen MADRS Cut-Off-Wert (Kjaergaard et al., 2014).

### 1.6.2. Verlauf

Wie bereits beschrieben tritt eine Depression in der Regel in Form von selbstlimitierenden wiederkehrenden Episoden mit mittleren Abständen von 4-5 Jahren auf (Berger, 2015). Eine depressive Episode kann dabei sowohl schleichend als auch sehr plötzlich einsetzen. Nur bei 25 % der Patienten bleibt die Erkrankung einphasig. Beim mehrphasigen Verlauf treten im Laufe eines Lebens im Mittel 4 Episoden auf. Unbehandelt klingt eine depressive Episode meist nach etwa 6-8 Monaten wieder ab. Mit therapeutischen Maßnahmen lässt sich dieser Zeitraum auf 12-16 Wochen reduzieren (Laux, 2015).

Die dabei auftretenden Symptomveränderungen werden folgendermaßen definiert (DGPPN et al., 2015):

- Response: Reduzierung der depressiven Symptomatik um mind. 50 %
- Remission: weitgehend symptomfreier Zustand
- Relapse: Wiederauftreten einer depressiven Episode während der Erhaltungstherapie (Rückfall)

- vollständige Genesung: symptomfreie Zeit für 6 Monate nach der Remission
- Rezidiv: Wiederauftreten einer depressiven Episode nach vollständiger Genesung

Für das nicht Ansprechen (Therapieresistenz) auf eine Therapie wurden folgende zusätzliche Einteilungen definiert (Bauer et al., 2013):

- partielle Response: Symptomreduktion zwischen 26 und 49 %
- Nonresponse: Symptomreduktion um 25 % oder weniger

In Abbildung 9 ist der Verlauf einer depressiven Erkrankung dargestellt.

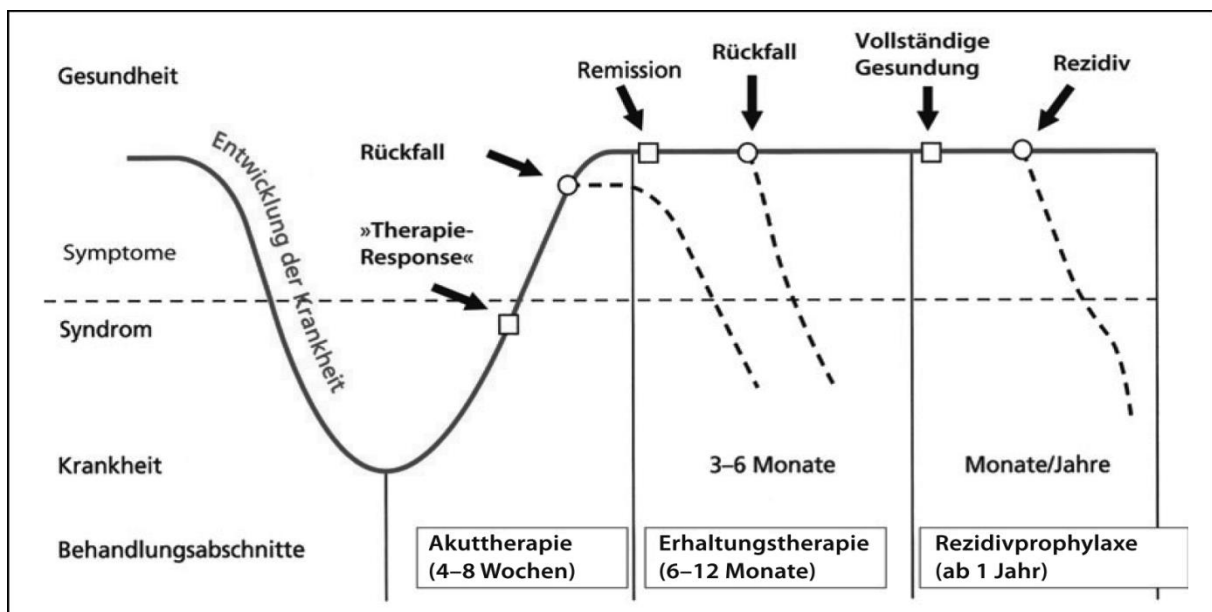


Abbildung 9: Schema zum Verlauf depressiver Erkrankungen (Gründer & Benkert, 2012 nach Kupfer, 1993)

Ob ein Patient respondiert hängt stark vom Schweregrad bei Therapiebeginn ab. Je mehr Residualsymptome verbleiben, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles. Ziel einer jeden Therapie sollte demnach stets die Remission sein (Rush et al., 2006).

### 1.7. Therapie: biologisch-medikamentöse und psychosozial-psychotherapeutische Behandlungsansätze

Grundlage jeder Depressionstherapie ist das verständnisvolle, stützende ärztliche Gespräch mit Erstellung eines Gesamtbehandlungsplans. Wichtig ist dem Patienten Mut und Hoffnung zu vermitteln und ihn zu entlasten. Auch sollten wichtige Bezugspersonen in die Therapie miteinbezogen werden (Laux, 2015).

Die anschließende Behandlung der Depression wird in drei Phasen unterteilt. Die erste Phase der Therapie hat die Response des Patienten auf die eingesetzten Therapien zum Ziel. In der zweiten Phase soll verhindert werden, dass sich der Zu-

stand des Patienten in der eigentlich noch aktiven depressiven Episode erneut verschlechtert und es zu einem Rückfall kommt. In der dritten Phase der Therapie steht die Verhinderung einer erneuten depressiven Episode im Vordergrund (Kupfer, 1991). Die als Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe bezeichneten Therapieabschnitte sollten dabei eine Dauer von 1-2 Monaten, 6-12 Monaten und mindestens 12 Monaten umfassen. Siehe hierzu Abbildung 9 (Gründer & Benkert, 2012). Die Therapieverfahren zur Behandlung der Depression lassen sich in Psychopharmakotherapien (Antidepressiva), störungsspezifische Psychotherapien und andere biologische Therapieverfahren unterteilen (Laux, 2011b).

Die Patienten können dabei sowohl stationär als auch ambulant behandelt werden. Um die Eigenverantwortlichkeit des Patienten nicht weiter zu schwächen, ist bei leichten und mittelgradigen Depressionsformen die ambulante Behandlung vorzuziehen. Bei besonders schweren Ausprägungen der Depression, insbesondere mit Suizidgefahr oder auch bei geringen sozialen Ressourcen des Patienten, sollte dieser unbedingt stationär behandelt werden. Die interdisziplinären Behandlungsmaßnahmen können dort deutlich intensiver durchgeführt werden. Auch wird dem Patienten eine Schutz- und Rückzugsmöglichkeit geboten, wodurch Überforderungen weitgehend vermieden werden (Arolt & Kersting, 2010).

#### 1.7.1. Psychopharmakotherapie

Zur medikamentösen Behandlung depressiver Erkrankungen werden, neben weiteren oft augmentierend eingesetzten Medikamenten, wie Lithium, Benzodiazepinen, Ketamin, atypischen Antipsychotika, Hormonen oder Fettsäuren, in erster Linie Antidepressiva eingesetzt (Benkert & Hippius, 2015).

Hierbei handelt es sich um eine strukturell und pharmakologisch heterogene Gruppe von Pharmaka, welche bei depressiven Syndromen unterschiedlicher nosologischer Zuordnung Störungen der Stimmung, des Antriebs und des Verhaltens positiv beeinflussen können. Bei anderen Störungen, wie z. B. Angsterkrankungen oder Essstörungen, können sie ebenfalls wirksam sein (Gründer & Benkert, 2012). Antidepressiva haben eine stimmungsaufhellende und antriebsnormalisierende Wirkung, welche bei depressiven Erkrankungen mit einem Rückgang körperlicher Beschwerden einhergeht. Bei gesunden Menschen haben Antidepressiva keinen Einfluss auf die Stimmung. Ein Abhängigkeitsrisiko besteht ebenfalls nicht (Laux, 2015).

Weitere Einsatzgebiete von Antidepressiva sind u. a. (Benkert & Hippius, 2015):

- Panik- und Angststörungen
- soziale Phobien
- Zwangsstörungen
- posttraumatische Belastungsstörungen
- somatoforme Störungen
- Schmerzsyndrome (neuropathischer Schmerz; Rezidivprophylaxe bei Migräne; chronischer Spannungskopfschmerz; Fibromyalgiesyndrom (FMS), chronische Rückenschmerzen, Colon irritabile)



- Chronic-Fatigue-Syndrom (übermäßige körperliche und geistige Erschöpfbarkeit, begleitet von einer Vielzahl unspezifischer Symptome)
- Essstörungen
- Schlafstörungen
- klimakterische Beschwerden (Hitzewallungen).
- Persönlichkeitsstörungen

### Wirkprinzip von Antidepressiva

Trotz zahlreicher pathophysiologischer Erkenntnisse und Erklärungsmodelle zur Entstehung von depressiven Erkrankungen (siehe Kapitel 1.3) ist der eigentliche Wirkmechanismus von Antidepressiva nach wie vor unbekannt (Benkert & Hippus, 2015). Es wird davon ausgegangen, dass die meisten Antidepressiva gestörte zentrale Dysbalancen auf Rezeptor- und Transmitterebene, vor allem im Serotonin- und Noradrenalin-System, beeinflussen (Laux & Dietmaier, 2012).

Neben weiteren neurobiologischen Effekten haben einige Antidepressiva einen positiven Effekt auf den bei Depressionen meist gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (mit verändertem REM-Schlaf) haben. Über eine Verringerung der REM-Schlaf-Phasen bewirken sie selektiven REM-Schlaf-Entzug, welcher antidepressiv zu wirken scheint (Benkert & Hippus, 2015; Steiger & Kimura, 2010).

Als wichtige molekulare Wirkmechanismen von Antidepressiva gelten u. a. (Gründer & Benkert, 2012):

- Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin, Serotonin bzw. Dopamin
- Blockade präsynaptischer  $\alpha_2$ -Autorezeptoren
- Blockade der Monoaminoxidase
- 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonismus
- Melatonin-MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonismus

### Einteilungen von Antidepressiva

Für die praktische Handhabung ist primär entscheidend, ob ein Antidepressivum eine eher aktivierende und antriebssteigernde Wirkung oder eine eher sedierende und angstlösende Wirkung beim Patienten erzielt (Laux & Dietmaier, 2012). Neben dieser Einteilung nach klinisch-therapeutischen Wirkprofilen können Antidepressiva auch nach ihrer chemischen Struktur oder ihren primären, pharmakologischen Angriffspunkten im Zentralnervensystem (ZNS) unterteilt werden (Gründer & Benkert, 2012). Siehe hierzu Tabelle 3-5.

Tabelle 3: Antidepressiva eingeteilt nach klinisch-therapeutischem Wirkprofil (Laux & Dietmaier, 2012)

<b>Antidepressiva</b> Eingeteilt nach klinisch-therapeutischem Wirkprofil
Desipramin-Typ: psychomotorisch aktivierend, antriebssteigernd
Imipramin-Typ: psychomotorisch neutral
Amitriptylin-Typ: sedierend-dämpfend

Tabelle 4: Antidepressiva eingeteilt nach ihrer chemischen Struktur (Laux & Dietmaier, 2012)

<b>Antidepressiva</b> Eingeteilt nach ihrer chemischen Struktur
„Klassische“ trizyklische Antidepressiva (TZA)
Modifizierte trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva
Chemisch andersartige Antidepressiva
Phytopharmaka

Tabelle 5: Antidepressiva eingeteilt nach primären, pharmakologischen Angriffspunkten im ZNS (Benkert & Hippus, 2015)

<b>Antidepressiva</b> Eingeteilt nach primären, pharmakologischen Angriffspunkten im ZNS	
<b>Nichtselektive Monoaminwiederaufnahmehemmer (NSMRI) = TZA</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparate: Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin, Imipramin</li> <li>- Wirkung: NA- und 5-HT-Wiederaufnahmehemmung mit Neurorezeptorwirkungen.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Clomipramin</li> <li>- Wirkung: Überwiegende 5-HT-Wiederaufnahmehemmung.</li> <li>Metabolit Norclomipramin: NA-Wiederaufnahmehemmung und Neurorezeptorwirkungen.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Nortriptylin</li> <li>- Wirkung: Überwiegende NA-Wiederaufnahmehemmung mit Neurorezeptorwirkungen.</li> </ul>
<b>Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparate: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin.</li> <li>- Wirkung: Selektive 5-HT-Wiederaufnahmehemmung.</li> </ul>
<b>Überwiegende oder selektive NA-Wiederaufnahmehemmer (NARI)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Reboxetin</li> <li>- Wirkung: Selektive NA-Wiederaufnahmehemmung.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Maprotilin</li> <li>- Wirkung: Tetrazyklisches Antidepressivum mit überwiegender NA-Wiederaufnahmehemmung.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Mianserin</li> <li>- Wirkung: Tetrazyklisches Antidepressivum mit NA-Wiederaufnahmehemmung und zusätzlichen Histamin-H<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>- und α<sub>1</sub>- und α<sub>2</sub>- antagonistischen Effekten.</li> </ul>
<b>Kombinierte 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Venlafaxin</li> <li>- Wirkung: Selektive 5-HT-Wiederaufnahmehemmung, in hohen Dosen auch NA-Wiederaufnahmehemmung.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparate: Milnacipran und Duloxetin</li> <li>- Wirkung: Kombinierte 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmung.</li> </ul>
<b>Kombinierte selektive NA- und DA-Wiederaufnahmehemmer (NDRI)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Bupropion</li> <li>- Wirkung: Kombinierte selektive NA- und DA-Wiederaufnahmehemmung.</li> </ul>
<b>Noradrenerges bzw. spezifisch serotonerges Antidepressivum mit α<sub>2</sub>-adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (NaSSA)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Mirtazapin</li> <li>- Wirkung: Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission durch indirekte 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptorstimulation (über antagonistische Eigenschaften an 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren), zusätzlich antagonistische Wirkung an α<sub>2</sub>-Adrenozeptoren.</li> </ul>

<b>Monoaminoxidasehemmer (MAOH)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Moclobemid</li> <li>- Wirkung: Reversible selektive Hemmung der MAO-A.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Tranylcypromin</li> <li>- Wirkung: Irreversible nichtselektive Hemmung der MAOH. Beeinflusst werden die 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmung (über MAO-A) und die DA-Wiederaufnahmehemmung (MAO-B).</li> </ul>
<b>Andere Wirkprinzipien</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Agomelatin</li> <li>- Wirkung: Melatoninrezeptoragonist (MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>), Verstärkung der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission durch Antagonismus an 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Tianeptin</li> <li>- Wirkung: Wirkmechanismus ungeklärt. Möglicherweise Senkung extrazellulärer 5-HT-Konzentrationen, modulierende Effekte auf glutamaterge und dopaminerge Transmission und neuroprotektive und neurotrophe Eigenschaften.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Vortioxetin</li> <li>- Wirkung: 5-HT-Wiederaufnahmehemmung. Möglicherweise erhöhte Freisetzung von 5-HT, NA, DA, Acetylcholin und Histamin durch antagonistische Eigenschaften an 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>1D</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren sowie agonistische Eigenschaften an 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Trimipramin</li> <li>- Wirkung: TZA, antagonistische Eigenschaften an Histamin-, Acetylcholin-, 5-HT<sub>2</sub>-, DA- und α<sub>1</sub>-adrenergen Rezeptoren.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Trazodon</li> <li>- Wirkung: 5-HT-Antagonist und -Wiederaufnahmehemmung (erst in höheren Dosierungen), antagonistisch an H<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>-adrenergen- und 5-HT<sub>2A/2C</sub>-Rezeptoren.</li> </ul>
<b>Phytopharmaka</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Hypericum-Extrakte</li> <li>- Wirkung: Modulation von Ionenkanälen, Wiederaufnahmehemmung von 5-HT, NA, DA, GABA und Glutamat und Steigerung der Sekretion von GABA, Aspartat und Glutamat.</li> </ul>
<b>Atypische Antipsychotika (AAP)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Präparat: Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin</li> </ul>
Abkürzungen:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TZA: Trizyklisches Antidepressivum</li> <li>- 5-HT: Serotonin (5-Hydroxytryptamin)</li> <li>- NA: Noradrenalin</li> <li>- DA: Dopamin</li> <li>- GABA: γ-Aminobuttersäure</li> </ul>

### Kriterien zur Antidepressivaauswahl

Trizyklische Antidepressiva und Monoaminoxidasehemmer (MAOH) sind die beiden klassischen Substanzgruppen zur Behandlung depressiver Erkrankungen, die schon seit Jahrzehnten auf dem Markt sind. Sie beeinflussen mehrere Neurotransmittersysteme und sind daher mit starken Nebenwirkungen verbundenen. Ähnliches gilt auch für tetrazyklische Antidepressiva (Gründer & Benkert, 2012).

Die nachfolgend entwickelten Antidepressiva sind zwar nicht wirksamer, haben aber durch ihre selektive Wirkung ein verträglicheres Nebenwirkungsprofil und weniger toxische Eigenschaften in hoher Dosierung. Im Allgemeinen sind daher bei der Behandlung neuere Antidepressiva den klassischen vorzuziehen (Gründer & Benkert, 2012).

Kriterien zur Auswahl eines Antidepressivums lassen sich folgendermaßen zusammenfassen (Laux & Dietmaier, 2012):

- früheres Ansprechen auf das betreffende Medikament
- Akzeptanz durch den Patienten
- Nebenwirkungen/Risikofaktoren des Patienten
- aktuelles klinisches Bild (Schlafstörung, Unruhe, Zwangssymptomatik etc.)
- Schweregrad der Erkrankung, Zielsyndrom
- Komorbiditäten und Komedikationen
- Präparatekosten

### Wirksamkeit von Antidepressiva

Insbesondere bei weniger schweren Depressionen konnte die Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo-Behandlungen nicht immer belegt werden (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2008). Mit zunehmender Schwere der Depression verstärkt sich jedoch die Wirksamkeit und der Unterschied wird deutlicher (Dimidjian et al., 2006; Arif Khan et al., 2002). Einige Autoren sind daher der Meinung, dass Antidepressiva nur bei schweren Formen der Depression wirksam sind (Fournier et al., 2010). Die Wirksamkeit von Antidepressiva im Allgemeinen gilt jedoch als anerkannt. Etwa 2/3 der Patienten profitieren von einer Therapie mit ihnen (DGPPN et al., 2015; Gartlehner et al., 2011; Mulrow et al., 2000; Williams et al., 2000). Neueren Antidepressiva, wie den SSRIs, wird dabei meist eine den trizyklischen Antidepressiva vergleichbare Wirkung zugeschrieben. Allerdings mit einem geringerem Nebenwirkungspotenzial und weniger Behandlungsabbrüchen (Anderson, 2000; Hansen et al., 2005).

Ob Antidepressiva eine Wirklatenz aufweisen wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Insbesondere Quitkin et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich zu Beginn einer Antidepressiva-Therapie kein Effekt nachweisen lässt und die antidepressive Wirkung erst mit einer Verzögerung von etwa zwei Wochen einsetzt (Quitkin et al., 1996; Quitkin et al., 1987; Quitkin et al., 1984). Nachfolgende Studien widersprechen dieser Behauptung und zeigen, dass sich bei den meisten Patienten bereits innerhalb der ersten zwei Wochen antidepressive Effekte nachweisen lassen. Dabei setzt die Wirkung bei einigen Patienten schon innerhalb der ersten Woche, bei anderen hingegen erst nach mehreren Wochen ein (Katz et al., 1997; Papakostas et al., 2006; Posternak & Zimmerman, 2005; Taylor et al., 2006). Es scheint demnach deutliche individuelle Unterschiede zu geben, wobei im Mittel nach etwa zwei Wochen die antidepressive Wirkung einsetzt (Katz et al., 2004; Stassen et al., 2007).

In der aktuellen Ausgabe der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression wird daher weiterhin auf eine mögliche mehrwöchige Wirklatenz von Antidepressiva hingewiesen (DGPPN et al., 2015).

Frühes Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung gilt als hochprädiktiv für den späteren Behandlungserfolg (Szegedi et al., 2009; Tadic et al., 2010).

Wurde bei einem Patienten in der Vergangenheit bereits ein bestimmtes Antidepressivum erfolgreich eingesetzt, besitzt dieses bei einer erneuten Behandlung eine erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit und gilt daher als Medikament der ersten Wahl (Voderholzer & Fritz, 2013).

Bleibt die Symptomreduktion aus und führt auch ein Wechsel auf ein zweites Antidepressivum nach 4-6 Wochen nicht zu einer entsprechenden Wirkung, sollte die Therapiestrategie überarbeitet werden. Nachfolgende Möglichkeiten kommen dabei in Frage (Laux & Dietmaier, 2012; Souery et al., 2006):

- Optimierung (Aufdosierung und Medikamentenselektion)
- sequenzielle Behandlung (Umstellung, Switch)
- Kombination mehrerer Antidepressiva
- Augmentation des Antidepressivums mit anderen Wirkstoffen
- Kombinationsbehandlung mit psychotherapeutischen Therapien

Eine erhöhte Anzahl bereits durchgemachter depressiver Episoden, chronische Krankheitsverläufe, neurotische Persönlichkeitszüge, chronische Störungen der sozialen Adaption sowie wahnhaftige Symptome reduzieren die Erfolgswahrscheinlichkeit eines Antidepressivums (Voderholzer & Fritz, 2013).

#### Wirksamkeitsunterschiede zwischen neueren Antidepressiva

Die Angaben zu Wirksamkeitsunterschieden zwischen neueren Antidepressiva (SSRI, NARI, SNRI, NDRI, NaSSA) sind uneinheitlich.

So wird in der aktuellen Ausgabe der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression sowie in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 postuliert, dass es zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen keine nachweislichen Wirksamkeitsunterschiede gibt (DGPPN et al., 2015; Gartlehner et al., 2011).

Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Studien, in denen SSRI-Antidepressiva untereinander verglichen wurden (Edwards & Anderson, 1999; Hansen et al., 2005; Kroenke et al., 2001). Allerdings wurde hier noch nicht das später entwickelte SSRI-Antidepressivum Escitalopram miteinbezogen. Einigen Studien zufolge weist dieses Wirksamkeitsvorteile, insbesondere bei der Behandlung von schweren Depressionen, auf (Boulenger et al., 2006; Cipriani et al., 2009b; Lam & Andersen, 2006; Llorca et al., 2005; Montgomery et al., 2007).

Auch Antidepressiva, die mehrere Monoaminsysteme ansprechen, zeigen in Vergleichsstudien überlegene Wirksamkeitsraten (Papakostas et al., 2007b).

Für Medikamente aus der SNRI-Gruppe (Machado et al., 2006), insbesondere für Venlafaxin (Schueler et al., 2011; Smith et al., 2002; Thase et al., 2001) sowie für Mirtazapin aus der NaSSA-Gruppe, konnte dies mehrfach belegt werden (Thase et al., 2010; Watanabe et al., 2011).

Dahingehende Ergebnisse werden auch in der viel zitierten Netzwerkanalyse von Cipriani et al. beschrieben, in welcher für Escitalopram (SSRI), Mirtazapin (NaSSA), Venlafaxin (SNRI) und auch für Sertralin (SSRI) erhöhte Wirksamkeitsraten gegen-

über anderen Antidepressiva errechnet wurden. Reboxetin aus der NARI-Gruppe erwies sich in dieser Untersuchung als weniger wirksam (Cipriani et al., 2009a). Die geringeren Wirksamkeitsraten von Reboxetin wurden in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 bestätigt (Eyding et al., 2010) und auch in einer Stellungnahme des Institut[s] für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird auf die geringere Wirksamkeit von Reboxetin und Bupropion (NDRI) hingewiesen (IQWiG, 2005).

Die Zahl der Vergleichsstudien zum Melatoninrezeptoragonisten Agomelatin ist noch gering. Die Effektivität konnte jedoch mehrfach bestätigt werden und die Wirksamkeit wird, bei besserer Verträglichkeit, mit der von Standard-Antidepressiva gleichgesetzt (Guaiana et al., 2013; Taylor et al., 2014).

Diskutiert wird auch, ob einige Antidepressiva schneller wirken als andere. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind allerdings widersprüchlich (Papakostas et al., 2007a; Thase et al., 2010).

### 1.7.2. Störungsspezifische Psychotherapie

Psychotherapie ist eine durch einen ausgebildeten Therapeuten durchgeführte interpersonale Behandlung mit psychologischen Mitteln auf Basis empirisch bewährter psychologischer Konzepte. Die Behandlung umfasst dabei sowohl Patienten mit psychischen Störungen als auch welche mit anderen Problemen und Beschwerden, wie etwa im Kontext somatischer Erkrankungen oder interpersonaler Probleme. Die eingesetzten psychologischen Mittel und Interventionen werden dabei gezielt an das Problem bzw. die Störung angepasst (Lutz, 2010).

Orientiert an den in Kapitel 1.3.5. dargestellten psychologischen Modellvorstellungen zur Depressions-Ätiopathogenese werden bei der psychotherapeutischen Depressionsbehandlung primär die nachfolgenden Psychotherapieverfahren eingesetzt (Arolt & Kersting, 2010):

- kognitive Verhaltenstherapie (KVT)
- interpersonelle Psychotherapie (IPT)
- Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

Aber auch andere psychotherapeutische Verfahren, wie Gesprächstherapien (GT) oder psychodynamische Kurz- und Langzeitansätze, kommen zum Einsatz (Voderholzer & Fritz, 2013).

Die Wahl der entsprechenden Behandlung wird dabei stets von der Akuität bzw. Chronifizierung und dem Schweregrad der Erkrankung abhängig gemacht (Arolt & Kersting, 2010). Dabei ist zu beachten, dass Psychotherapieverfahren, im Gegensatz zu Pharmakotherapien, mit etwa 12 Wochen eine deutlich längere Wirklatenz aufweisen (Thase et al., 1997; Voderholzer & Fritz, 2013).

### 1.7.3. Weitere biologische Therapieverfahren

Insbesondere bei therapieresistenten Depressionen können auch zusätzliche biologische Therapieverfahren eingesetzt werden. Dabei handelt es sich in erster Linie um folgende (Bschor, 2007; Voderholzer & Fritz, 2013):

- Elektrokrampftherapie (EKT)
- Schlafentzugsbehandlung
- Lichttherapie
- repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)
- Vagusnervstimulation (VNS)
- Tiefenhirnstimulation (DBS)

### 1.7.4. Vergleich verschiedener Therapieverfahren

Ergebnisse von Wirksamkeitsvergleichen zwischen Antidepressiva und Psychotherapieverfahren lassen sich aufgrund methodischer Probleme und der Komplexität der Problematik nicht ohne Weiteres generalisieren (Benkert & Hippus, 2015).

Die zu dieser Thematik publizierten Studien belegen beiden Therapieformen eine etwa gleiche Wirksamkeit (Prajapati, 2014; Singh & Reece, 2014). Entgegen früherer Ansichten wird dies mittlerweile auch vermehrt für besonders schwere Formen der Depression postuliert, für deren Behandlung bislang eine Pharmakotherapie als zwingend erforderlich erachtet wurde (de Mello et al., 2005; Dimidjian et al., 2006; Weitz et al., 2015).

Kleinere Unterschiede zwischen den Therapieformen zeigen sich in den Rezidiv- und Dropout-Raten. Bei Psychotherapien sind diese niedriger, weshalb ihnen ein protektiver Effekt auf die Rückfallrate zugesprochen wird (De Maat et al., 2006). Insbesondere mit Rückfällen assoziierte Symptome, wie etwa Hoffnungslosigkeit, werden durch sie stärker beeinflusst (Petersen, 2006).

Pharmakotherapien scheinen hingegen Wirksamkeitsvorteile bei der Behandlung der Dysthymie zu haben (Cuijpers et al., 2013; Imel et al., 2008).

Die besten Ergebnisse werden allerdings mit Kombinationsbehandlungen aus beiden Therapieformen erreicht. Diese gelten gerade bei schweren Depressionen und traumatisierten Patienten als sehr effektiv (Oestergaard & Møldrup, 2011; Pampallona et al., 2004; Zobel et al., 2011). Man vermutet, dass Psycho- und Pharmakotherapien an unterschiedlichen neuronalen Zielstrukturen wirken (Petersen, 2006).

Auch wird der Kombinationsbehandlung ein positiver Effekt auf die Patienten-Compliance zugesprochen (de Jonghe et al., 2001; Paykel, 1995).

Die Kombination von Pharmako- und Psychotherapien kann sequenziell (nacheinander), augmentierend (zusätzlich im Verlauf der Behandlung) oder kombinierend (von Beginn an zusammen) durchgeführt werden (Laux, 2011b).

### 1.7.5. Response- und Remissionsraten antidepressiver Therapien

Die Angaben zu Response- und Remissionsraten antidepressiver Therapien sind uneinheitlich.

So kam etwa eine naturalistische Studie aus dem Jahr 2009 auf eine Responserate von 79,6 % und eine Remissionsrate von 48,8 % (Henkel et al., 2009).

Eine vergleichbare Responserate von 80,8 % wurde in der groß angelegten Studie MARS (Munich Antidepressant Response Signature Project) veröffentlicht. Die Remissionsrate lag hier bei 57,9 % (nach 11,8 Wochen) (Hennings et al., 2009).

In den Studien STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) und NEMESIS (The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study) wurden Remissionsraten von 67 % (nach der 4. Therapiestufe) bzw. 76 % (nach 12 Monaten) publiziert (Rush et al., 2009; Spijker et al., 2002). Eine Analyse Placebo kontrollierter Studien der Jahre 1981 bis 2000 ergab über alle Studien hinweg eine durchschnittliche Responserate von 50,1 % (Bereich: 31,6-70,4 %) (Walsh et al., 2002).

### 1.8. Wissenschaftliche Studien im Vergleich

Klinische Studien lassen sich methodologisch in interventionelle (experimentelle) und nicht interventionelle (beobachtende) Studien unterscheiden. Zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien und Arzneimitteln gelten interventionelle, randomisierte und kontrollierte klinische Studien als Goldstandard (Röhrig et al., 2009).

Interventionelle Studien: die randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT = randomized controlled trial) stehen in der Evidenz-Hierarchie wissenschaftlicher Untersuchungen an erster Stelle und stellen gegenwärtig die Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapieverfahren dar. Sie basieren auf einem quasi experimentellen Design mit hoher Patienten- und Ärzteselektion sowie der Standardisierung von Abläufen in der Therapie (Willich, 2006). Durch kontrollierte Studienbedingungen, Randomisierung und Verblindung werden systematische Fehler und Störfaktoren reduziert und dadurch eine hohe interne Validität erzeugt. Sie sind daher gut dazu geeignet, um herauszufinden, ob und wie eine Behandlung wirkt. Häufig konzentrieren sie sich auf die Messung einzelner Symptome oder klinischer bzw. biologischer Marker (Patsopoulos, 2011). Randomisierte kontrollierte Studien dienen somit in erster Linie der Gewinnung weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Roland & Torgerson, 1998). Dies bezeichnet man als Efficacy: Wirksamkeit unter Idealbedingungen (Witt et al., 2011).

Die so gewonnenen Erkenntnisse lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres auf die allgemeine medizinische Versorgung übertragen. In der Routineversorgung müssen unterschiedlichste Patienten mit oft ausgeprägter Komorbidität, hohem Nebenwirkungs-



risiko und eingeschränkter Compliance behandelt werden (Willich, 2006). Die Behandlung besteht zudem häufig aus komplexen Versorgungsketten mit aufeinander abgestimmten Behandlungsschritten (Witt et al., 2011). Außerdem findet in randomisierten kontrollierten Studien, neben der Patientenselektion, auch eine hohe Selektion der Studienärzte (z. B. nach Erfahrung) und des Studienzentrums (oft wissenschaftlich aktive Zentren, selten kleinere Kliniken) statt. Das Therapiekonzept (klar definiert, weniger Spielraum für den Behandler) entspricht ebenfalls selten dem Versorgungsalltag (Willich, 2006).

Man schätzt, dass weniger als 30 % der Patienten in der Routineversorgung die Aufnahmekriterien für eine RCT Pharmako- oder Psychotherapiestudie erfüllen (Blais et al., 2013; Wisniewski et al., 2009; Zimmerman et al., 2002). Demnach stellt sich die Frage, inwieweit die dort evaluierte Wirksamkeit einer Therapie mit der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit in der Praxis korreliert (Laux & Dietmaier, 2012).

Um die Wirksamkeit einer Therapie unter „real world“ Bedingungen überprüfen zu können, werden daher auch nicht interventionelle Studien (NIS) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um patientenbezogene Beobachtungsstudien, bei denen Behandlung und Diagnose nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis entsprechen (Röhrig et al., 2009; VFA, 2016).

Nicht interventionelle Studien (NIS): die Anwendungsbeobachtung (AWB)

Von den verschiedenen nicht interventionellen Studienarten werden zur Überprüfung der Alltagstauglichkeit von Medikamenten in Deutschland häufig Anwendungsbeobachtungen (AWB) durchgeführt. Mit ihnen lassen sich weitere Erkenntnisse zu Patienten-Compliance, Nebenwirkungen und Interaktionen erfassen. Anwendungsbeobachtungen dokumentieren und analysieren ärztliche Therapien, ohne dabei die Therapie zu beeinflussen. Das zu untersuchende Medikament wird dabei nur für die genehmigten Anwendungsgebiete eingesetzt (keine Off-Label-Anwendung). Abgesehen davon gibt es im Regelfall keine Ein- und Ausschlusskriterien, worin ihr großer Vorteil besteht (Ruppert, 2010).

Allerdings bieten Anwendungsbeobachtungen, durch mangelnde gesetzliche Grundlagen, vielfältige Möglichkeiten der Manipulation. Sie stehen daher unter dem Vorwurf von pharmazeutischen Unternehmen lediglich zu Marketingzwecken genutzt zu werden. Aus wissenschaftlicher Sicht sind ihre Ergebnisse demzufolge fragwürdig (Müller, 2009).

Nicht interventionelle Studien (NIS): die randomisierte pragmatische Studie (RPT)

Anstelle von Anwendungsbeobachtungen empfiehlt daher das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Durchführung randomisierter pragmatischer Studien (RPT = randomized pragmatic trial) (IQWiG & GFR, 2007; Ruppert, 2010). Hierbei handelt es sich um klinische Studien, mit ebenfalls weiter ge-

fassten Ein- und Ausschlusskriterien, bei denen Patienten randomisiert unterschiedliche Behandlungen zugewiesen werden (Ruppert, 2010).

Bei maximaler externer Validität liefern sie verallgemeinerbare Erkenntnisse über die Wirksamkeit einer Behandlung in der Routinepraxis (Patsopoulos, 2011).

Dies bezeichnet man auch als Effectiveness (Effektivität): Wirksamkeit in der Normalversorgung (Witt et al., 2011).

Die Behandlung wird dabei mit einer alternativen Behandlungsmethode aus der gleichen oder einer anderen Klasse verglichen. Es sollte weder Compliance-Verbesserungspläne geben, noch sollten Behandler speziell motiviert oder an Richtlinien gebunden sein. Das Ergebnis der pragmatischen Studie ist dabei meist patientenkonzentriert und bewertet die Gesamtleistung der Behandlung (umfasst das gesamte Spektrum des Outcomes). Zur Bewertung einzelner Komponenten ist sie daher weniger geeignet (Patsopoulos, 2011).

In Tabelle 6 sind die entscheidenden Unterschiede zwischen kontrollierten klinischen Studien und dem Outcome unter Alltagsbedingungen zusammenfassend dargestellt (Laux & Dietmaier, 2012).

Tabelle 6: Unterschiede zwischen Studien- und Alltagsbedingungen (modifiziert nach Laux & Dietmaier, 2012)

Studienbedingungen (Efficacy)	Alltagsbedingungen (Effectiveness)
homogene Patientengruppen mit stringenten Ein- und Ausschlusskriterien	heterogenes, unselektiertes Patientenklientel
enge Indikation	oftmals wenig gesicherte Indikation
Ausschluss z. B. von Suizidalität	kein Patientenausschluss
möglichst keine Komorbidität	oft Multimorbidität
weitgehender Ausschluss von Komedikation	Komedikation
hochmotivierte Teilnehmer	begrenzte Motivation von Patienten und Arzt
weitgehend gesicherte Compliance	Compliance-Problematik
maximale Dokumentation	begrenzte Dokumentation
ökonomische Modellrechnungen, Studienkosten	Pharmakoökonomie: Kosten-Nutzen-Analyse

Die Erkenntnisse zu Efficacy und Effectiveness einer Behandlung sollten nicht als gegensätzlich gesehen werden, sondern vielmehr einander ergänzen. Es besteht daher dringender Bedarf an beiden Studienarten (Witt et al., 2011).

Zur Beurteilung der Effizienz einer medizinischen Strategie sind außerdem gesundheitsökonomische Studien sinnvoll (Willich, 2006). Siehe hierzu Abbildung 10.

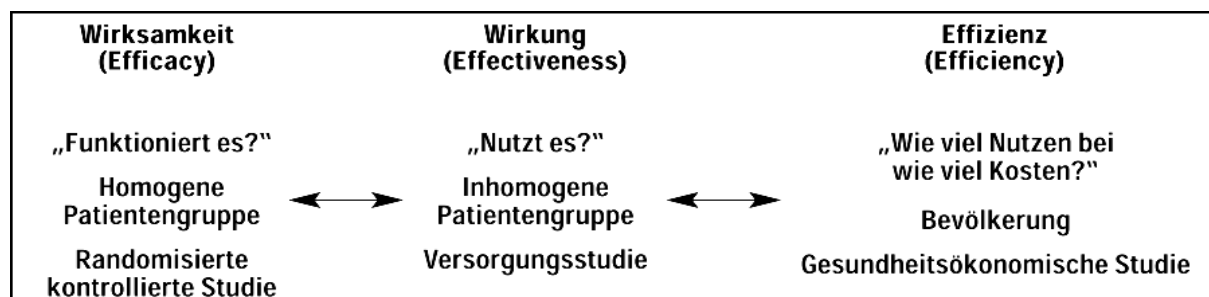


Abbildung 10: Drei Ebenen der Untersuchung zur Beurteilung einer medizinischen Strategie (Willich, 2006)

## 2. Fragestellungen und Hypothesen

### 2.1. Studie zur Depressions-Spektrums-Störung

Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden im Zeitraum vom Oktober 2009 bis August 2012 am Zentralklinikum Wasserburg des kbo-Inn-Salzach-Klinikums aus der Gesamtheit der aufgenommenen Patienten mit der Hauptdiagnose einer Depression (nach ICD-10) 125 Patienten in die Studie zur Depressions-Spektrums-Störung (nachfolgend als DSS-Studie bezeichnet) aufgenommen.

Prozentuale Hauptdiagnosenverteilung, Altersdurchschnitt und Geschlechterverteilung sollten dabei das Kollektiv der insgesamt in diesem Zeitraum aufgenommenen Patienten widerspiegeln.

Neben einer ausführlichen anamnestischen Datenerhebung erfolgte eine Einteilung der Patienten in Therapieresistenzstufen und nach der Leitsymptomatik sowie eine Zuordnung in den drei Typisierungspolen: biologisch-somatischer Pol, psychogen-sozialer Pol und Persönlichkeits-struktureller Pol.

Im Verlauf der Studie wurden bei den Patienten zu fünf Zeitpunkten Daten erhoben sowie, zur Erfassung des Status der depressiven Erkrankung, Interviews mit Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen durchgeführt.

Studienziele:

Auf Basis des Konzepts einer naturalistisch/pragmatisch durchgeführten Studie (siehe Kapitel 1.8.) sollte an einem auf einer spezialisierten Depressionsstation stationär behandelten und randomisierten Patientenkollektiv mit der Einweisungsdiagnose einer Depression unter Routinepraxisbedingungen der Therapieverlauf und das Ansprechen der Patienten (Response, Remission) auf die eingesetzten Therapien evaluiert werden.

Der Schwerpunkt der Untersuchung lag dabei auf der medikamentösen Therapie. Nur diese wurde entsprechend variiert.

Es sollte gezeigt werden, ob das Ansprechen der Patienten auf die Therapie im Zusammenhang mit der verabreichten Antidepressiva-Wirkstoffgruppe steht und inwiefern weitere Zusatzfaktoren (eingesetzte Beurteilungsskala, zugeordneter Typisierungspol, Leitsymptom, Episodenanzahl, Plasmaspiegel biologischer Marker und des Antidepressivums, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Schlafentzug-Response) das Outcome beeinflussen (siehe weitere Publikationen zur DSS-Studie).

Übergeordnetes Ziel war es, weitere Erkenntnisse zur Antidepressiva-Wirksamkeit und zur Beschreibung und Differenzierung von depressiven Störungen zu erlangen, anhand derer entsprechende Diagnosegruppen und Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden können.

## 2.2. Zielsetzung und Hypothesen

Die Studie zur Depressions-Spektrums-Störung bietet vielfältige Analysemöglichkeiten.

In dieser Dissertation wird untersucht, wie sich die Skalenwerte der eingesetzten Beurteilungsskalen im Verlauf der stationären Antidepressiva-Behandlung verändert haben und inwieweit die Skalen mit einander korrelieren.

Die Skalen HAMD und MADRS gelten als die am häufigsten eingesetzten Fremdbeurteilungsskalen zur Schweregradeinstufung von depressiven Erkrankungen (Uher et al., 2008). Von großer Bedeutung ist daher die Frage, ob ihre Ergebnisse miteinander vergleichbar sind und in welchem Maße sie mit der Selbsteinschätzung der Patienten korrelieren. Oft lässt sich diesbezüglich feststellen, dass die von einem Beurteiler registrierte Symptomverbesserung zeitlich vor der Selbstwahrnehmung durch den Betroffenen stattfindet (siehe Kapitel 1.6.) (Schneibel et al., 2012).

Folgende Beurteilungsskalen wurden während der DSS-Studie erhoben:

- Clinical Global Impressions Scale (CGI-I und CGI-S)
- Hamilton Depression Scale (HAMD-7, HAMD-17)
- Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)
- Befindlichkeits-Skala (Bf-S)
- Beck-Depressions-Inventar (BDI-II)

Zudem wird anhand der definierten Grenzwerte für Response und Remission der Therapieerfolg der Behandlung bewertet.

Für den Remissionsgrenzwert der Skala MADRS werden in der Literatur unterschiedliche Werte angegeben (Möller, 2008). Die Analyse wird daher mit verschiedenen Remissionsgrenzwerten durchgeführt und anschließend mit den Ergebnissen der Fremdbeurteilungsskala HAMD-17 verglichen.

In einem weiteren Abschnitt werden die Verläufe der Skalenwerte sowie die Response- und Remissionsraten während der ersten drei Behandlungswochen unterteilt nach verabreichter Antidepressiva-Medikation dargestellt. Untersucht wird dabei, ob zwischen den eingesetzten Antidepressiva Wirksamkeitsunterschiede nachgewiesen werden können (siehe Kapitel 1.7.1.).

Hypothesen für die Analyse:

H1: Studienoutcome und initiales Therapieansprechen

In den initialen drei Studienwochen und nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Therapie wird bei den Patienten anhand der erhobenen Beurteilungsskalen des globalen Therapieverlaufs (CGI-S, CGI-I, Bf-S) eine signifikante Verbesserung des Zustandes bzw. des Befindens (a) und anhand der erhobenen Beurteilungsskalen des Depressionsverlaufs (HAMD-17, HAMD-7, MADRS, BDI-II) eine signifikante Verringerung der Depressionsschwere nachgewiesen (b).

H2: Korrelation der Beurteilungsskalen

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den erhobenen Daten der Fremdbeurteilungsskalen (HAMD-17 vs. HAMD-7; HAMD-17 vs. MADRS; HAMD-7 vs. MADRS) zeigen einen signifikanten positiven Zusammenhang an (a).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den erhobenen Daten der Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsskalen (Bf-S vs. HAMD-17; Bf-S vs. HAMD-7; Bf-S vs. MADRS) zeigen einen signifikanten positiven Zusammenhang an (b).

H3: Konkordanz der HAMD-17 und MADRS Remissionsgrenzwerte

Einer der fünf MADRS Remissionsgrenzwerte  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  oder  $\leq 12$  hat im Vergleich zu den übrigen eine höhere Übereinstimmung mit dem Remissionswert  $\leq 7$  der Skala HAMD-17.

H4: Response- und Remissionsraten der Studienpatienten

Die Skalendaten der Beurteilungsskalen HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II weisen in den initialen drei Studienwochen (a) und nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Therapie (b) eine relevante Erniedrigung auf (Response- bzw. Remissionsraten) und validieren damit die Wirksamkeit der Antidepressiva-Behandlung bei den entsprechenden Patienten.

H5: Initiales Therapieansprechen nach verabreichter Antidepressiva-Wirkstoffgruppe  
Innerhalb der initialen drei Studienwochen unterscheidet sich der globale Therapieverlauf (a) und der Depressionsverlauf (b) zwischen den verabreichten Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant.

H6: Differenzielle Response- und Remissionsraten der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen in der initialen Studienphase

In den initialen drei Studienwochen zeigen sich anhand unterschiedlicher Response- und Remissionsraten Wirksamkeitsunterschiede zwischen den eingesetzten Antidepressiva-Wirkstoffgruppen.

### 3. Methodik

#### 3.1. Studiendurchführung

Im Zeitraum vom Oktober 2009 bis August 2012 wurden 125 Patienten mit der Einweisungsdiagnose einer Depression in die DSS-Studie aufgenommen.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Teilnahme an der Studie definiert:

- Einschlusskriterien waren: freiwillige Teilnahme, schriftlich informierte Einverständniserklärung, Alter zwischen 18 und 65 Jahren und die Diagnose einer Depression (F32.xx, F33.xx nach ICD-10).
- Ausschlusskriterien waren: nicht einwilligungsfähige Patienten, Patienten während Schwangerschaft und Stillzeit, Minderjährige, akute Selbst- und Fremdgefährdung, Substanzmissbrauch bzw. Abhängigkeit, neurologische Erkrankungen und Intelligenzminderung.

Anzumerken ist hierbei, dass sich aufgrund der sehr intensiven Verlaufsbeobachtungen und Untersuchungen während der Studie bei einigen Patienten im Verlauf der Therapie die Hauptdiagnose änderte. Dadurch sind in der Studie auch Patienten mit eingeschlossen, die bei ihrer Entlassung nicht mehr die Hauptdiagnose einer Depression haben.

#### Ablauf der Studie

Der Zeitplan zur Datenerhebung umfasste 35 Monate (von Oktober 2009 bis August 2012). In diesem Zeitraum wurden bei den Studienpatienten zu fünf Messzeitpunkten verschiedene Daten erhoben. Zur Überprüfung der Wirksamkeit der eingesetzten Therapien (der Schwerpunkt liegt hier auf der medikamentösen Therapie) wurden zu den 5 Messzeitpunkten fünf Fremdbeurteilungsskalen (CGI-Item 1 [CGI-S], CGI-Item 2 [CGI-I], HAMD-17, HAMD-7 und MADRS) und eine Selbstbeurteilungsskala (Bf-S) erhoben. Eine weitere Selbstbeurteilungsskala (BDI-II) wurde nur zu den drei Messzeitpunkten  $t_0$  [Aufnahme],  $t_2$  und  $t_4$  [Entlassung] erhoben.

Der zeitliche Abstand zwischen den ersten 4 Messzeitpunkten ( $t_0$  = Aufnahme) betrug jeweils eine Woche. Der zeitliche Abstand zwischen den Messzeitpunkten  $t_3$  und  $t_4$  ( $t_4$  = Entlassung) war variabel und richtete sich nach dem Therapieerfolg. Manche Patienten wurden bei entsprechender Symptommfreiheit auch schon zu früheren Messzeitpunkten entlassen.

Zu Beginn der Studie (Messzeitpunkt  $t_0$  [Aufnahme]) wurden folgende Daten erhoben:

- demografische Daten
- anamnestische Angaben zur depressiven Erkrankung
- Angaben zu somatischen Begleiterkrankungen
- Angaben zum bisherigen Therapieverlauf einschließlich medikamentöser Vorbehandlung
- psychotherapeutische Therapie der Patienten
- Dokumentation der bisherigen Medikation und Neuverordnung eines Antidepressivums
- Plasmaspiegelbestimmung von Cortisol, des C-reaktiven Proteins (CRP), von Thyreotropin (TSH) und des Antidepressivums

Zudem wurden die Patienten folgendermaßen eingeteilt:

- in Therapieresistenzstufen
- nach der Leitsymptomatik
- Bestimmung der diagnostischen Zuordnung nach ICD-10
- eine Zuordnung in den drei Typisierungspolen: biologisch-somatogener Pol, psychogen-sozialer Pol und Persönlichkeits-struktureller Pol

An den nachfolgenden Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  erfolgte jeweils die Plasmaspiegelbestimmung sowie die Dokumentation und gegebenenfalls Anpassung der bis zu diesem Zeitpunkt verabreichten Antidepressiva-Medikation.

Am letzten Messzeitpunkt  $t_4$  [Entlassung] wurde zusätzlich wieder der Cortisol, CRP und TSH Plasmaspiegel bestimmt.

Abbildung 11 zeigt zusammenfassend den Ablauf der Studie.

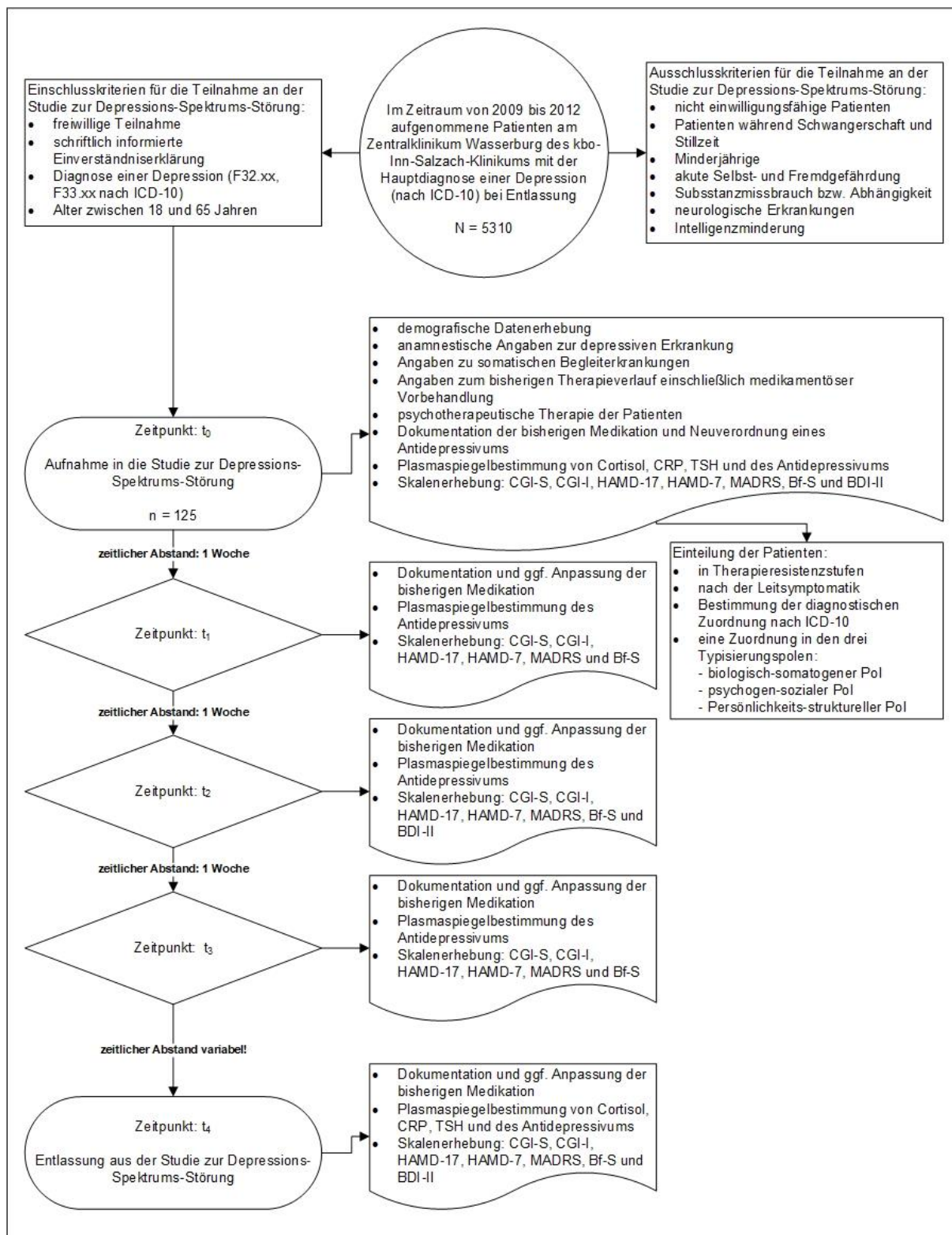


Abbildung 11: Ablauf der Studie zur Depressions-Spektrums-Störung

### 3.2. Kriterien zur Studiendatenauswertung

Die Auswertung der DSS-Studie erfolgt anhand der erhobenen Beurteilungsskalen sowie der dokumentierten Medikation, die die Patienten im entsprechenden Studienabschnitt erhalten haben. Im Verlauf der Studie wurde dabei stets die Medikation in



die Datenbank aufgenommen, die die Patienten bis zum Erhebungszeitpunkt erhalten haben. Nicht die zu diesem Zeitpunkt neu verordnete Medikation. Demzufolge geben die zu einem Zeitpunkt erhobenen Skalendaten Auskunft über das Ansprechen der Patienten auf die bis zu diesem Zeitpunkt verabreichte Medikation.

Für die Auswertung stellen die Skalenwerte zum Messzeitpunkt  $t_0$  in der Regel die Baseline-Werte dar. Die von einigen Patienten vor Studienbeginn eingenommenen Medikamente (erhobene Medikation zum Messzeitpunkt  $t_0$ ) werden hier nicht ausgewertet.

Das Analyseende unterscheidet sich je nach untersuchtem Patientenkollektiv. Für die Auswertung der Gesamtstichprobe ist der Messzeitpunkt  $t_4$ , also die abgeschlossene Therapie, das Ende der Analyse (Dauer variabel).

Bei der Auswertung der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Patienten werden, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu wahren, nur die Skalenwerte innerhalb der initialen drei Behandlungswochen betrachtet (Messzeitpunkte  $t_0$ - $t_3$ ). Siehe hierzu Abbildung 12.

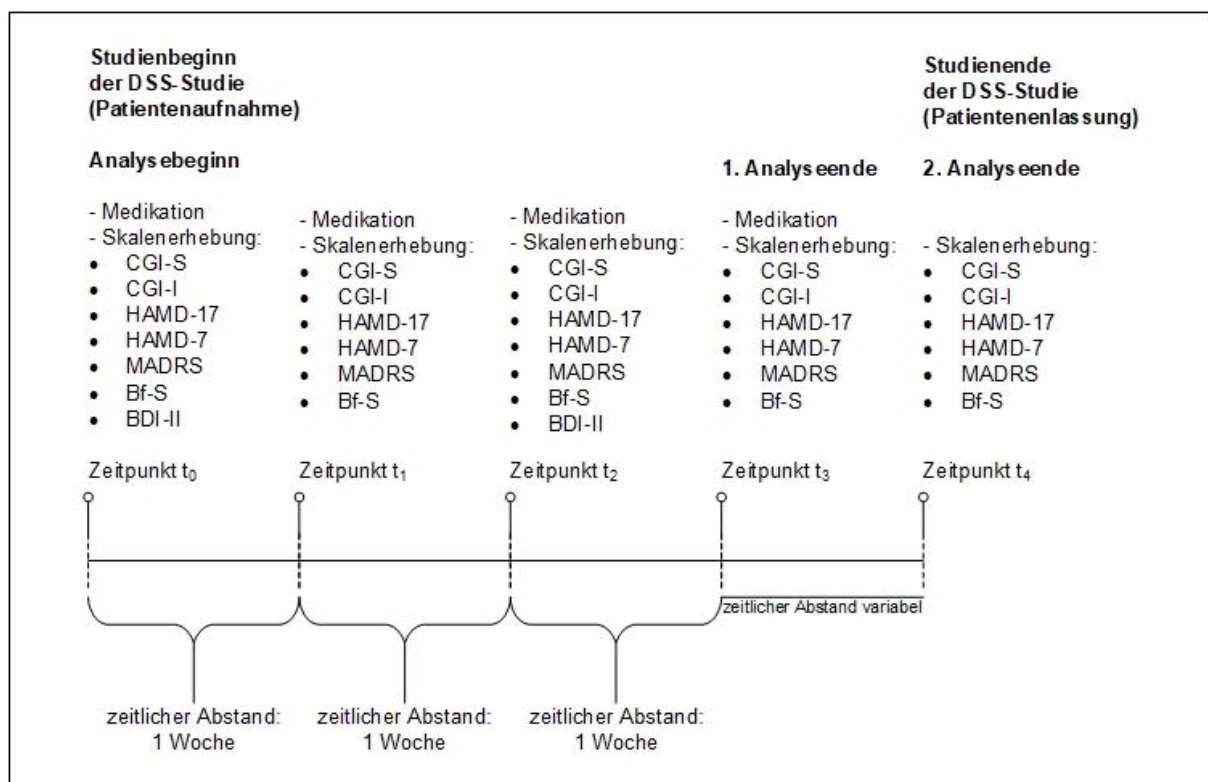


Abbildung 12: Skalenerhebung und Dokumentation der bisherigen Medikation im zeitlichen Verlauf der DSS-Studie.

### 3.3. Beurteilungsskalen

Nachfolgend werden die in der DSS-Studie eingesetzten Beurteilungsskalen zur Bewertung des psychopathologischen Zustandes der Patienten nach den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie (6. Auflage, Hrsg.: Collegium Internationale Psychiatricae Salarum) beschrieben (CIPS, 2015).

#### 3.3.1. Clinical Global Impressions Scale

Die Fremdbeurteilungsskala Clinical Global Impressions Scale (CGI) wird zur globalen Erfassung des Krankheitsbildes eines Patienten eingesetzt.

Die Skala CGI besteht aus 3 Items (4 Skalen), welche nur einzeln bewertet werden. Item 1 = CGI-Severity Scale (= CGI-S) dient dabei der Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung, mit Item 2 = CGI-Improvement Scale (= CGI-I) wird die Zustandsänderung seit Beginn der Studie beurteilt und mit Item 3 = CGI-Efficacy-Index wird ein Wirksamkeits-Index ermittelt, der den therapeutischen Effekt der medikamentösen Behandlung angibt. Dieser wird wiederum in 3.1 = therapeutische Wirksamkeit und 3.2 = Beeinträchtigung des Patienten durch unerwünschte Wirkungen unterteilt. Item 1 und 2 bestehen aus siebenstufigen Antwortskalen, die Werte von 1-7 annehmen können.

Item 3.1 und 3.2 sind nur vierstufig, hier sind Werte von 1-4 möglich.

Die Angabe einer zusätzlichen Rubrik „0 = nicht beurteilbar“ ist bei allen 4 Skalen möglich.

In der vorliegenden Studie wurde die Skala CGI-S sowie die Skala CGI-I jeweils zu allen 5 Messzeitpunkten erhoben.

#### 3.3.2. Hamilton Depression Scale

Bei der Hamilton Depression Scale (HAMD) handelt es sich um das international am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression.

Sie gilt als Standardinstrument zur Überprüfung der Wirksamkeit von Antidepressiva-Therapien in klinischen Studien. Allein aus Gründen der Studienvergleichbarkeit empfiehlt sich daher ihr Einsatz. Grundsätzlich besteht die Skala HAMD aus einer Liste von insgesamt 21 Symptomen, von denen die ersten 17 zu einem den Schweregrad der Depression repräsentierenden Skalenwert zusammengefasst werden. Meist wird nur die 17-Item-Version genutzt. Ihre Verwendung wird auch in einschlägigen Richtlinien zur Antidepressiva-Prüfung als Outcome-Kriterium empfohlen (CHMP, 2013). Andere Versionen, wie nur 6-8 Item umfassende Kurzversionen, sind ebenfalls in Gebrauch.

Die Bewertung der Symptome erfolgt dabei drei- (0-2) oder fünfstufig (0-4).

Der den Schweregrad der Depression anzeigende Summenwert kann bei der 17-Item-Version Werte von 0-52, bei der 21-Item-Version Werte von 0-64 und bei

der hier verwendeten 7-Item-Version Werte von 0-26 annehmen.

Nach Frank et al. gilt bei der Skala HAMD-17 ein Skalenwert von  $\leq 7$  als asymptomatisch und ein Skalenwert von  $\geq 15$  als deutlich symptomatisch (Frank et al., 1991).

In der vorliegenden Studie wurden die Skalen HAMD-17 und HAMD-7 eingesetzt. Die Cut-Off-Werte zur Analyse des Therapieerfolges werden folgendermaßen definiert:

HAMD-17 (McIntyre et al., 2005; Rush et al., 2006):

- Therapie-Response: Reduzierung des Skalenwertes um mindestens 50 % gegenüber der Baseline
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 7$

HAMD-7 (McIntyre et al., 2005):

- Therapie-Response: Reduzierung des Skalenwertes um mindestens 50 % gegenüber der Baseline
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 3$

### 3.3.3. Montgomery Asberg Depression Scale

Die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression.

Hauptanwendungsgebiet der Skala sind klinische Studien zur Bewertung von antidepressiven Behandlungen. Neben der dominierenden Hamilton Depression Scale gewinnt die Skala zunehmend an Bedeutung und wird daher ebenfalls in einschlägigen Richtlinien zur Antidepressiva-Prüfung als Outcome-Kriterium empfohlen (CHMP, 2013).

Die Skala besteht aus 10 Items, die auf einer siebenstufigen Skala mit Werten zwischen 0 und 6 bewertet werden. Der den Schweregrad der depressiven Symptomatik anzeigende Summenwert kann somit Werte von 0-60 annehmen.

Nach Neumann und Schulte werden dabei 4 Stufen unterschieden: 0-12 = geheilt, 13-21 = leicht krank, 22-28 = mäßig krank, 29-60 = schwer krank (Neumann, 1988).

Die Angaben zum Remissions-Cut-Off-Wert dieser Skala sind weniger einheitlich als bei der Skala HAMD. Unter anderem werden folgende Grenzwerte zur Analyse des Therapieerfolges vorgeschlagen (Möller, 2008; Montgomery et al., 2004):

- Therapie-Response: Reduzierung des Skalenwertes um mindestens 50 % gegenüber der Baseline
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 8$  (Carmody et al., 2006)
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 9$  (Carmody et al., 2006)
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 10$  (Zimmerman et al., 2004)
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 11$  (Bandelow et al., 2006)
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von  $\leq 12$  (Montgomery et al., 2004)

### 3.3.4. Befindlichkeits-Skala

Bei der Befindlichkeits-Skala (Bf-S) handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala zur Dokumentation des subjektiven Befindens der Patienten. Ihre Hauptanwendungsgebiete sind pharmakologische und psychologische Therapieverlaufsstudien. Neben der ursprünglichen Version ist neuerdings auch eine revidierte Fassung der Skala im Gebrauch (Bf-SR).

Beide Versionen liegen in zwei Parallelförmigkeiten vor (Bf-S[R] und Bf-S[R]'). In der ursprünglichen Version bestehen diese aus jeweils 28 Gegensatzpaaren von Adjektiven. Bei jedem Gegensatzpaar soll der Patient entscheiden, welche Eigenschaft eher seinem augenblicklichen Zustand entspricht. Sollte keine der beiden Eigenschaften zutreffen, kann er bei jedem Gegensatzpaar auch „weder-noch“ ankreuzen. Ein angekreuzter negativer Begriff (in Richtung Missbefinden) wird mit 2 Punkten gewertet, die Kategorie „weder-noch“ mit 1 Punkt und der positive Begriff mit 0 Punkten. In der ursprünglichen Version kann die Skala somit Werte von 0-56 annehmen.

Für die Interpretation der Skala werden von den Entwicklern der Studie folgende Normwerte vorgeschlagen: 7 = leicht erhöhte, 8 = deutlich erhöhte und 9 = stark erhöhte Befindlichkeit in Richtung Missbefinden.

In der vorliegenden Studie wurde nur die ursprüngliche Skala Bf-S eingesetzt.

### 3.3.5. Beck-Depressions-Inventar

Bei dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik.

Es wird zur Verlaufsbeschreibung und Therapieevaluation verwendet. In Pharmastudien wird das BDI häufig ergänzend zu den dort bevorzugten Fremdbeurteilungsskalen eingesetzt. Neben der ursprünglichen Version ist auch eine revidierte Fassung der Skala im Gebrauch (BDI-II) (Beck et al., 1996).

Das BDI umfasst 21 sich jeweils auf ein Symptom beziehende Items, die mit einer Schweregradeinstufung von 0-3 bewertet werden können. Der Patient sollte dabei die Einstufung auswählen, die seinen Zustand in den letzten 14 Tagen am besten beschreibt. Der den Schweregrad der depressiven Symptomatik anzeigende Summenwert kann demnach Werte von 0-63 annehmen.

In der vorliegenden Studie wurde die revidierte Version, das BDI-II, eingesetzt.

Die Grenzwerte zur Analyse des Therapieerfolges sind folgendermaßen definiert (DGPPN et al., 2015; Hiroe et al., 2005; Riedel et al., 2010):

- Therapie-Response: Reduzierung des Skalenwertes um mindestens 50 % gegenüber der Baseline
- Therapie-Remission: ein Skalenwert von < 13

### 3.4. Medikation und Randomisierung

Die medikamentöse Behandlung der depressiven Symptomatik der Patienten erfolgte mit verschiedenen Antidepressiva. Um mögliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten aufzeigen zu können, wurden Antidepressiva aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen ausgewählt. Die Therapie erfolgte in den ersten drei Studienwochen im Sinne einer antidepressiven Monotherapie. Bei unzureichender Symptomreduktion oder starken Nebenwirkungen wurde die Therapie in diesem Zeitraum nur durch Dosisveränderungen oder vereinzelt auch durch Medikamentenwechsel angepasst. Als einzige kurzfristige Begleitmedikation kam in diesem Zeitraum bei schweren Schlafstörungen oder Erregungszuständen das Medikament Lorazepam (bis 4 mg/d) zum Einsatz.

Nach der dritten Studienwoche (zwischen den Messzeitpunkten  $t_3$  und  $t_4$  [Entlassung]) wurde bei unzureichender Symptomreduktion die Antidepressiva-Medikation einiger Patienten durch Augmentation mit einem Neuroleptikum (wie Pipamperon oder Quetiapin) bzw. durch Kombination mit einem trizyklischen Antidepressivum (wie Opipramol oder Trimipramin) erweitert.

Die Zuordnung der Patienten zu einem bestimmten Antidepressivum erfolgte zu Studienbeginn anhand von Randomisierungslisten, welche mit dem Randomisierungsgenerator „Research-Randomizer“ (<https://www.randomizer.org>) erstellt wurden.

Nach einer balancierten Blockrandomisierung wurden 120 Studienpatienten auf 10 Blöcke zu jeweils 12 Patienten verteilt und einem von 6 Antidepressiva zugeordnet. Hierbei handelte es sich um die Antidepressiva Escitalopram, Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin, Agomelatin und Venlafaxin bzw. Duloxetin. Die letzten beiden wurden dabei als gleichwertig angesehen und als eine Medikamentengruppe zusammengefasst.

In einigen Fällen musste von dieser ursprünglichen Einteilung abgewichen werden. So gab es Patienten, bei denen die bisherige Medikation nicht sofort abgesetzt werden konnte, auch musste bei bekannter Non-Response auf eine der Substanzgruppen die zugeordnete Medikation angepasst werden, wobei auch auf andere Antidepressiva aus der SSRI-Gruppe zurückgegriffen wurde (Citalopram, Paroxetin und Sertralin). Zudem wurden 5 Patienten zusätzlich in die Studie aufgenommen.

In Tabelle 7 sind die zu Studienbeginn eingesetzten Antidepressiva, unterteilt nach ihrem Wirkschwerpunkt, aufgelistet (Beschreibung nach (Benkert & Hippus, 2015)).

Tabelle 7: In der DSS-Studie eingesetzte Antidepressiva-Medikationen (Benkert & Hippus, 2015)

Aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)	
Escitalopram	(S)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril
Citalopram	1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril
Paroxetin	(3S,4R)-4-(4-Fluorphenyl)-3-[[3,4-(methylenedioxy)phenoxy]methyl]piperidin
Sertralin	(1S,4S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamin
Aus der Gruppe der noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva mit $\alpha$ 2-Adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (NaSSA)	
Mirtazapin	(RS)-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepin
Aus der Gruppe der selektiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI bzw. SSNRI)	
Venlafaxin	( $\pm$ )-1- $\alpha$ -[(Dimethylamino)methyl]-4-methoxybenzyl)cyclohexanol
Duloxetin	(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthyl)-3-(2-thienyl)propylamin
Aus der Gruppe der kombinierten selektiven Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI)	
Bupropion	(RS)-2-(tert-Butylamino)-3'-chlorpropiofenon
Aus der Gruppe der selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (NARI)	
Reboxetin	( $\pm$ )-2(R*)-2-[( $\alpha$ R*)- $\alpha$ -(2-Ethoxyphenoxy)benzyl]morpholin
Aus der Gruppe der Melatoninrezeptoragonisten und selektiven Serotoninrezeptorantagonisten	
Agomelatin	N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamid

### 3.5. Statistik

Bei der Analyse der Daten wird zwischen drei Patientenkollektiven unterschieden: die insgesamt im Zeitraum 2009-2012 aufgenommenen 5310 Patienten, die 125 Studienpatienten und die 88 Studienpatienten, denen eine auswertbare Antidepressiva-Wirkstoffgruppe innerhalb der ersten Studienwoche zugeordnet werden kann.

Im ersten Abschnitt der Auswertung werden die drei Patientenkollektive einander gegenübergestellt und anhand des Geschlechts, des Alters und der Hauptdiagnose bei Entlassung beschrieben. Das auf 88 Patienten reduzierte Kollektiv wird zusätzlich noch nach der in der ersten Studienwoche (erhobene Medikation zum Messzeitpunkt  $t_1$ ) verordneten Antidepressiva-Wirkstoffgruppe aufgeteilt und beschrieben. Dabei verbleiben die Studienpatienten, im Sinne der Intention-to-treat-Analyse, auch bei einem Wechsel oder Absetzen der Medikation in der ihnen ursprünglich zugewiesenen Gruppe (Berger, 2015).

Im zweiten Abschnitt erfolgt die Auswertung aller 125 Studienpatienten (Gesamtstichprobe). Dazu werden zunächst von jeder Skala die Skalenwerte und deren Differenzen zum Baseline-Wert im Verlauf der Studie anhand von Boxplots graphisch dargestellt. Mittels gepaarter t-Tests wird überprüft, ob signifikante Abweichungen zwischen den Skalenwerten der einzelnen Erhebungszeitpunkte und dem Baseline-Wert (meist Skalenwert zum Messzeitpunkt  $t_0$ ) nachgewiesen werden können.

Ein etwaiger Zusammenhang zwischen den einzelnen Fremdbeurteilungsskalen HAMD-17, HAMD-7 und MADRS sowie der Selbstbeurteilungsskala Bf-S wird im nachfolgenden Abschnitt mittels der Korrelation nach Pearson überprüft.

Das Ausmaß der Übereinstimmung der einzelnen MADRS Remissionsgrenzwerte  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  und  $\leq 12$  mit dem HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  wird zu jedem Messzeitpunkt mittels der Kappa-Statistik errechnet. Anschließend werden aus diesen Werten über alle Messzeitpunkte hinweg die entsprechenden Mittelwerte gebildet und die Ergebnisse einander gegenübergestellt.

Abgeschlossen wird die Auswertung der Gesamtstichprobe mit der Darstellung der Response- und Remissionsraten aller Studienpatienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

Im dritten Abschnitt werden die 88 nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten ausgewertet. Die Auswertung umfasst dabei nur die initialen drei Wochen der Behandlung. Ein Vergleich der Wirkstoffgruppen nach der dritten Woche ist aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten und der im weiteren Therapieverlauf teilweise durchgeführten Augmentations- und Kombinationsbehandlungen nicht mehr sinnvoll. Für jede Wirkstoffgruppe werden auch hier die Skalenwerte und deren Differenzen zum Baseline-Wert der einzelnen Skalen im Verlauf der Studie anhand von Boxplots graphisch dargestellt. Um trotz der unterschiedlichen Skalenanfangswerte der Patienten etwaige Unterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen aufzeigen zu können, wird mittels der Regressionsanalyse die Abweichung jeder Wirkstoffgruppe vom Gesamtmittelwert aller auswertbaren Patienten mit den zugehörigen p-Werten errechnet. Diese Berechnung erfolgt zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$  und  $t_0$ ,  $t_2$  und  $t_0$  sowie  $t_3$  und  $t_0$ . Eine positive Abweichung des Regressionskoeffizienten (B) entspricht hier einer geringeren Skalenwertveränderung gegenüber dem mittleren Gesamtskalenwert (schlechtere Wirkung), eine negative Abweichung hingegen einer größeren Skalenwertveränderung gegenüber dem mittleren Gesamtskalenwert (stärkere Wirkung).

Abschließend werden auch hier für jede Antidepressiva-Wirkstoffgruppe die Response- und Remissionsraten zu den jeweiligen Messzeitpunkten kalkuliert und einander gegenübergestellt.

Aufgrund der vielen statistischen Tests, die in dieser Studie durchgeführt werden, wird das Signifikanzniveau, im Sinne der einfachen Bonferroni-Korrektur, von  $\alpha = 0,05$  auf  $\alpha = 0,0005$  erniedrigt (Weiß, 2010).

## 4. Ergebnisse

Im Zeitraum von 2009 bis 2012 wurden am Zentralklinikum Wasserburg des kbo-Inn-Salzach-Klinikums 5310 Patienten mit einer F3x.xx Hauptdiagnose bei Entlassung aufgenommen. Die Auswertung der Patientendaten umfasste insgesamt 7137 Fälle, bei mehreren Aufenthalten eines Patienten wurde nur der letzte Aufenthalt in der Analyse berücksichtigt.

Im gleichen Zeitraum erfolgte die Aufnahme von 125 Patienten mit der Einweisungsdiagnose einer Depression (F32.xx, F33.xx nach ICD-10) in die Datenbank der Studie zur Depressions-Spektrums-Störung. Aufgrund der sehr intensiven Verlaufsbeobachtungen und Untersuchungen während der Studie änderte sich bei einigen Patienten im Verlauf der Therapie die Hauptdiagnose. Dadurch sind in der Studie auch Patienten mit den ICD-10 Hauptdiagnosen F31.4, F34.1, F43.2 und F43.21 bei Entlassung mit eingeschlossen.

Die nachfolgende Analyse der Studiendaten wird in 3 Teile gegliedert.

Der 1. Teil umfasst den deskriptiven Vergleich der Gesamtaufnahmen mit den Studienpatienten, der 2. Teil die Auswertung aller 125 Studienpatienten und der 3. Teil die Auswertung der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten. Die Patienten dieses Kollektivs verbleiben, im Sinne der Intention-to-treat-Analyse, auch bei einem Wechsel oder Absetzen der Medikation in der ihnen zu Beginn zugeordneten Gruppe.

Studienauswertung:

1. Teil - deskriptiver Vergleich der Gesamtaufnahmen mit den Studienpatienten
2. Teil - Auswertung der Gesamtstichprobe:
  - Auswertung des globalen Therapieverlaufs der Gesamtstichprobe
  - Auswertung des Depressionsverlaufs der Gesamtstichprobe
  - Korrelation der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen
  - Konkordanz der MADRS und HAMD-17 Remissionswerte
  - Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe
3. Teil - Auswertung nach verabreichter Antidepressiva-Wirkstoffgruppe:
  - Auswertung des globalen Therapieverlaufs nach Wirkstoffgruppe
  - Auswertung des Depressionsverlaufs nach Wirkstoffgruppe
  - Response- und Remissionsraten nach Wirkstoffgruppe



#### 4.1. Gesamtaufnahmen und Studienpatienten

Die Abbildungen 13-15 zeigen die Geschlechterverteilung, das mittlere Alter und die Hauptdiagnose bei Entlassung der insgesamt im Zeitraum 2009-2012 aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten.

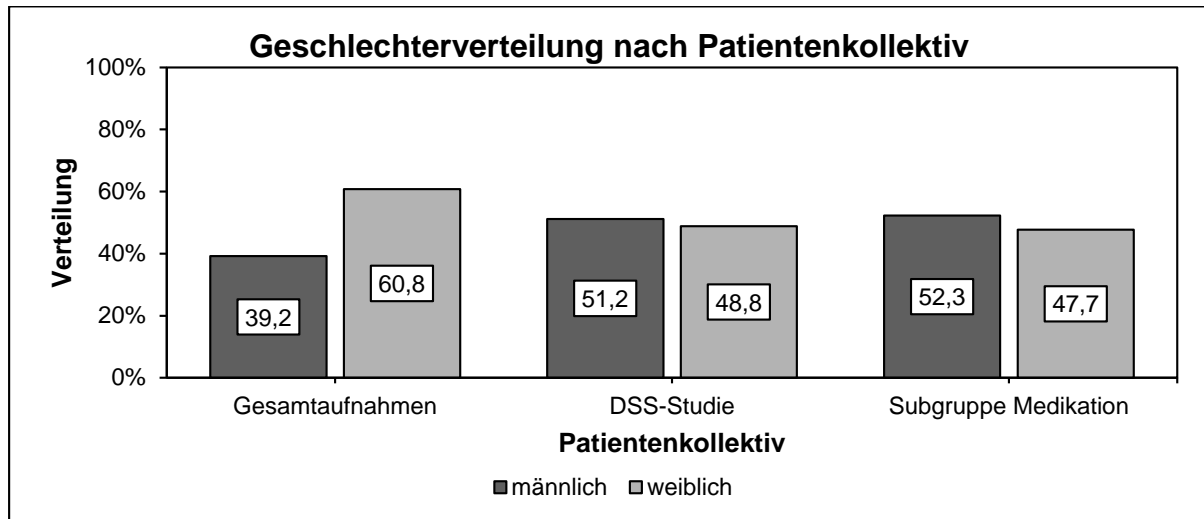


Abbildung 13: Geschlechterverteilung der im Zeitraum 2009-2012 insgesamt aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten

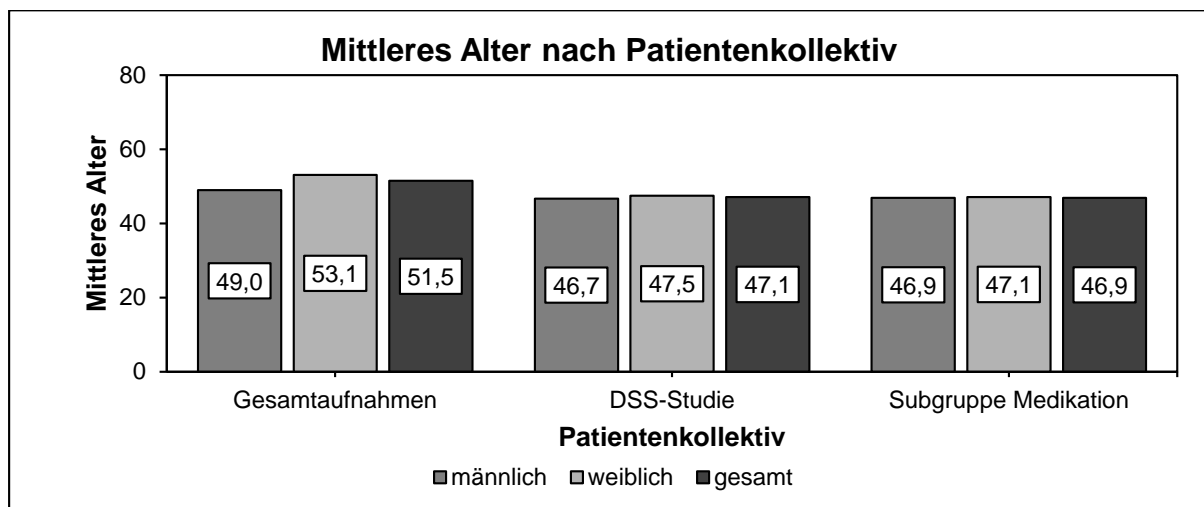


Abbildung 14: Mittleres Alter der im Zeitraum 2009-2012 insgesamt aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten

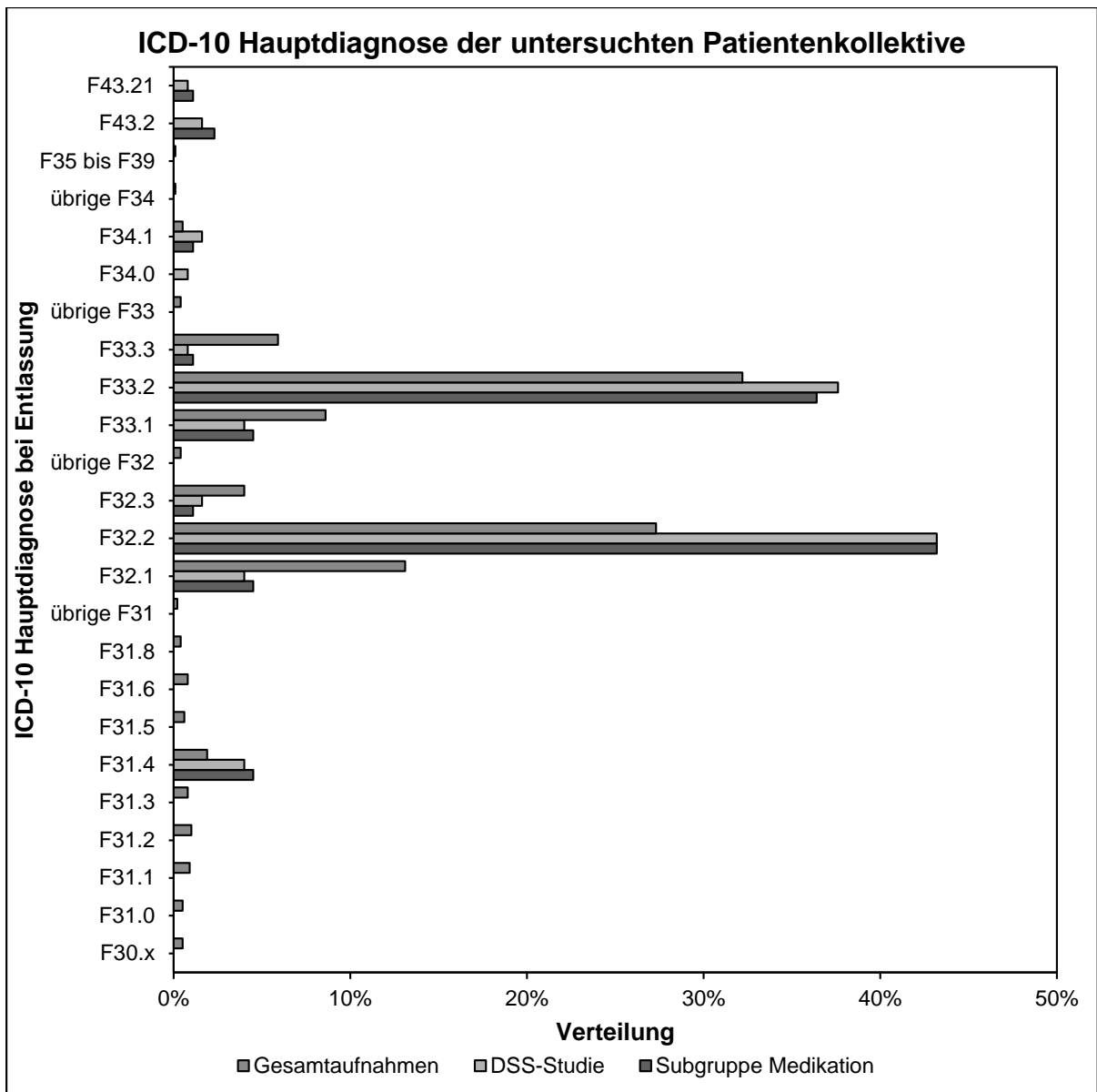


Abbildung 15: ICD-10 Hauptdiagnose bei Entlassung der im Zeitraum 2009-2012 insgesamt aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten

Die Abbildungen verdeutlichen, dass die drei Patientenkollektive in Geschlecht, Alter und Hauptdiagnose bei Entlassung ähnlich zusammengesetzt sind.

Insbesondere die beiden Studienpatientenkollektive weisen diesbezüglich eine hohe Übereinstimmung auf. Auffällig ist allerdings, dass bei den Gesamtaufnahmen der Anteil an weiblichen Patienten deutlich überwiegt, bei den beiden Studienpatientenkollektiven ist hingegen der Anteil an männlichen Patienten leicht erhöht.

#### Nach Erstmedikation unterteilte Studienpatienten

Tabelle 8 zeigt die verabreichte Medikation, welche die Patienten im ersten Studienabschnitt erhalten haben (Medikation zum Messzeitpunkt  $t_1$ ).

Tabelle 8: Verabreichte Medikationen in der 1. Studienwoche

Medikation	Patientenanzahl	Verteilung
Paroxetin	2	1,6 %
Sertralin	3	2,4 %
Citalopram	4	3,2 %
Escitalopram	18	14,4 %
Mirtazapin	19	15,2 %
Venlafaxin	9	7,2 %
Duloxetin	9	7,2 %
Bupropion	4	3,2 %
Reboxetin	4	3,2 %
Agomelatin	16	12,8 %
Valproinsäure	1	0,8 %
Opi Pramol	1	0,8 %
Keine Medikation	2	1,6 %
Fehlende Daten	33	26,4 %
Gesamt	125	100,0 %

Patienten, denen in der ersten Studienwoche keine Medikation zugeordnet werden kann, werden von der Auswertung nach Wirkstoffgruppe ausgeschlossen. Gleiches gilt, da sie nur einmalig verabreicht wurden, für die Patienten, die die Medikation Opi Pramol oder Valproinsäure erhalten haben.

Somit ergibt sich eine Anzahl von 88 Patienten, denen eine auswertbare Antidepressiva-Wirkstoffgruppe zugeordnet werden kann.

Die nachfolgende Einteilung der Antidepressiva orientiert sich an deren primären, pharmakologischen Angriffspunkten im ZNS (siehe Tabelle 5 im Kapitel 1.7.1.). Dabei werden auch hier die dual wirksamen Antidepressiva angesichts ihres unterschiedlichen Detailwirkmechanismus in die Gruppen NaSSa und SSNRI unterteilt. In zwei Punkten wird allerdings von der oben beschriebenen Einteilung abgewichen. Zum einen wird das SSRI-Antidepressivum Escitalopram aufgrund mehrfach beschriebener Wirksamkeitsvorteile gegenüber anderen SSRI-Medikamenten in einer eigenen Gruppe ausgewertet (siehe Kapitel 1.7.1.), zum anderen werden die Wirkstoffgruppen NDRI und NARI angesichts ihrer geringen Gruppenstärke zusammengefasst. Dementsprechend ergeben sich 6 auswertbare Wirkstoffgruppen. Siehe hierzu Tabelle 9 und Abbildung 16.

Tabelle 9: Anzahl der nach verabreichter Antidepressiva-Wirkstoffgruppe auswertbaren Patienten in der 1. Studienwoche

Wirkstoffgruppe (Anzahl)	Patientenanzahl	Verteilung
SSRI: Citalopram (4) + Paroxetin (2) + Sertralin (3)	9	10,2 %
SSRI: Escitalopram (18)	18	20,5 %
NaSSa: Mirtazapin (17)	19	21,6 %
SSNRI: Venlafaxin (9) + Duloxetin (9)	18	20,5 %
NDRI: Bupropion (4) + NARI: Reboxetin (4)	8	9,1 %
Melatonerges Antidepressivum: Agomelatin (16)	16	18,2 %
Gesamt	88	100,0 %

SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  
 NaSSa = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum  
 SSNRI = Selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer  
 NDRI = Selektiver Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer  
 NARI = Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

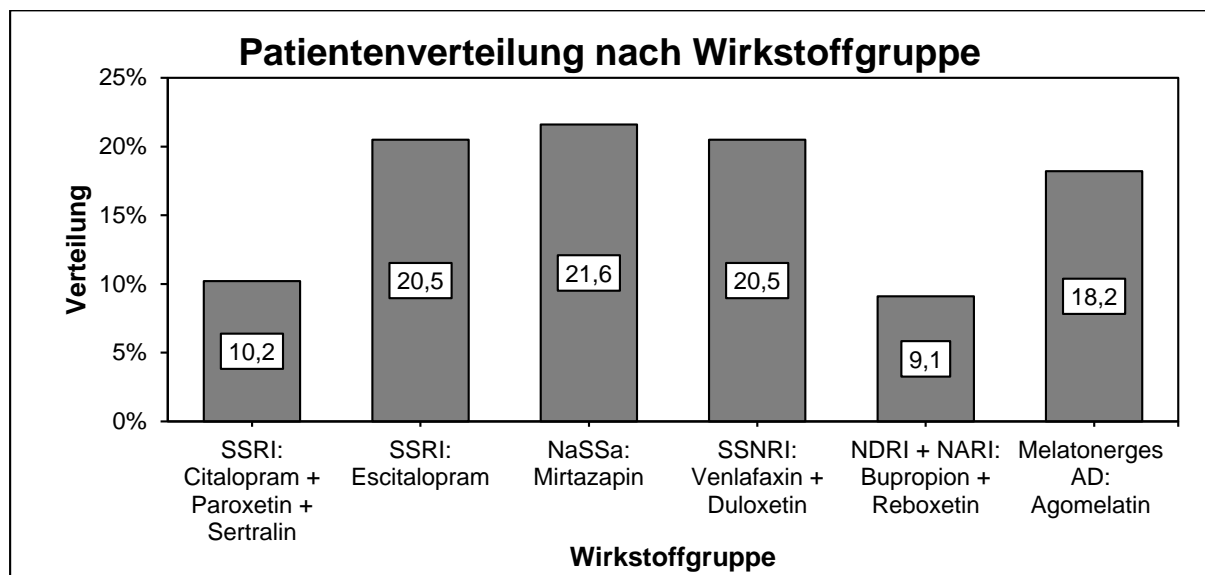


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen in der 1. Studienwoche

Die Abbildungen 17-19 zeigen die Geschlechterverteilung, das mittlere Alter und die Hauptdiagnose bei Entlassung der nach Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten.

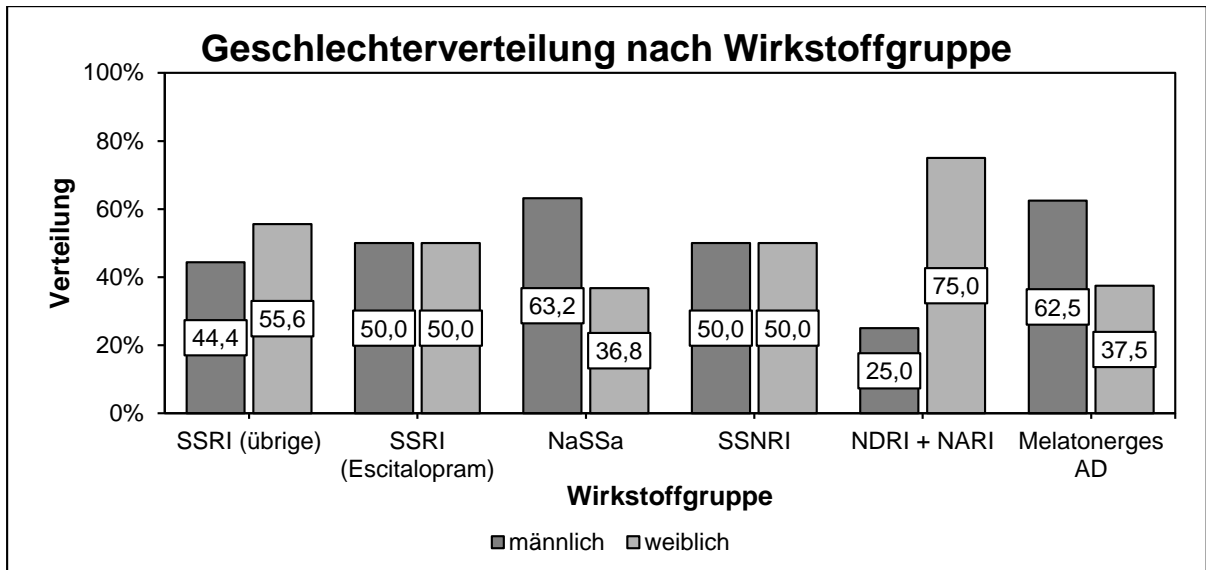


Abbildung 17: Geschlechterverteilung der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten

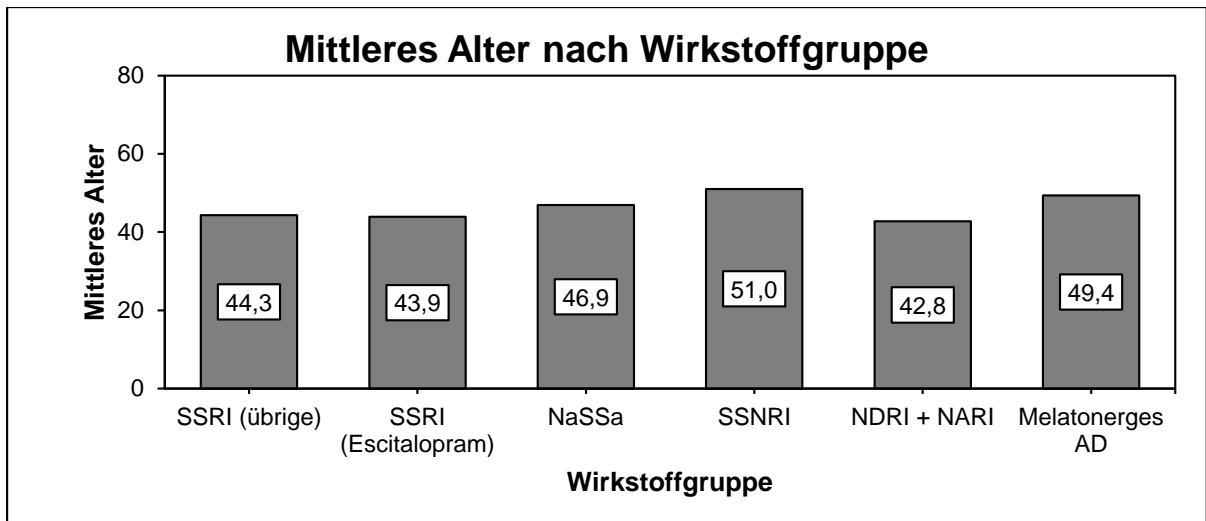


Abbildung 18: Mittleres Alter der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten

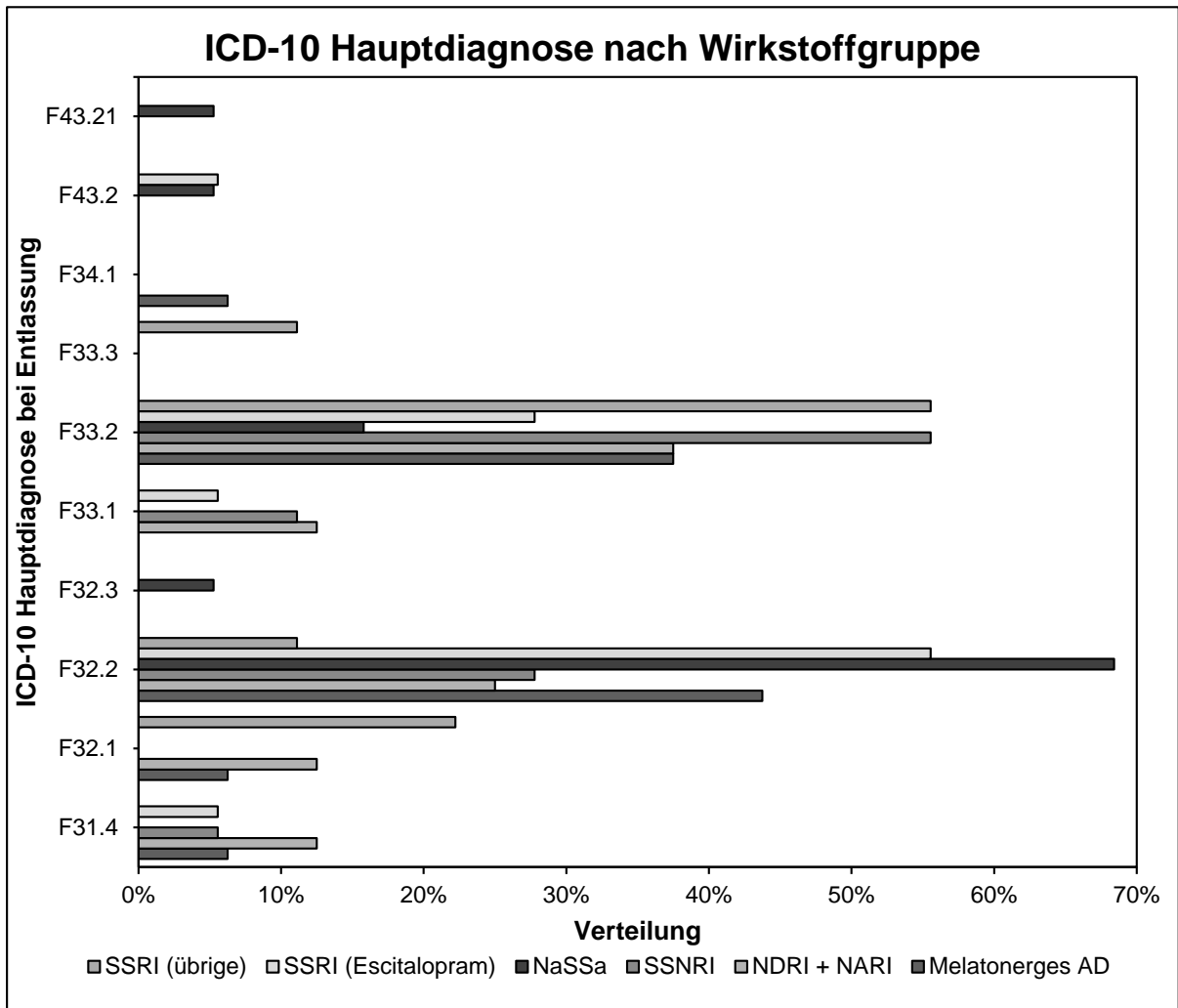


Abbildung 19: Hauptdiagnose der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten

Die Anzahl der Patienten, die im Verlauf der Studie stets mit der gleichen Wirkstoffgruppe therapiert wurden, ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit gleichbleibender Medikation zu den jeweiligen Messzeitpunkten

Dauer der gleichbleibenden Medikation		1 Woche	2 Wochen	3 Wochen	bis zur Entlassung
Patientenanzahl mit gleicher Medikation		n	n	n	n
Medikation	SSRI (übrige)	9	8	7	5
	SSRI (Escitalopram)	18	15	13	11
	NaSSa	19	17	14	13
	SSNRI	18	16	15	12
	NDRI + NARI	8	7	6	4
	Melatonerges AD	16	15	14	12
	Gesamtsumme	88	78	69	57
Medikationsumstellung, fehlende Daten oder Patient entlassen			10	19	31
Gesamtzahl		88	88	88	88

Im Unterschied zu den drei zuvor beschriebenen Patientenkollektiven sind die nach verabreichter Antidepressiva-Medikation unterteilten Gruppen untereinander weniger

homogen. Zwar sind auch bei diesen die Hauptdiagnosen F33.2 und F32.2 bei Entlassung sehr häufig vertreten, die Verteilung der Hauptdiagnosen in den Gruppen weicht jedoch deutlich voneinander ab. Zudem unterscheiden sich die Gruppen in Gruppengröße, Geschlechterverteilung und mittlerem Alter voneinander. Auch sind die Gruppengrößen mit 8-19 Patienten in der ersten Studienwoche bzw. 6-15 in der dritten sehr gering.

So befinden sich in den Gruppen SSRI (übrige) und NDRI + NARI nur etwa halb so viele Patienten wie in den übrigen vier Gruppen. Neben der geringsten Gruppengröße weist die Gruppe NDRI + NARI auch das niedrigste mittlere Alter und den höchsten Anteil an weiblichen Patienten auf.

## 4.2. Auswertung der Gesamtstichprobe

In diesem Kapitel werden die Skalendaten der Gesamtstichprobe (siehe Kapitel 4.1.1.) ausgewertet. Wie oben beschrieben erfolgt zunächst die Darstellung des globalen Therapie- und des Depressionsverlaufs. Anschließend werden die Korrelation der Beurteilungsskalen, die Konkordanz der MADRS und HAMD-17 Remissionswerte sowie die Response- und Remissionsraten des Gesamtpatientenkollektivs kalkuliert.

### 4.2.1. Globaler Therapieverlauf der Gesamtstichprobe

Die Skalen CGI-S (Therapieverlauf), CGI-I (Zustandsänderung) und Bf-S (Befindlichkeit) bilden den globalen Therapieverlauf der Patienten ab. Nachfolgend sind die Skalendaten über alle Erhebungszeitpunkte und für alle auswertbaren Studienpatienten mit 2 Boxplot-Diagrammen graphisch dargestellt.

Das erste Diagramm zeigt dabei die Verteilung der Skalendaten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind hier mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet.

In zwei zusätzlichen Tabellen sind die Skalenmittelwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten und die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Skalenwerten der einzelnen Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie dargestellt.

Das zweite Diagramm zeigt die Verteilung der Differenzen zwischen den Skalenwerten der Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie. Ausreißer sind auch hier wieder mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet. Negative Differenzen entsprechen dabei einer Verringerung der Skalenwerte und umgekehrt.

### CGI-S Skalendaten der Gesamtstichprobe

Abbildung 20 zeigt die Verteilung der CGI-S Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

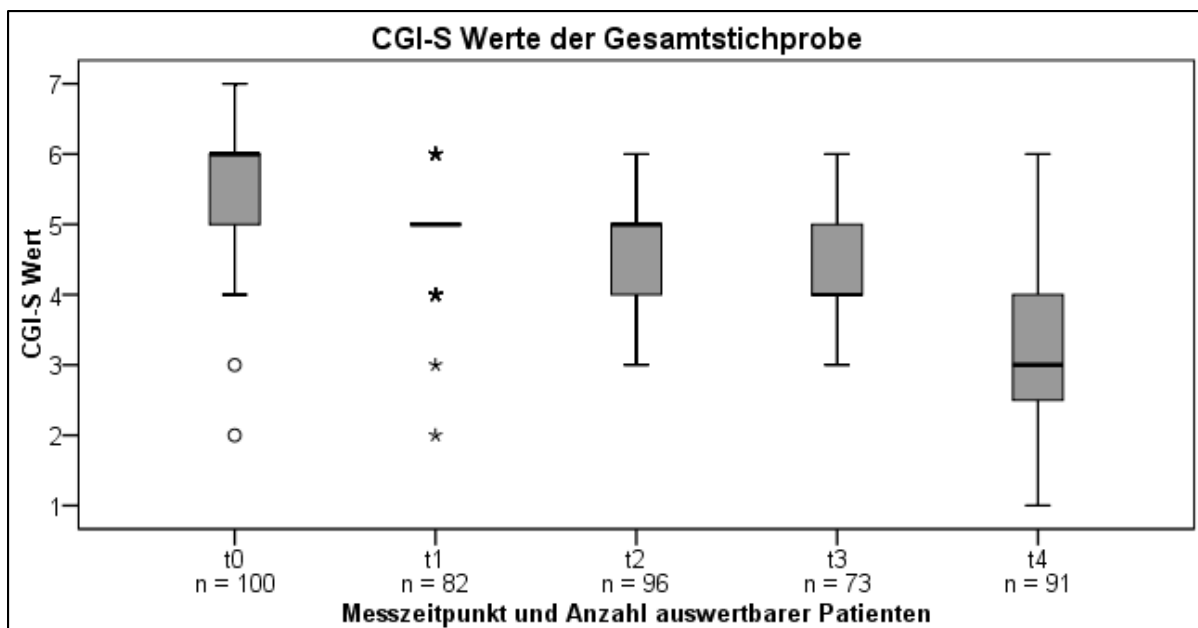


Abbildung 20: Verteilung der CGI-S Werte auswertbarer Studienpatienten

In Tabelle 11 sind die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt, in Tabelle 12 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 11: Mittelwerte der Skala CGI-S zu den einzelnen Messzeitpunkten

	CGI-S $t_0$	CGI-S $t_1$	CGI-S $t_2$	CGI-S $t_3$	CGI-S $t_4$
Mittelwert	5,59	4,9	4,58	4,25	3,12

Tabelle 12: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den CGI-S Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
CGI-S $t_1$ - CGI-S $t_0$	-0,683	0,542	0,000
CGI-S $t_2$ - CGI-S $t_0$	-0,990	0,852	0,000
CGI-S $t_3$ - CGI-S $t_0$	-1,288	0,979	0,000
CGI-S $t_4$ - CGI-S $t_0$	-2,462	1,177	0,000

Die Verteilung der CGI-S Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 21 wiedergegeben.



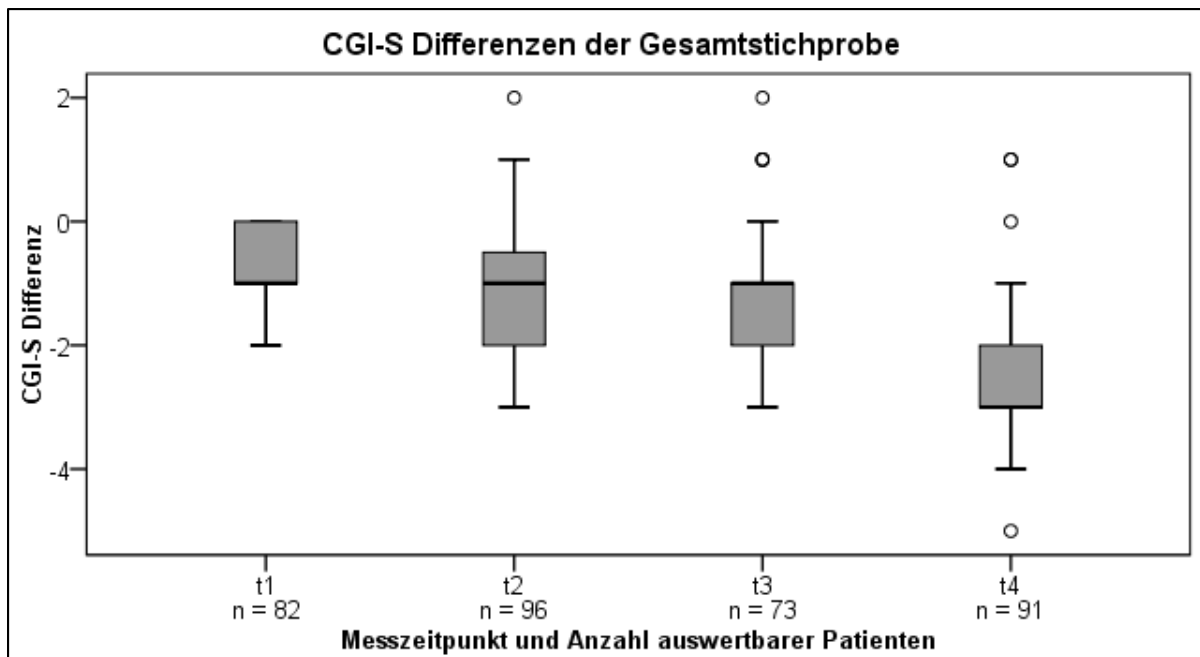


Abbildung 21: Verteilung der CGI-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Nach den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie entsprechen die hier erhobenen CGI-S Skalenmittelwerte einem schwer kranken Zustand der Patienten bei Studienbeginn und einem leicht kranken bei Entlassung der Patienten (CIPS, 2015). Skalendatenverteilung, Skalenmittelwerte und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert weisen auf eine stetige Verbesserung des Zustandes von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese ist zu allen Messzeitpunkten signifikant und zeigt sich bereits nach der ersten Behandlungswoche ( $p < 0,0005$ ). Die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den CGI-S Skalenwerten zu den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  nicht unterscheiden, kann also abgelehnt werden.

Demnach wird die Hypothese 1a, dass sich der Zustand sowohl in der initialen dreiwöchigen Studienphase als auch nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung signifikant verbessert hat, für die Skala CGI-S angenommen.

#### CGI-I Skalendaten der Gesamtstichprobe

In Analogie zum vorherigen Abschnitt ist in Abbildung 22 die Verteilung der CGI-I Skalenwerte und die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt.

Die Mehrheit der Patienten weist zum Messzeitpunkt  $t_0$  einen Skalenwert von 0 (nicht beurteilbar) auf. Da mit dieser Skala nur Zustandsänderungen erfasst werden können, sind die CGI-I Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) nachfolgend nicht mit eingeschlossen.

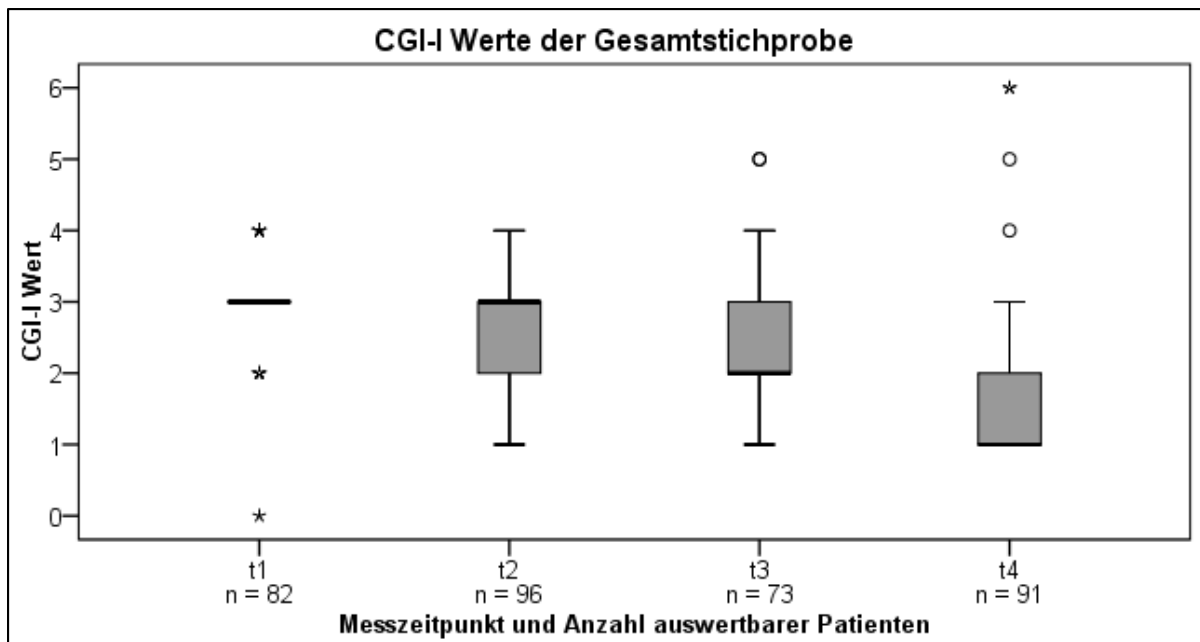


Abbildung 22: Verteilung der CGI-I Werte auswertbarer Studienpatienten

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt, in Tabelle 14 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_2$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_1$ .

Tabelle 13: Mittelwerte der Skala CGI-I zu den einzelnen Messzeitpunkten

	CGI-I $t_1$	CGI-I $t_2$	CGI-I $t_3$	CGI-I $t_4$
Mittelwert	2,98	2,76	2,4	1,58

Tabelle 14: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den CGI-I Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_2$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_1$

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
CGI-I $t_2$ - CGI-I $t_1$	-0,300	0,664	0,000
CGI-I $t_3$ - CGI-I $t_1$	-0,625	0,941	0,000
CGI-I $t_4$ - CGI-I $t_1$	-1,541	1,049	0,000

Die Verteilung der CGI-I Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_2$ - $t_4$  und  $t_1$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 23 wiedergegeben.

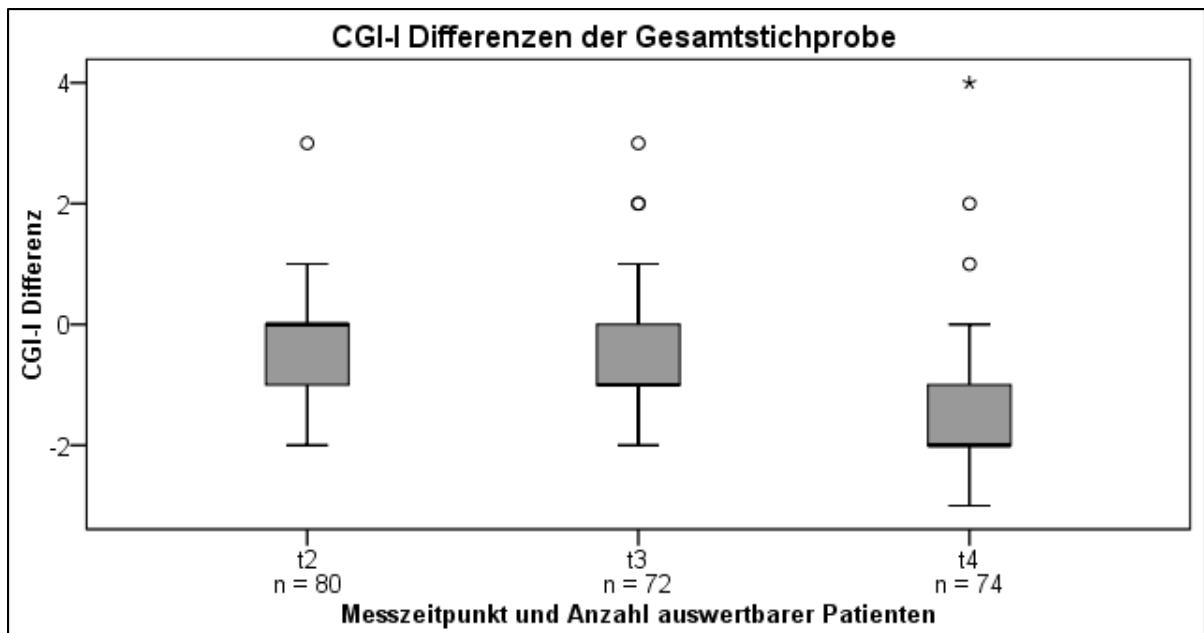


Abbildung 23: Verteilung der CGI-I Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Die erhobenen Mittelwerte der Skala CGI-I entsprechen laut Definition bereits nach der ersten Studienwoche einer leichten und bei Entlassung der Patienten einer starken Verbesserung des Zustandes der Patienten (Busner & Targum, 2007).

Auffällig ist die etwas positivere Einschätzungen der Skala CGI-I (starke Verbesserung) gegenüber der zuvor beschriebenen Skala CGI-S (leicht krank).

Auch hier weisen Skalendatenverteilung, Skalenmittelwerte und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert (hier Messzeitpunkt  $t_1$ ) auf eine stetige Verbesserung des Zustandes von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten hin.

Diese Verbesserung ist zu allen Messzeitpunkten signifikant ( $p < 0,0005$ ).

Die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den CGI-I Skalenwerten zu den Messzeitpunkten  $t_2$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_1$  nicht unterscheiden, kann also abgelehnt werden.

Daher wird die Hypothese 1a, dass sich der Zustand sowohl in der initialen dreiwöchigen Studienphase als auch nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung signifikant verbessert hat, für die Skala CGI-I angenommen.

#### Bf-S Skalendaten der Gesamtstichprobe

In Abbildung 24 ist die Verteilung der Bf-S Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt. Skalendaten zum Zeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier wieder als Baseline mit eingeschlossen.

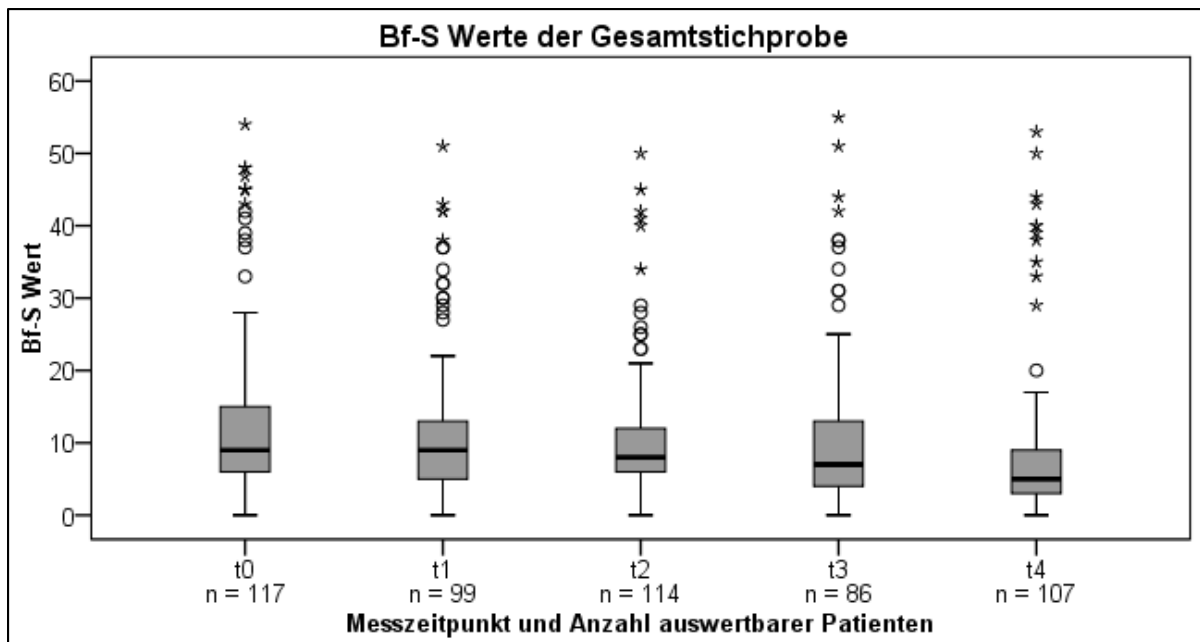


Abbildung 24: Verteilung der Bf-S Werte auswertbarer Studienpatienten

Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten, Tabelle 16 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 15: Mittelwerte der Skala Bf-S zu den einzelnen Messzeitpunkten

	Bf-S $t_0$	Bf-S $t_1$	Bf-S $t_2$	Bf-S $t_3$	Bf-S $t_4$
Mittelwert	13,72	12,43	10,76	11,49	8,93

Tabelle 16: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Bf-S Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
Bf-S $t_1$ - Bf-S $t_0$	-2,216	10,167	0,034
Bf-S $t_2$ - Bf-S $t_0$	-3,089	8,832	0,000
Bf-S $t_3$ - Bf-S $t_0$	-3,083	10,671	0,010
Bf-S $t_4$ - Bf-S $t_0$	-5,251	10,584	0,000

Die Verteilung der Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 25 wiedergegeben.

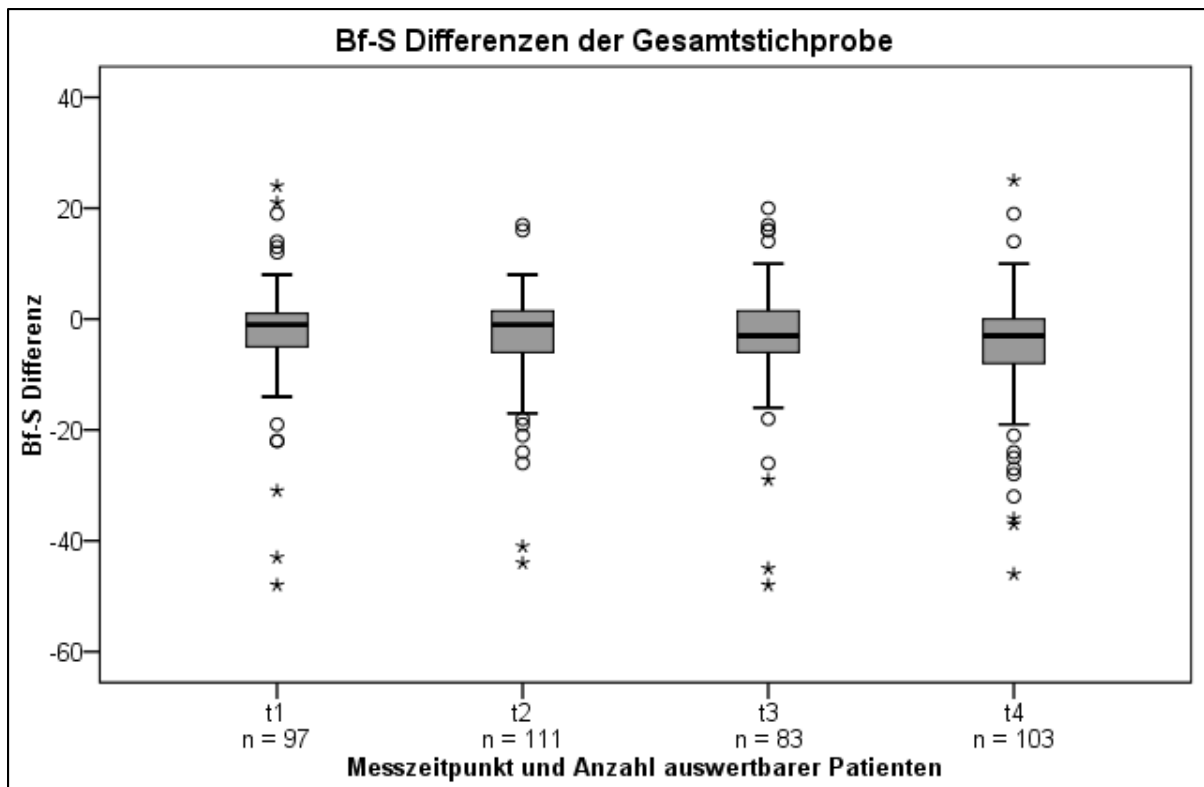


Abbildung 25: Verteilung der Bf-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Nach den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie existieren für die Skala Bf-S keine anerkannten Normen und Cut-Off-Werte (CIPS, 2015).

Im Gegensatz zu den vorherigen Skalen zeigen hier Skalendatenverteilung, Skalennittelwerte und Skalendifferenzen zum Baseline-Wert, insbesondere in den ersten drei Behandlungswochen, keine eindeutige und kontinuierliche Verbesserung des Befindens der Patienten an. Bei einigen Patienten verschlechtert sich das Befinden im Verlauf der Studie sogar. Der Skalennittelwert ist nach der dritten Behandlungswoche höher als nach der zweiten. Die p-Werte der Teststatistik sind ebenfalls weniger eindeutig. Sie liegen zwar zu allen Zeitpunkten unter 0,05, aufgrund des angepassten Signifikanzniveaus weisen sie aber nur zu den Messzeitpunkten t<sub>2</sub> und t<sub>4</sub> auf eine signifikante Abnahme der Skalenergebnisse hin ( $\alpha = 0,0005$ , siehe Kapitel 3.5.).

Demnach muss die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den Bf-S Skalenergebnissen zu den Messzeitpunkten t<sub>1</sub>-t<sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t<sub>0</sub> nicht unterscheiden, zu den Messzeitpunkten t<sub>1</sub> und t<sub>3</sub> angenommen werden. Für die Messzeitpunkte t<sub>2</sub> und t<sub>4</sub> kann sie abgelehnt werden. Eine eindeutige Verbesserung des Befindens der Patienten lässt sich also nur nach der 2. Studienwoche und bei Entlassung der Patienten nachweisen.

Die Hypothese 1a, dass sich das Befinden in der initialen dreiwöchigen Studienphase signifikant verbessert hat, muss daher für die Skala Bf-S abgelehnt werden. Für die Verbesserung des Befindens nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung wird sie hingegen angenommen.

#### 4.2.2. Depressionsverlauf der Gesamtstichprobe

Die Skalen HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II bilden den Depressionsverlauf der Patienten ab. Analog zum Kapitel 4.2.1. sind nachfolgend die Skalendaten über alle Erhebungszeitpunkte und für alle auswertbaren Studienpatienten mit 2 Boxplot-Diagrammen graphisch dargestellt.

Das erste Diagramm zeigt auch hier die Verteilung der Skalendaten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind wieder mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet.

In zwei zusätzlichen Tabellen sind die Skalenmittelwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten und die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Skalenwerten der einzelnen Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie dargestellt.

Das zweite Diagramm zeigt die Verteilung der Differenzen zwischen den Skalenwerten der Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie. Auch hier sind Ausreißer wieder mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet. Negative Differenzen entsprechen dabei wieder einer Verringerung der Skalenwerte und umgekehrt.

#### HAMD-17 Skalendaten der Gesamtstichprobe

Abbildung 26 zeigt die Verteilung der HAMD-17 Skalendaten sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Skalendaten zum Zeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

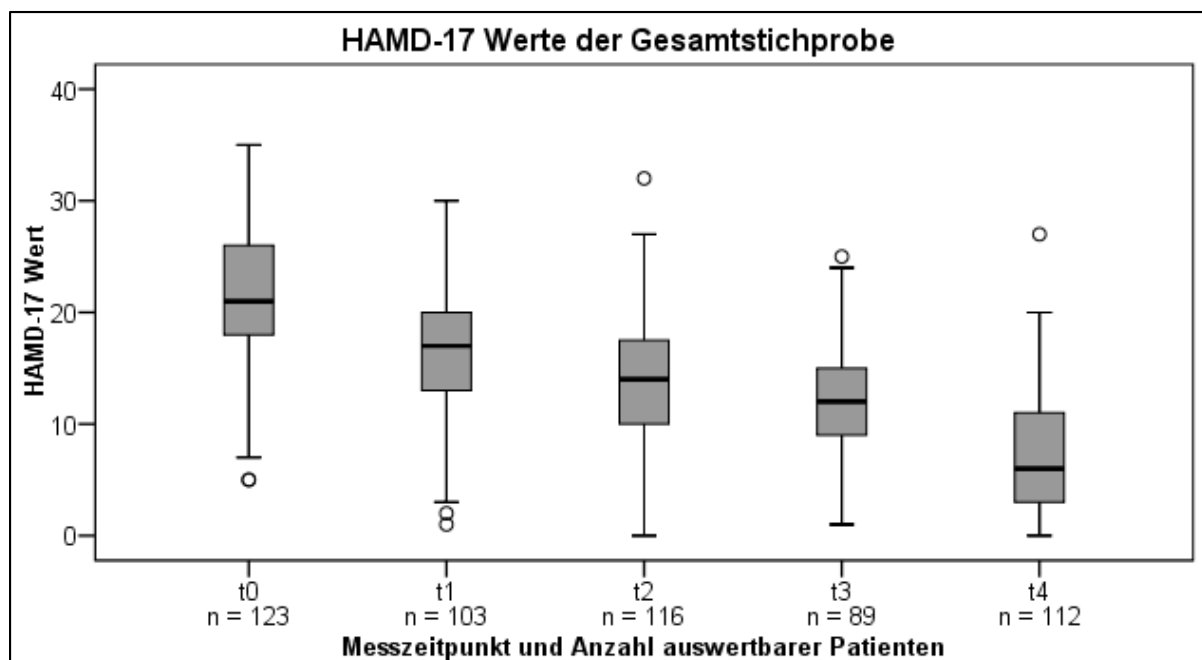


Abbildung 26: Verteilung der HAMD-17 Werte auswertbarer Studienpatienten

In Tabelle 17 sind die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt, in Tabelle 18 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 17: Mittelwerte der Skala HAMD-17 zu den einzelnen Messzeitpunkten

	HAMD-17 t <sub>0</sub>	HAMD-17 t <sub>1</sub>	HAMD-17 t <sub>2</sub>	HAMD-17 t <sub>3</sub>	HAMD-17 t <sub>4</sub>
Mittelwert	21,32	16,08	13,86	11,93	7,33

Tabelle 18: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den HAMD-17 Skalenwerten der Messzeitpunkte t<sub>1</sub>-t<sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t<sub>0</sub> (Aufnahme)

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
HAMD-17 t <sub>1</sub> - HAMD-17 t <sub>0</sub>	-5,078	5,093	0,000
HAMD-17 t <sub>2</sub> - HAMD-17 t <sub>0</sub>	-7,560	6,289	0,000
HAMD-17 t <sub>3</sub> - HAMD-17 t <sub>0</sub>	-9,517	6,505	0,000
HAMD-17 t <sub>4</sub> - HAMD-17 t <sub>0</sub>	-14,071	7,672	0,000

Die Verteilung der HAMD-17 Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten t<sub>1</sub>-t<sub>4</sub> und t<sub>0</sub> sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 27 wiedergegeben.

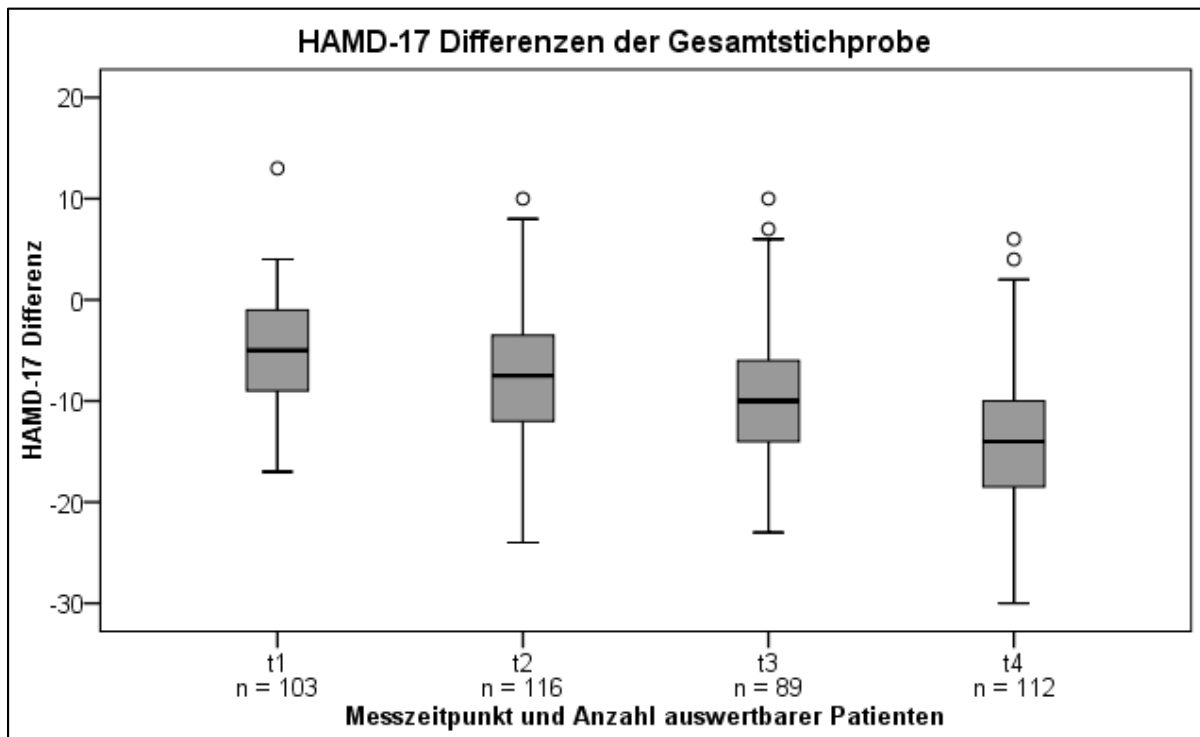


Abbildung 27: Verteilung der HAMD-17 Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Die Schweregradeinstufung der Skala HAMD-17 wird unterschiedlich gehandhabt. Laut den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie entsprechen die hier erhobenen Skalenmittelwerte einer deutlich symptomatischen bzw. mäßigen Depression bei Studienbeginn und einer asymptomatischen bzw. geheilten Depression bei Entlassung der Patienten (CIPS, 2015). Leicht davon abweichend entsprechen nach der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression die Skalenmittelwerte zu Studienbeginn einer mittelgradigen Depression und bei Entlassung der Patienten einer klinisch unauffälligen Depression (DGPPN et al., 2015).

Analog zur Skala CGI-S weisen auch hier Skalendatenverteilung, Skalenmittelwerte und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert auf eine stetige Verringerung der De-

pressionsschwere von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese ist auch hier zu allen Messzeitpunkten signifikant und zeigt sich bereits nach der ersten Behandlungswoche ( $p < 0,0005$ ).

Die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den HAMD-17 Skalenwerten zu den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  nicht unterscheiden, kann also abgelehnt werden.

Demnach wird die Hypothese 1b, dass sich die Depressionsschwere sowohl in der initialen dreiwöchigen Studienphase als auch nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung signifikant verringert hat, für die Skala HAMD-17 angenommen.

### HAMD-7 Skalendaten der Gesamtstichprobe

Abbildung 28 zeigt die Verteilung der HAMD-7 Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Skalendaten zum Zeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind auch hier als Baseline mit eingeschlossen.

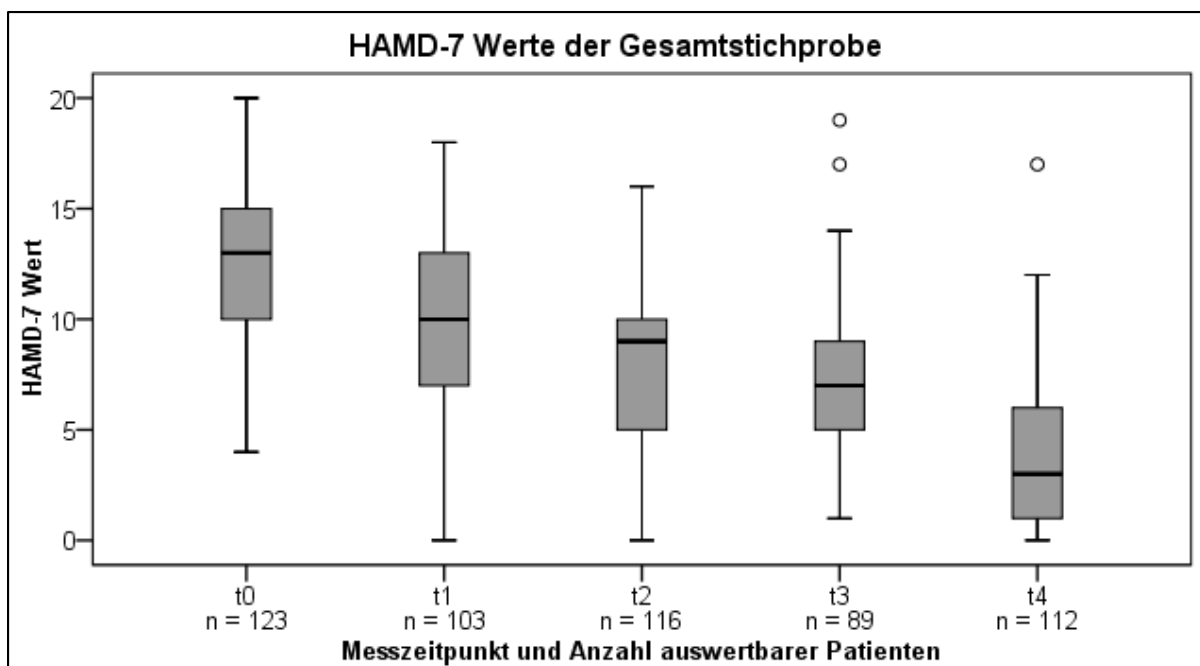


Abbildung 28: Verteilung der HAMD-17 Werte auswertbarer Studienpatienten

In Tabelle 19 sind wieder die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt, in Tabelle 20 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 19: Mittelwerte der Skala HAMD-7 zu den einzelnen Messzeitpunkten

	HAMD-7 $t_0$	HAMD-7 $t_1$	HAMD-7 $t_2$	HAMD-7 $t_3$	HAMD-7 $t_4$
Mittelwert	12,54	9,53	8,11	7,1	3,99



Tabelle 20: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den HAMD-7 Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
HAMD-7 $t_1$ - HAMD-7 $t_0$	-2,951	3,088	0,000
HAMD-7 $t_2$ - HAMD-7 $t_0$	-4,543	3,855	0,000
HAMD-7 $t_3$ - HAMD-7 $t_0$	-5,573	4,169	0,000
HAMD-7 $t_4$ - HAMD-7 $t_0$	-8,589	4,628	0,000

Die Verteilung der HAMD-7 Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 29 wiedergegeben.

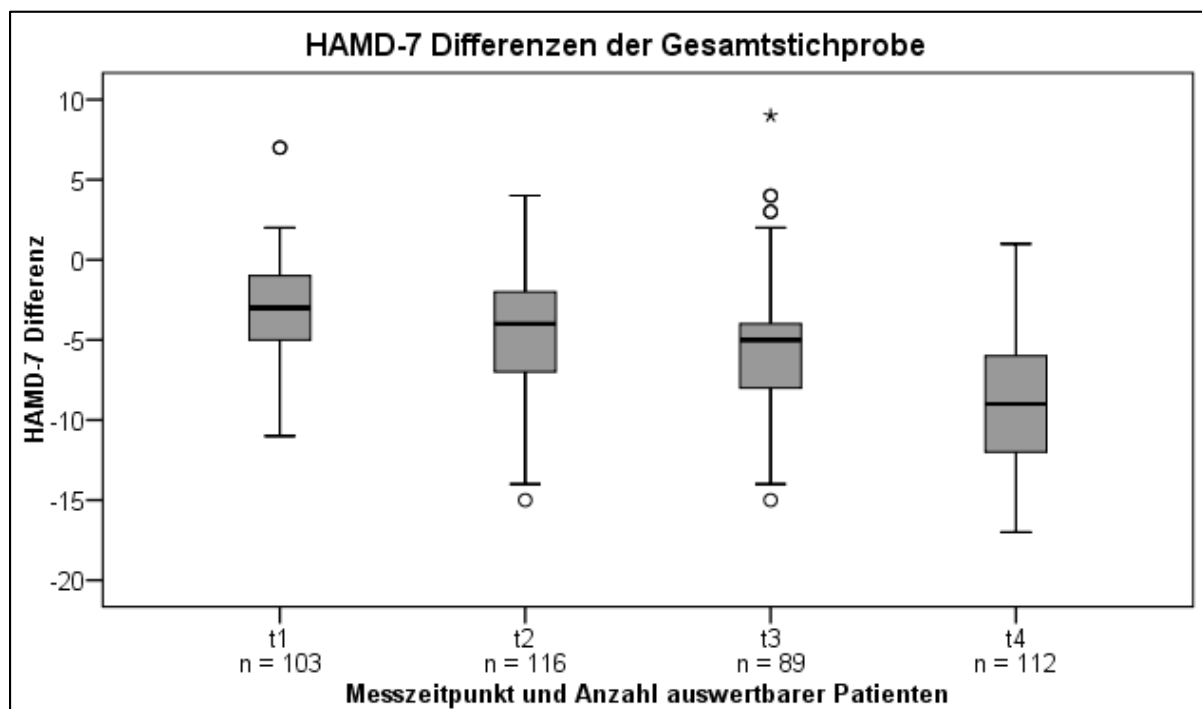


Abbildung 29: Verteilung der HAMD-7 Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Nach den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie werden für die Skala HAMD-7 keine Schweregradklassen definiert (CIPS, 2015).

Die Ergebnisse der Skala HAMD-7 zeigen eine hohe Übereinstimmung mit denen der Skala HAMD-17. Auch hier weisen Skalendatenverteilung, Skalenmittelwerte und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert auf eine stetige Verringerung der Depressionsschwere von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese ist ebenfalls zu allen Messzeitpunkten signifikant und zeigt sich bereits nach der ersten Behandlungswoche ( $p < 0,0005$ ).

Die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den HAMD-7 Skalenwerten zu den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  nicht unterscheiden, kann also abgelehnt werden.

Daher wird auch hier die Hypothese 1b, dass sich die Depressionsschwere sowohl in der initialen dreiwöchigen Studienphase als auch nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung signifikant verringert hat, für die Skala HAMD-7 angenommen.

## MADRS Skalendaten der Gesamtstichprobe

Abbildung 30 zeigt die Verteilung der MADRS Skalendaten sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Skalendaten zum Zeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

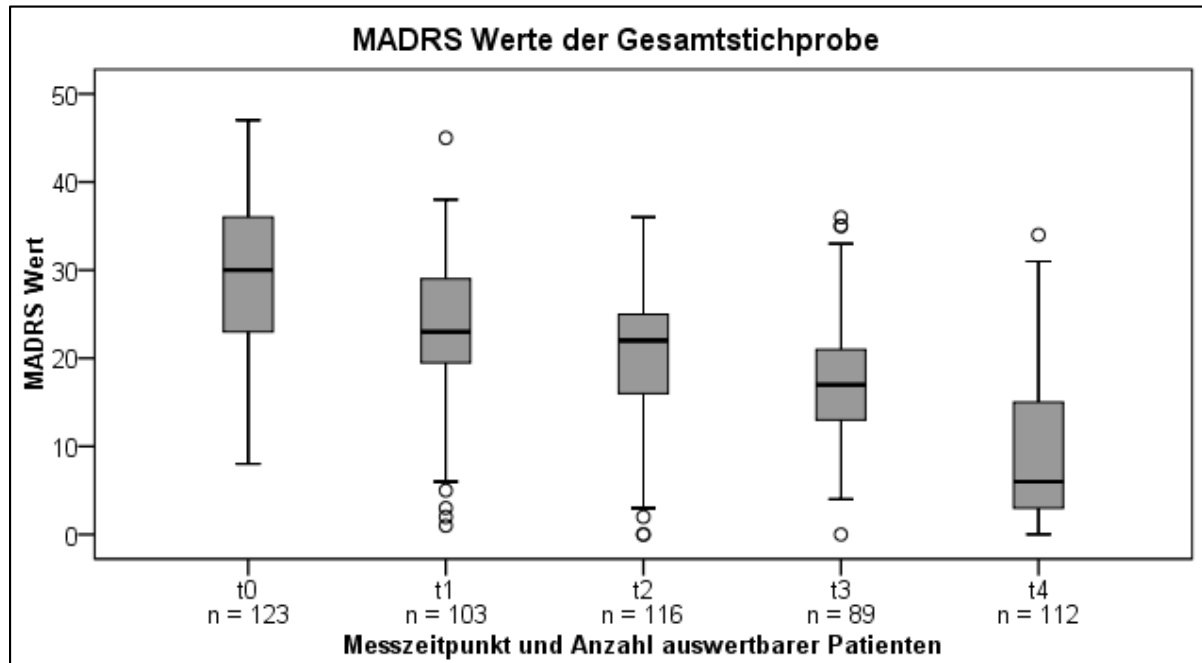


Abbildung 30: Verteilung der MADRS Werte auswertbarer Studienpatienten

In Tabelle 21 sind die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt, in Tabelle 22 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 21: Mittelwerte der Skala MADRS zu den einzelnen Messzeitpunkten

	MADRS $t_0$	MADRS $t_1$	MADRS $t_2$	MADRS $t_3$	MADRS $t_4$
Mittelwert	29,78	23,3	20,82	17,54	9,44

Tabelle 22: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den MADRS Skalendaten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
MADRS $t_1$ - MADRS $t_0$	-6,078	6,263	0,000
MADRS $t_2$ - MADRS $t_0$	-9,241	7,940	0,000
MADRS $t_3$ - MADRS $t_0$	-12,472	8,673	0,000
MADRS $t_4$ - MADRS $t_0$	-20,589	11,501	0,000

Die Verteilung der MADRS Skalendatendifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 31 wiedergegeben.

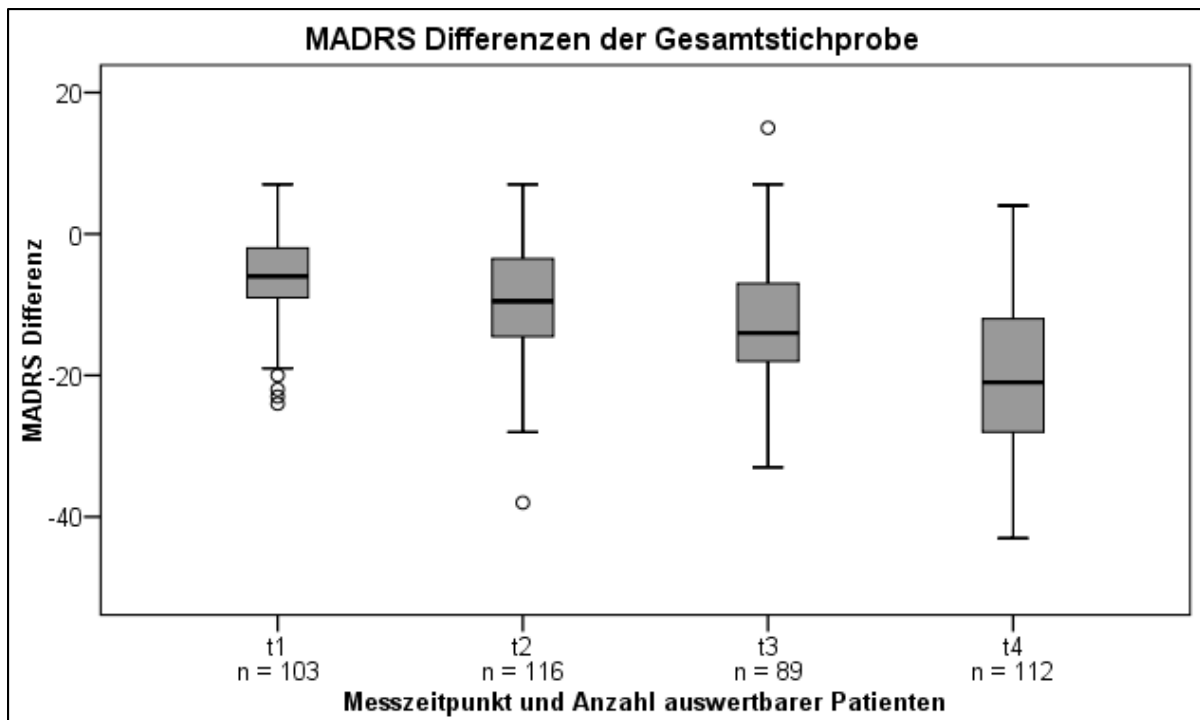


Abbildung 31: Verteilung der MADRS Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Analog zur Skala HAMD-17 wird auch die Abgrenzung der Schweregradklassen der Skala MADRS unterschiedlich gehandhabt. Laut den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie entsprechen die hier erhobenen MADRS Skalenmittelwerte einer schweren Depression bei Studienbeginn und einer geheilten Depression bei Entlassung der Patienten (CIPS, 2015). Abweichend dazu entsprechen nach der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression die Skalenmittelwerte zu Studienbeginn einer mittelgradigen und bei Entlassung der Patienten einer leichten Depression (DGPPN et al., 2015). Die Ergebnisse der Skala MADRS zeigen ebenfalls eine hohe Übereinstimmung mit denen der Skalen HAMD-17 und HAMD-7. Skalendatenverteilung, Skalenmittelwerte und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert weisen wieder auf eine stetige Verringerung der Depressionsschwere von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese ist ebenfalls zu allen Messzeitpunkten signifikant und zeigt sich bereits nach der ersten Behandlungswoche ( $p < 0,0005$ ).

Die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den MADRS Skalenwerten zu den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  nicht unterscheiden, kann also abgelehnt werden.

Demnach wird die Hypothese 1b, dass sich die Depressionsschwere sowohl in der initialen dreiwöchigen Studienphase als auch nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung signifikant verringert hat, für die Skala MADRS angenommen.

#### BDI-II Skalendaten der Gesamtstichprobe

Abbildung 32 zeigt die Verteilung der BDI-II Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Skalendaten zum Zeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind auch hier als Baseline mit eingeschlossen.

Im Gegensatz zu den übrigen Skalen wurde die Skala BDI-II nur zu 3 Messzeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_2$  und  $t_4$ ) erhoben.

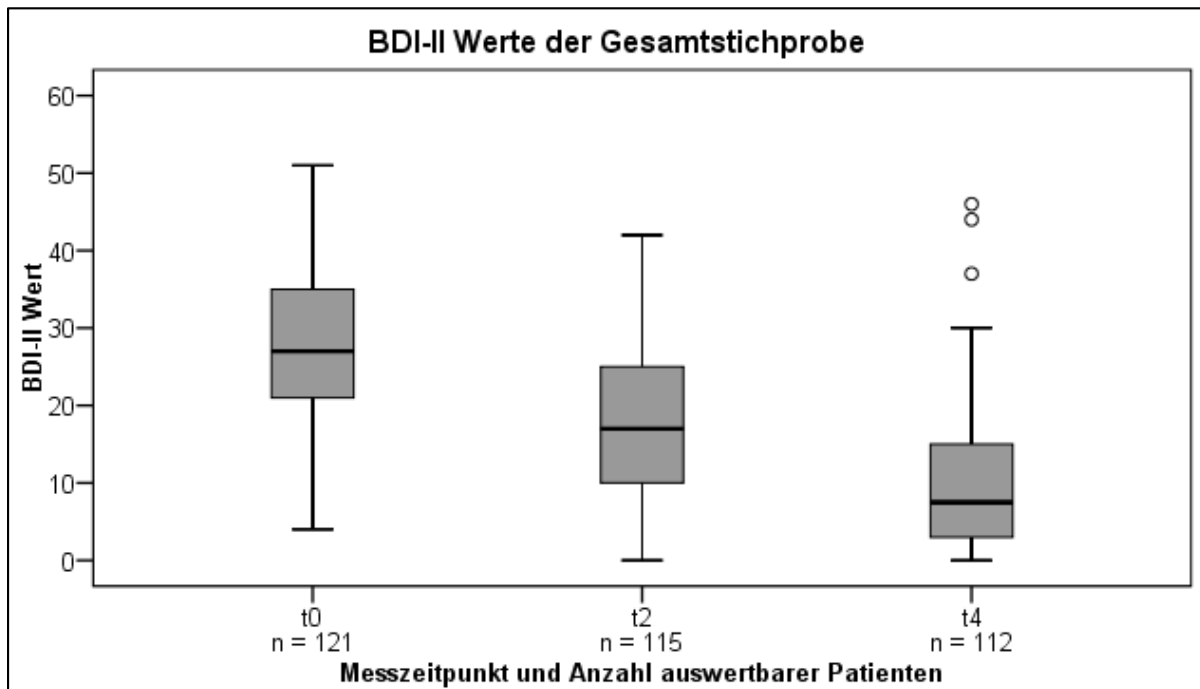


Abbildung 32: Verteilung der BDI-II Werte auswertbarer Studienpatienten

In Tabelle 23 sind die Mittelwerte der Skalen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt, in Tabelle 24 die Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Messzeitpunkten  $t_2 + t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 23: Mittelwerte der Skala BDI-II zu den einzelnen Messzeitpunkten

	BDI-II $t_0$	BDI-II $t_2$	BDI-II $t_4$
Mittelwert	27,67	17,63	10,06

Tabelle 24: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den BDI-II Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_2 + t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

	Paarige Differenzen		Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	
BDI-II $t_2$ - BDI-II $t_0$	-10,130	8,216	0,000
BDI-II $t_4$ - BDI-II $t_0$	-17,586	11,256	0,000

Die Verteilung der BDI-II Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_2 + t_4$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist in Abbildung 33 wiedergegeben.

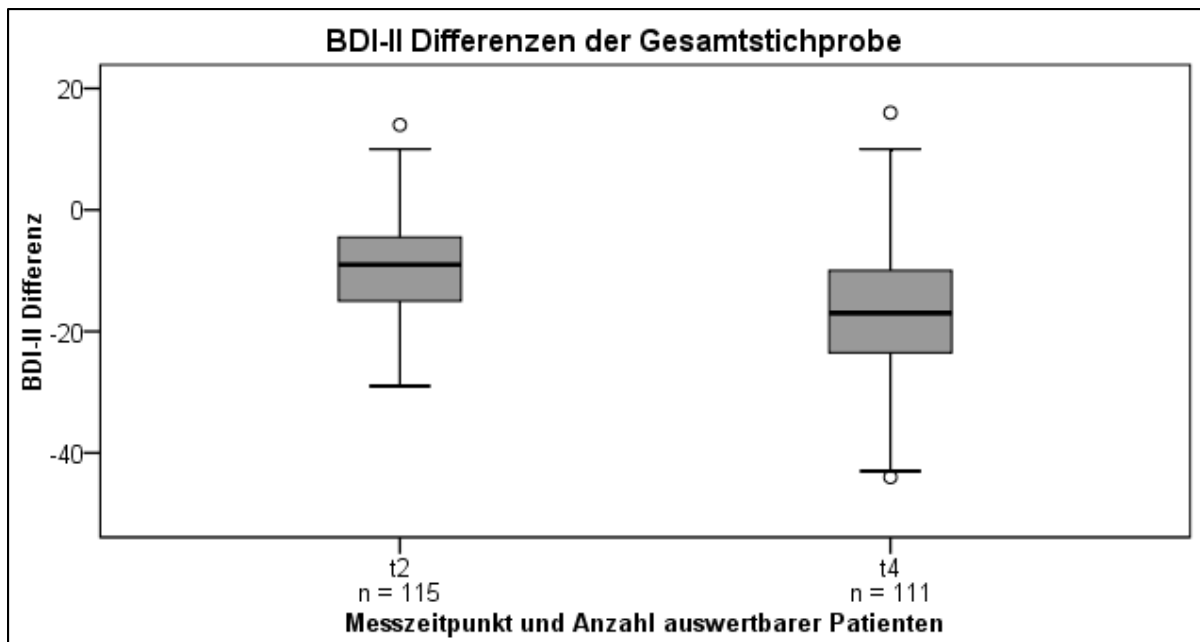


Abbildung 33: Verteilung der BDI-II Differenzen auswertbarer Studienpatienten

Nach den Internationale[n] Skalen für Psychiatrie entsprechen die hier erhobenen BDI-II Skalenmittelwerte einer mittelschweren Depression bei Studienbeginn und einer minimalen Depression bei Entlassung der Patienten (CIPS, 2015). Abweichend dazu entsprechen nach der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression die Skalenmittelwerte zu Studienbeginn einer mittelgradigen und bei Entlassung der Patienten einer leichten Depression (DGPPN et al., 2015).

Die Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskala BDI-II zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den zuvor beschriebenen Fremdbeurteilungsskalen. Im Gegensatz zu der zweiten erhobenen Selbstbeurteilungsskala Bf-S (globaler Therapieverlauf) weisen hier Skalendatenverteilung, Skalenmittelwerte und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert auf eine stetige Verringerung der Depressionsschwere von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese ist zu allen Messzeitpunkten signifikant und zeigt sich bereits nach der ersten Behandlungswoche ( $p < 0,0005$ ).

Die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte zwischen den BDI-II Skalenwerten zu den Messzeitpunkten  $t_2 + t_4$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  nicht unterscheiden, kann also abgelehnt werden.

Die Hypothese 1b, dass sich die Depressionsschwere sowohl in der initialen dreiwöchigen Studienphase als auch nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Behandlung signifikant verringert hat, wird daher für die Skala BDI-II angenommen. Einschränkend muss aber angemerkt werden, dass die Skala nur zu drei Messzeitpunkten erhoben wurde. Der Verlauf ist daher nicht in gleicher Weise zu beurteilen, da gerade zu den bei der Auswertung der Selbstbeurteilungsskala Bf-S nicht eindeutig abschneidenden Messzeitpunkten  $t_1$  und  $t_3$  keine Skalendaten erhoben wurden.

#### 4.2.3. Korrelation der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen

Nachfolgend ist die Korrelation der eingesetzten Beurteilungsskalen anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson dargestellt.

Dabei wird zwischen der Korrelation der einzelnen Fremdbeurteilungsskalen untereinander und der Korrelation der Fremdbeurteilungsskalen mit der Selbstbeurteilungsskala Bf-S unterschieden. Siehe hierzu Tabelle 25.

Tabelle 25: Skalenpaarungen der Korrelationsanalyse

Skalenpaarungen	
Korrelation der Fremdbeurteilungsskalen	Korrelation der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen
HAMD-17 vs. HAMD-7	HAMD-17 vs. Bf-S
HAMD-17 vs. MADRS	HAMD-7 vs. Bf-S
HAMD-7 vs. MADRS	MADRS vs. Bf-S

Die Tabellen 26-31 zeigen für die jeweilige Paarung der Beurteilungsskalen die kalkulierten Korrelationskoeffizienten nach Pearson. In der Abbildung 34 sind die Korrelationskoeffizienten aller Paarungen noch einmal im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt.

Tabelle 26: Korrelation der Skalen HAMD-17 und HAMD-7

HAMD-17 vs. HAMD-7						
		HAMD-7 zu t <sub>0</sub>	HAMD-7 zu t <sub>1</sub>	HAMD-7 zu t <sub>2</sub>	HAMD-7 zu t <sub>3</sub>	HAMD-7 zu t <sub>4</sub>
HAMD-17 zu t <sub>0</sub>	Pearson-Korrelation	,824**	,633**	,392**	,337**	,235*
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,001	,013
	N	123	103	116	89	112
HAMD-17 zu t <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	,650**	,908**	,647**	,435**	,236*
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,022
	N	103	103	100	88	95
HAMD-17 zu t <sub>2</sub>	Pearson-Korrelation	,443**	,707**	,899**	,464**	,359**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000
	N	116	100	116	89	110
HAMD-17 zu t <sub>3</sub>	Pearson-Korrelation	,258*	,400**	,460**	,808**	,234*
	Sig. (2-seitig)	,015	,000	,000	,000	,033
	N	89	88	89	89	84
HAMD-17 zu t <sub>4</sub>	Pearson-Korrelation	,102	,060	,193*	,095	,913**
	Sig. (2-seitig)	,285	,561	,043	,390	,000
	N	112	95	110	84	112
** . Korrelation ist bei Niveau 0,0005 signifikant (zweiseitig).						
* . Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).						

Tabelle 27: Korrelation der Skalen HAMD-17 und MADRS

HAMD-17 vs. MADRS						
		MADRS zu t <sub>0</sub>	MADRS zu t <sub>1</sub>	MADRS zu t <sub>2</sub>	MADRS zu t <sub>3</sub>	MADRS zu t <sub>4</sub>
HAMD-17 zu t <sub>0</sub>	Pearson-Korrelation	,739**	,613**	,396**	,370**	,211*
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,026
	N	123	103	116	89	112
HAMD-17 zu t <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	,739**	,886**	,698**	,486**	,177
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,086
	N	103	103	100	88	95
HAMD-17 zu t <sub>2</sub>	Pearson-Korrelation	,469**	,672**	,814**	,548**	,355**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000
	N	116	100	116	89	110
HAMD-17 zu t <sub>3</sub>	Pearson-Korrelation	,293**	,390**	,488**	,738**	,196
	Sig. (2-seitig)	,005	,000	,000	,000	,074
	N	89	88	89	89	84
HAMD-17 zu t <sub>4</sub>	Pearson-Korrelation	,077	,071	,281**	,238*	,901**
	Sig. (2-seitig)	,421	,491	,003	,029	,000
	N	112	95	110	84	112
** . Korrelation ist bei Niveau 0,0005 signifikant (zweiseitig).						
* . Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).						

Tabelle 28: Korrelation der Skalen HAMD-7 und MADRS

HAMD-7 vs. MADRS						
		MADRS zu t <sub>0</sub>	MADRS zu t <sub>1</sub>	MADRS zu t <sub>2</sub>	MADRS zu t <sub>3</sub>	MADRS zu t <sub>4</sub>
HAMD-7 zu t <sub>0</sub>	Pearson-Korrelation	,760**	,689**	,486**	,341**	,170
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,001	,074
	N	123	103	116	89	112
HAMD-7 zu t <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	,785**	,863**	,725**	,526**	,119
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,252
	N	103	103	100	88	95
HAMD-7 zu t <sub>2</sub>	Pearson-Korrelation	,477**	,643**	,792**	,566**	,247**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,009
	N	116	100	116	89	110
HAMD-7 zu t <sub>3</sub>	Pearson-Korrelation	,353**	,409**	,463**	,671**	,130
	Sig. (2-seitig)	,001	,000	,000	,000	,238
	N	89	88	89	89	84
HAMD-7 zu t <sub>4</sub>	Pearson-Korrelation	,159	,174	,351**	,360**	,920**
	Sig. (2-seitig)	,094	,091	,000	,001	,000
	N	112	95	110	84	112
** . Korrelation ist bei Niveau 0,0005 signifikant (zweiseitig).						
* . Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).						

Tabelle 29: Korrelation der Skalen HAMD-17 und Bf-S

HAMD-17 vs. Bf-S						
		Bf-S zu t <sub>0</sub>	Bf-S zu t <sub>1</sub>	Bf-S zu t <sub>2</sub>	Bf-S zu t <sub>3</sub>	Bf-S zu t <sub>4</sub>
HAMD-17 zu t <sub>0</sub>	Pearson-Korrelation	-,086	-,066	-,027	-,036	-,129
	Sig. (2-seitig)	,358	,515	,774	,743	,186
	N	117	99	114	86	107
HAMD-17 zu t <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	-,325**	-,195	-,185	-,285**	-,335**
	Sig. (2-seitig)	,001	,054	,068	,008	,001
	N	98	99	98	85	91
HAMD-17 zu t <sub>2</sub>	Pearson-Korrelation	-,271**	-,169	-,117	-,178	-,242*
	Sig. (2-seitig)	,004	,100	,216	,102	,013
	N	111	96	114	86	106
HAMD-17 zu t <sub>3</sub>	Pearson-Korrelation	-,065	,189	,107	,153	,002
	Sig. (2-seitig)	,556	,083	,325	,158	,988
	N	84	85	87	86	80
HAMD-17 zu t <sub>4</sub>	Pearson-Korrelation	,036	,160	,185	,443**	,285*
	Sig. (2-seitig)	,712	,130	,055	,000	,003
	N	107	91	108	81	107
** . Korrelation ist bei Niveau 0,0005 signifikant (zweiseitig).						
* . Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).						

Tabelle 30: Korrelation der Skalen HAMD-7 und Bf-S

HAMD-7 vs. Bf-S						
		Bf-S zu t <sub>0</sub>	Bf-S zu t <sub>1</sub>	Bf-S zu t <sub>2</sub>	Bf-S zu t <sub>3</sub>	Bf-S zu t <sub>4</sub>
HAMD-7 zu t <sub>0</sub>	Pearson-Korrelation	-,289*	-,278**	-,190*	-,266*	-,318**
	Sig. (2-seitig)	,002	,005	,043	,013	,001
	N	117	99	114	86	107
HAMD-7 zu t <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	-,373**	-,299*	-,262**	-,347**	-,402**
	Sig. (2-seitig)	,000	,003	,009	,001	,000
	N	98	99	98	85	91
HAMD-7 zu t <sub>2</sub>	Pearson-Korrelation	-,352**	-,310**	-,217*	-,266*	-,353**
	Sig. (2-seitig)	,000	,002	,021	,013	,000
	N	111	96	114	86	106
HAMD-7 zu t <sub>3</sub>	Pearson-Korrelation	-,110	,005	,012	,015	-,155
	Sig. (2-seitig)	,320	,967	,912	,894	,169
	N	84	85	87	86	80
HAMD-7 zu t <sub>4</sub>	Pearson-Korrelation	-,003	,043	,074	,293**	,202*
	Sig. (2-seitig)	,979	,683	,449	,008	,037
	N	107	91	108	81	107
** . Korrelation ist bei Niveau 0,0005 signifikant (zweiseitig).						
* . Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).						



Tabelle 31: Korrelation der Skalen MADRS und Bf-S

MADRS vs. Bf-S						
		Bf-S zu t <sub>0</sub>	Bf-S zu t <sub>1</sub>	Bf-S zu t <sub>2</sub>	Bf-S zu t <sub>3</sub>	Bf-S zu t <sub>4</sub>
MADRS zu t <sub>0</sub>	Pearson-Korrelation	-,174	-,200*	-,133	-,216*	-,254**
	Sig. (2-seitig)	,061	,047	,158	,045	,008
	N	117	99	114	86	107
MADRS zu t <sub>1</sub>	Pearson-Korrelation	-,354**	-,197	-,191	-,273*	-,364**
	Sig. (2-seitig)	,000	,051	,060	,012	,000
	N	98	99	98	85	91
MADRS zu t <sub>2</sub>	Pearson-Korrelation	-,333**	-,236*	-,139	-,169	-,296**
	Sig. (2-seitig)	,000	,021	,141	,119	,002
	N	111	96	114	86	106
MADRS zu t <sub>3</sub>	Pearson-Korrelation	-,109	,077	,062	,107	-,043
	Sig. (2-seitig)	,326	,481	,565	,327	,706
	N	84	85	87	86	80
MADRS zu t <sub>4</sub>	Pearson-Korrelation	,035	,176	,166	,415**	,316*
	Sig. (2-seitig)	,718	,096	,086	,000	,001
	N	107	91	108	81	107

\*\* . Korrelation ist bei Niveau 0,0005 signifikant (zweiseitig).  
 \* . Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

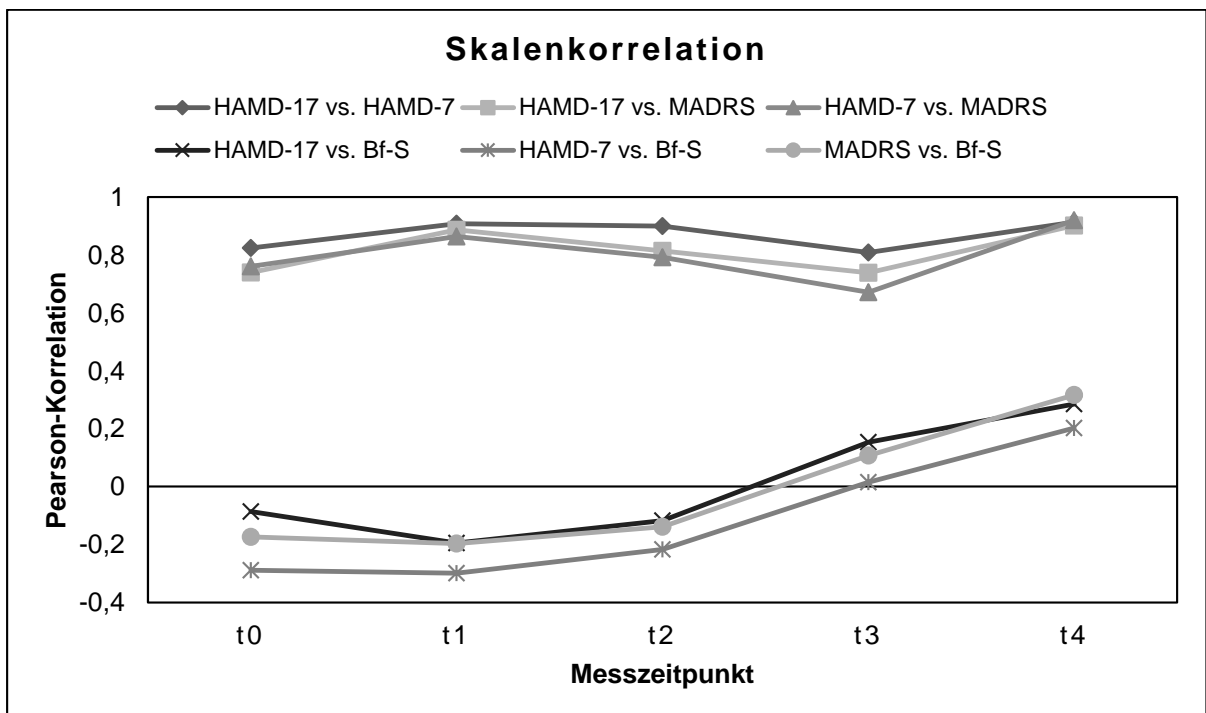


Abbildung 34: Verlauf der kalkulierten Skalenkorrelation nach Pearson

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen nach Pearson zeigen, dass zwischen den drei verwendeten Fremdbeurteilungsskalen HAMD-17, HAMD-7 und MADRS über alle Messzeitpunkte hinweg stets eine signifikante hohe Korrelation besteht ( $p < 0,0005$ ). Die höchste Korrelation weisen die Skalen HAMD-17 und HAMD-7 auf. Die Korrelation zwischen diesen beiden Skalen und der Skala MADRS ist in den initialen drei Wochen der Therapie etwas niedriger. Bei Entlassung der Patienten korrelieren

aber alle Fremdbeurteilungsskalen wieder sehr stark miteinander. Die Korrelationskoeffizienten liegen zu diesem Messzeitpunkt bei jeder der drei Paarungen über 0,9. Die Hypothese 2a, dass die Korrelationskoeffizienten zwischen den erhobenen Daten der Fremdbeurteilungsskalen einen signifikanten positiven Zusammenhang anzeigen, kann demnach angenommen werden.

Im Unterschied dazu korreliert die Selbstbeurteilungsskala Bf-S mit keiner der genannten Fremdbeurteilungsskalen. In den ersten zwei Wochen sind die Ergebnisse sogar leicht konträr. Im weiteren Verlauf der Behandlung zeigt sich eine gewisse Erhöhungstendenz der Korrelation, die aber aufgrund des angepassten Signifikanzniveaus ( $\alpha = 0,0005$ , siehe Kapitel 3.5) bei keiner der Korrelationskoeffizienten signifikant ist.

Die Hypothese 2b, dass die Korrelationskoeffizienten zwischen den erhobenen Daten der Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsskalen einen signifikanten positiven Zusammenhang anzeigen, muss daher abgelehnt werden.

#### 4.2.4. Konkordanz der MADRS und HAMD-17 Cut-Off-Werte

Eine genaue Darstellung der erhobenen Response- und Remissionsraten erfolgt im nächsten Kapitel (Kapitel 4.2.5.). In diesem Kapitel wird der Frage nachgegangen, welcher der in der Literatur häufig genannten MADRS Remissionsgrenzwerte die höchste Übereinstimmung mit dem allgemein akzeptierten HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  hat (siehe Kapitel 1.6). In Tabelle 32 sind dazu die Kappa-Werte zwischen dem HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  und den einzelnen MADRS Remissionsgrenzwerten  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  und  $\leq 12$  zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

Tabelle 32: Kappa-Werte der HAMD-17 und MADRS Remissionsgrenzwerte

Kappa-Werte					
Messzeitpunkt	MADRS $\leq 8$	MADRS $\leq 9$	MADRS $\leq 10$	MADRS $\leq 11$	MADRS $\leq 12$
t <sub>0</sub>	0,319	0,559	0,559	0,559	0,559
t <sub>1</sub>	0,669	0,797	0,797	0,797	0,954
t <sub>2</sub>	0,564	0,597	0,567	0,567	0,623
t <sub>3</sub>	0,369	0,487	0,607	0,629	0,613
t <sub>4</sub>	0,767	0,822	0,822	0,822	0,799
Mittelwert	0,538	0,652	0,670	0,675	0,710

Die Tabelle verdeutlicht, dass der mittlere Kappa-Wert über alle Messzeitpunkte hinweg für den MADRS Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  am höchsten ist. Dieser Wert hat anhand des hier vorliegenden Datensatzes die größte Übereinstimmung mit dem HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$ . Die Differenzen zu den übrigen Remissionsgrenzwerten werden in absteigender Reihenfolge größer. Die mittleren Kappa-Werte der MADRS Remissionsgrenzwerte  $\leq 9$ ,  $\leq 10$  und  $\leq 11$  sind nur etwas geringer. Der mittlere Kappa-Wert des Remissionsgrenzwertes  $\leq 8$  ist bereits deutlich verringert.

Die Hypothese 3, dass einer der fünf MADRS Remissionsgrenzwerte  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  oder  $\leq 12$  eine höhere Übereinstimmung mit dem Remissionswert  $\leq 7$  der Skala HAMD-17 als die übrigen hat, wird also angenommen.

#### 4.2.5. Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Nachfolgend sind die Response- und Remissionsraten der den Depressionsverlauf abbildenden Skalen HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II nach den in Kapitel 3.3. definierten Grenzwerten graphisch dargestellt.

Für die Berechnung der Remissionsraten der Skala MADRS wird, entsprechend der Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels (Kapitel 4.2.4.), der Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  verwendet. In einer zusätzlichen Abbildung sind die Remissionsraten aller 5 untersuchten MADRS Cut-Off-Werte  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  und  $\leq 12$  einander gegenübergestellt.

#### HAMD-17 Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Abbildung 35 zeigt den Anteil an respondierrten und remittierten Patienten der Skala HAMD-17 sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die Errechnung der Responseraten erfolgt dabei stets in Bezug auf den HAMD-17-Score bei Patientenaufnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ). Patienten, die bereits bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen (Messzeitpunkt  $t_0 \leq 7$ ), sind ausgeschlossen. Dies betrifft hier 6 Patienten.

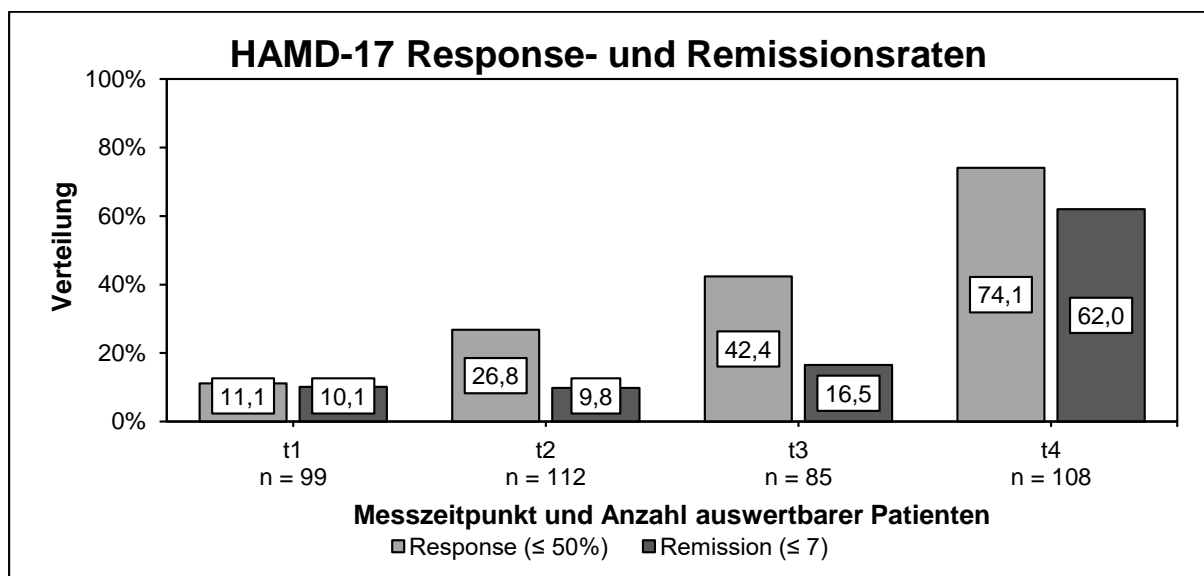


Abbildung 35: HAMD-17 Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Bereits nach der ersten Studienwoche werden bei über 10 % der Patienten sowohl HAMD-17 Response- als auch Remissionsraten kalkuliert. Die Responseraten erhöhen sich im weiteren Verlauf der initialen Therapiephase deutlich und kontinuierlich, die Remissionsraten erhöhen sich erst ab der dritten Studienwoche. Bei Entlassung

der Patienten respondieren über 2/3 der Patienten auf die Behandlung. Die Remissionsraten sind etwas geringer.

Die Hypothesen 4a und 4b, dass die Skalendaten in den initialen drei Studienwochen und nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Therapie eine therapeutisch relevante Erniedrigung (Response- bzw. Remissionsraten) aufweisen und dementsprechend die Wirksamkeit der Antidepressiva-Behandlung validieren, werden für die Skala HAMD-17 angenommen.

#### HAMD-7 Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Abbildung 36 zeigt den Anteil an respondierrten und remittierten Patienten der Skala HAMD-7 sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die Errechnung der Responseraten erfolgt dabei stets in Bezug auf den HAMD-7-Score bei Patientenaufnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ). Patienten, die bereits bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen (Messzeitpunkt  $t_0 \leq 3$ ), sind ausgeschlossen. Dies betrifft hier 2 Patienten.

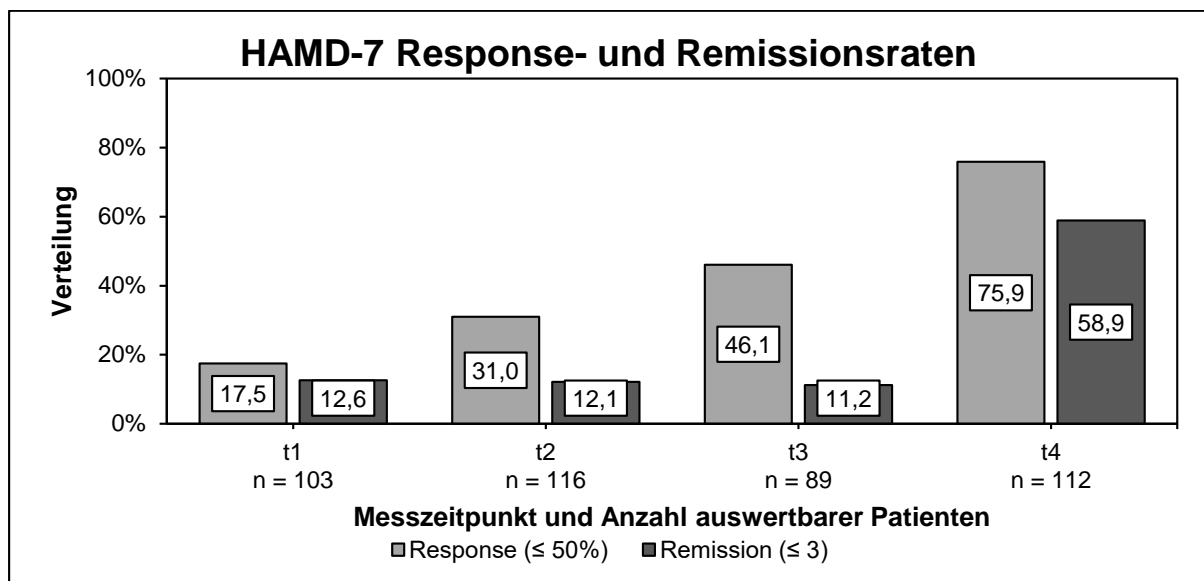


Abbildung 36: HAMD-7 Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Auch bei der Auswertung der Skala HAMD-7 werden bereits nach der ersten Studienwoche bei über 10 % der Patienten Response- und Remissionsraten kalkuliert. Die Responseraten erhöhen sich hier ebenfalls im weiteren Verlauf der initialen Therapiephase deutlich und kontinuierlich, die Remissionsraten bleiben im gleichen Zeitraum konstant. Bei Entlassung der Patienten respondieren über 2/3 der Patienten auf die Behandlung. Die Remissionsraten sind auch hier etwas geringer.

Die Hypothesen 4a und 4b, dass die Skalendaten in den initialen drei Studienwochen und nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Therapie eine therapeutisch relevante Erniedrigung (Response- bzw. Remissionsraten) aufweisen und dementsprechend die Wirksamkeit der Antidepressiva-Behandlung validieren, werden demnach auch für die Skala HAMD-7 angenommen.

## MADRS Remissionsraten unterschiedlicher Cut-Off-Werte der Gesamtstichprobe

Abbildung 37 zeigt den Anteil an remittierten Patienten unter Verwendung der MADRS Cut-Off-Werte  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  und  $\leq 12$  sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Patienten, die bereits bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen (Messzeitpunkt  $t_0 \leq 12$ ), sind wieder ausgeschlossen. Dies betrifft hier 5 Patienten.

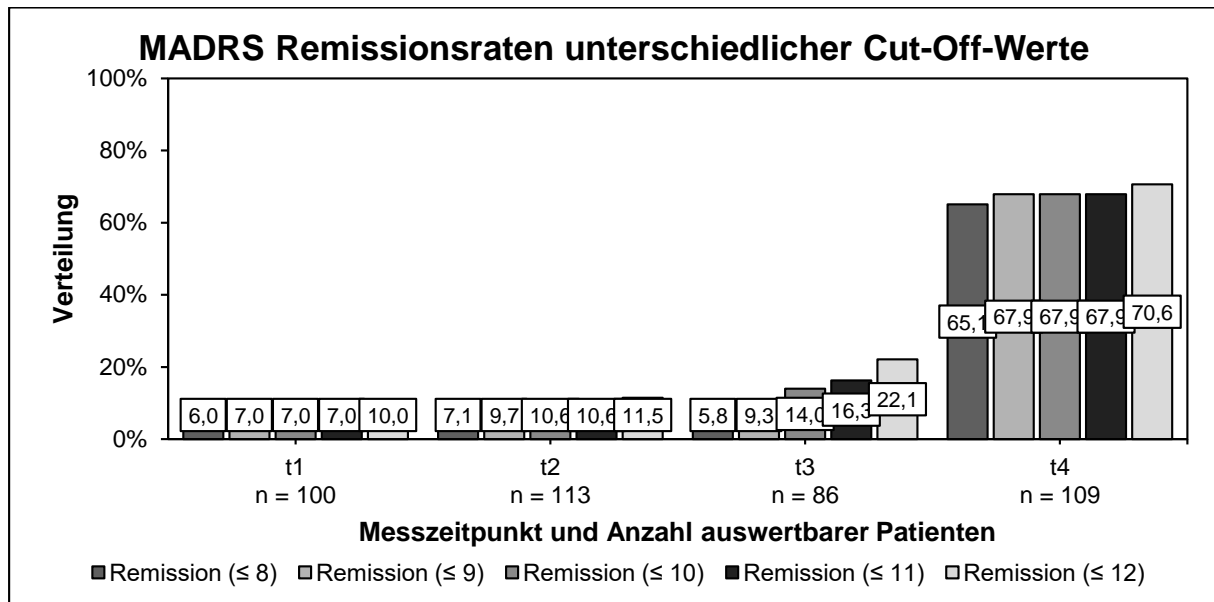


Abbildung 37: MADRS Remissionsraten der Gesamtstichprobe unter Verwendung unterschiedlicher MADRS Cut-Off-Werte

Die Abbildung zeigt wie deutlich sich die Remissionsraten der Studienpatienten verändern, wenn der Grenzwert für die Auswertung entsprechend variiert wird. Analog zu den oben beschriebenen Kappa-Werten sind auch die Remissionsraten der Cut-Off-Werte  $\leq 9$ ,  $\leq 10$  und  $\leq 11$  sehr ähnlich. Die Remissionsraten der Cut-Off-Werte  $\leq 8$  und  $\leq 12$  weichen hingegen, vor allem zum Messzeitpunkt  $t_3$ , deutlicher von diesen nach unten bzw. oben ab. Die Cut-Off-Werte  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  und  $\leq 12$  zeigen im Verlauf der Studie eine kontinuierliche Zunahme der remittierten Patienten an. Werden aber die Cut-Off-Werte  $\leq 8$  oder  $\leq 9$  verwendet, dann ändert sich das Bild und der Anteil der weitestgehend symptomfreien Patienten nimmt zwischenzeitlich sogar wieder ab.

Je nach Remissionsgrenzwert wird demnach die Wirksamkeit der Therapie, gerade in der initialen dreiwöchigen Behandlungsphase, gänzlich unterschiedlich bewertet.

## MADRS Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Abbildung 38 zeigt den Anteil an respondienden und remittierten Patienten der Skala MADRS sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Aufgrund der im Kapitel 4.2.4. dargestellten Ergebnisse wird für die Remissionsberechnung ausschließlich der Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  verwendet. Die Errech-

nung der Responderaten erfolgt stets in Bezug auf den MADRS-Score bei Patientenaufnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ). Patienten, die bereits bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen (Messzeitpunkt  $t_0 \leq 12$ ), sind ausgeschlossen. Dies betrifft hier 5 Patienten.

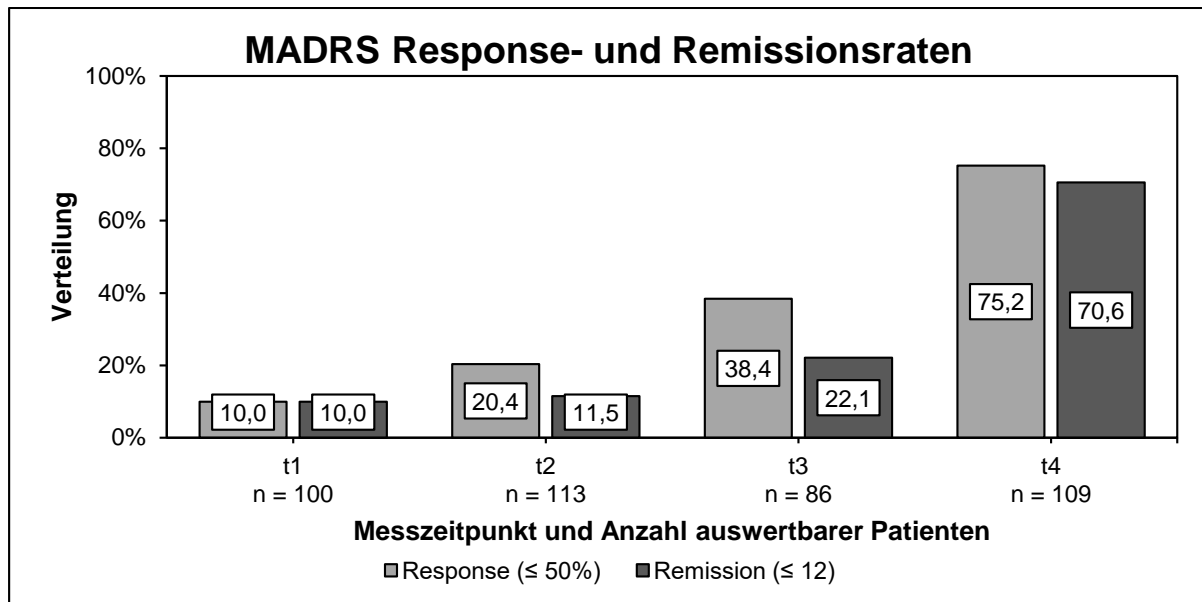


Abbildung 38: MADRS Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Analog zu den Skalen HAMD-17 und HAMD-7 werden auch bei der Skala MADRS bereits nach der ersten Studienwoche bei 10 % der Patienten Response- und Remissionsraten kalkuliert. Die Responderaten erhöhen sich ebenfalls im weiteren Verlauf der initialen Therapiephase deutlich und kontinuierlich, die Remissionsraten erhöhen sich erst ab der dritten Studienwoche. Bei Entlassung der Patienten respondieren über 2/3 der Patienten auf die Behandlung. Im Unterschied zu den vorherigen Skalen HAMD-17 und HAMD-7 weisen zu diesem Zeitpunkt auch über 2/3 der Patienten Remissionswerte auf.

Die Hypothesen 4a und 4b, dass die Skalendaten in den initialen drei Studienwochen und nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Therapie eine therapeutisch relevante Erniedrigung (Response- bzw. Remissionsraten) aufweisen und dementsprechend die Wirksamkeit der Antidepressiva-Behandlung validieren, werden demnach auch für die Skala MADRS angenommen.

#### BDI-II Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Abbildung 39 zeigt den Anteil an respondierrten und remittierten Patienten der Skala BDI-II sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die Errechnung der Responderaten erfolgt dabei stets in Bezug auf den BDI-II-Score bei Patientenaufnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ). Patienten, die bereits bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen (Messzeitpunkt  $t_0 < 13$ ) sowie Patienten mit fehlenden Daten zu diesem Zeitpunkt, sind ausgeschlossen. Dies betrifft hier 12 Patienten.

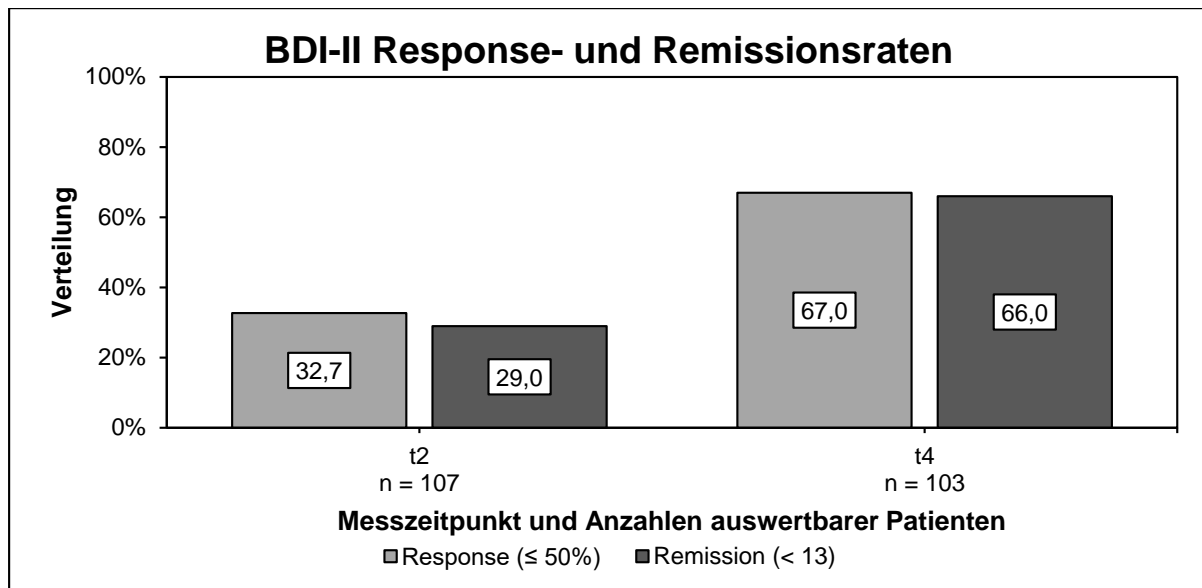


Abbildung 39: BDI-II Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

Die Skala BDI-II wurde in der initialen dreiwöchigen Phase der Therapie nur einmal nach zwei Wochen erhoben. Auch bei dieser werden sowohl Response- als auch Remissionsraten kalkuliert. Die Responderaten entsprechen etwa denen der oben beschriebenen Fremdbeurteilungsskalen, die Remissionsraten sind hingegen deutlich höher. Bei Entlassung der Patienten respondieren über 2/3 der Patienten auf die Behandlung. In Analogie zur Skala MADRS weisen auch hier etwa 2/3 der Patienten Remissionswerte auf.

Die Hypothese 4b, dass die Skalendaten nach abgeschlossener stationärer Antidepressiva-Therapie eine therapeutisch relevante Erniedrigung (Response- bzw. Remissionsraten) aufweisen und dementsprechend die Wirksamkeit der Antidepressiva-Behandlung validieren, wird demnach auch für die Skala BDI-II angenommen.

#### 4.3. Antidepressiva-Wirkstoffgruppenvergleich in der initialen Therapiephase

In diesem Kapitel werden die Skalendaten nach der verabreichten Antidepressiva-Wirkstoffgruppe ausgewertet (siehe Kapitel 4.1.1.).

In Analogie zum Kapitel 4.2. erfolgt auch hier zunächst die Darstellung des globalen Therapie- und des Depressionsverlaufs. In einem weiteren Abschnitt werden die Response- und Remissionsraten der Patienten kalkuliert.

Die Auswertung umfasst dabei nur die ersten drei Wochen der Behandlung. Nach dem Messzeitpunkt  $t_3$  ist die Vergleichbarkeit aufgrund der unterschiedlich langen Aufenthaltsdauer der Patienten sowie der teilweise angewendeten Augmentations- und Kombinationsbehandlungen nicht mehr gegeben.

Daher wird weder bei der graphischen Darstellung noch bei der statistischen Analyse der letzte Messzeitpunkt  $t_4$  (Entlassung) miteinbezogen.

### 4.3.1. Initialer globaler Therapieverlauf nach Wirkstoffgruppe

Die Skalen CGI-S (Therapieverlauf), CGI-I (Zustandsänderung) und Bf-S (Befindlichkeit) bilden den globalen Therapieverlauf der Patienten ab. Nachfolgend sind die Skalendaten der initialen drei Studienwochen unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe für alle auswertbaren Studienpatienten mit 2 Boxplot-Diagrammen graphisch dargestellt.

Das erste Diagramm zeigt die Verteilung der Skalendaten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind hier mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet.

In einer zusätzlichen Tabelle sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Skalenwerten der einzelnen Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie dargestellt ( $B$  = Regressionskoeffizient).

Das zweite Diagramm zeigt die Verteilung der Differenzen zwischen den Skalenwerten der Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie. Auch hier sind Ausreißer mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet. Negative Differenzen entsprechen dabei einer Verringerung der Skalenwerte und umgekehrt.

#### Initiale CGI-S Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

Abbildung 40 zeigt die Verteilung der CGI-S Skalendaten sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe. Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

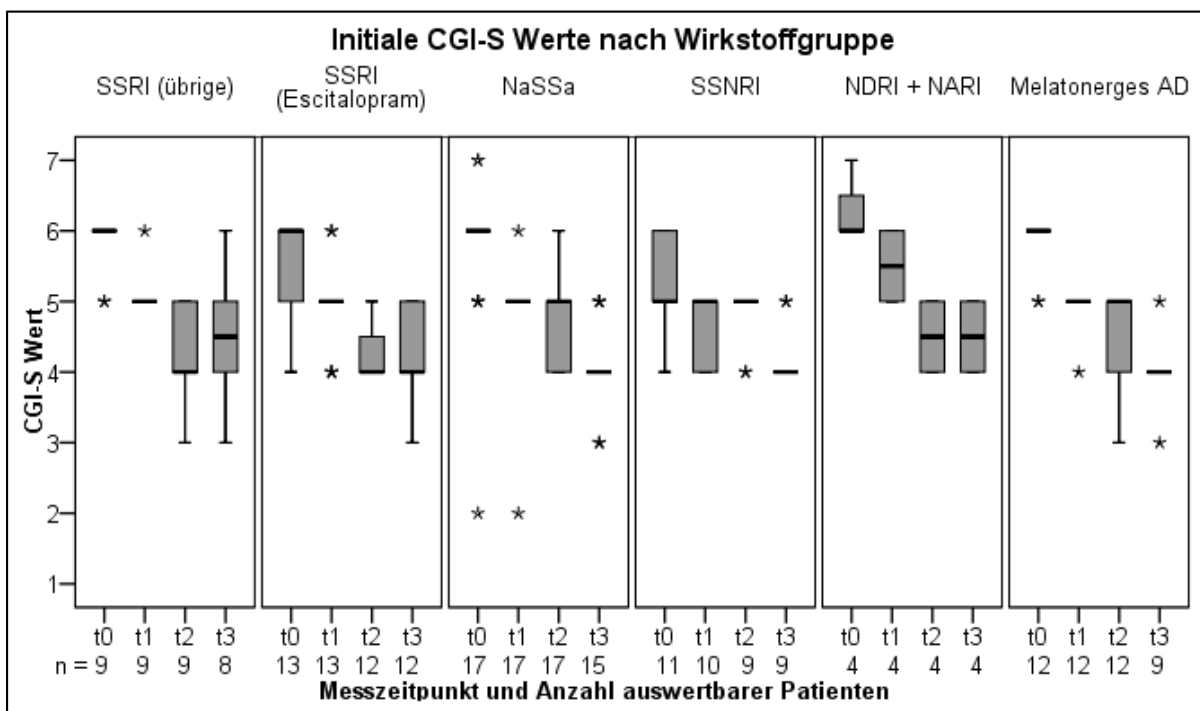


Abbildung 40: Verteilung der CGI-S Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe



Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 33: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den CGI-S Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

CGI-S	Variable: CGI-S $t_1$		Variable: CGI-S $t_2$		Variable: CGI-S $t_3$	
	B	Sig.	B	Sig.	B	Sig.
(Konstante)	1,981	0,000	3,192	0,000	4,070	0,000
CGI-S $t_0$	0,529	0,000	0,229	0,026	0,033	0,780
SSRI (übrige)	0,074	0,573	-0,182	0,297	0,242	0,238
SSRI (Escitalopram)	0,012	0,914	-0,202	0,202	0,000	1,000
NaSSa	-0,117	0,260	0,148	0,286	-0,186	0,251
SSNRI	-0,032	0,809	0,389	0,035	-0,019	0,927
NDRI + NARI	0,213	0,262	-0,124	0,622	0,226	0,423
Melatonerges AD	-0,150	0,203	-0,029	0,855	-0,263	0,183

Die Verteilung der CGI-S Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 41 wiedergegeben.

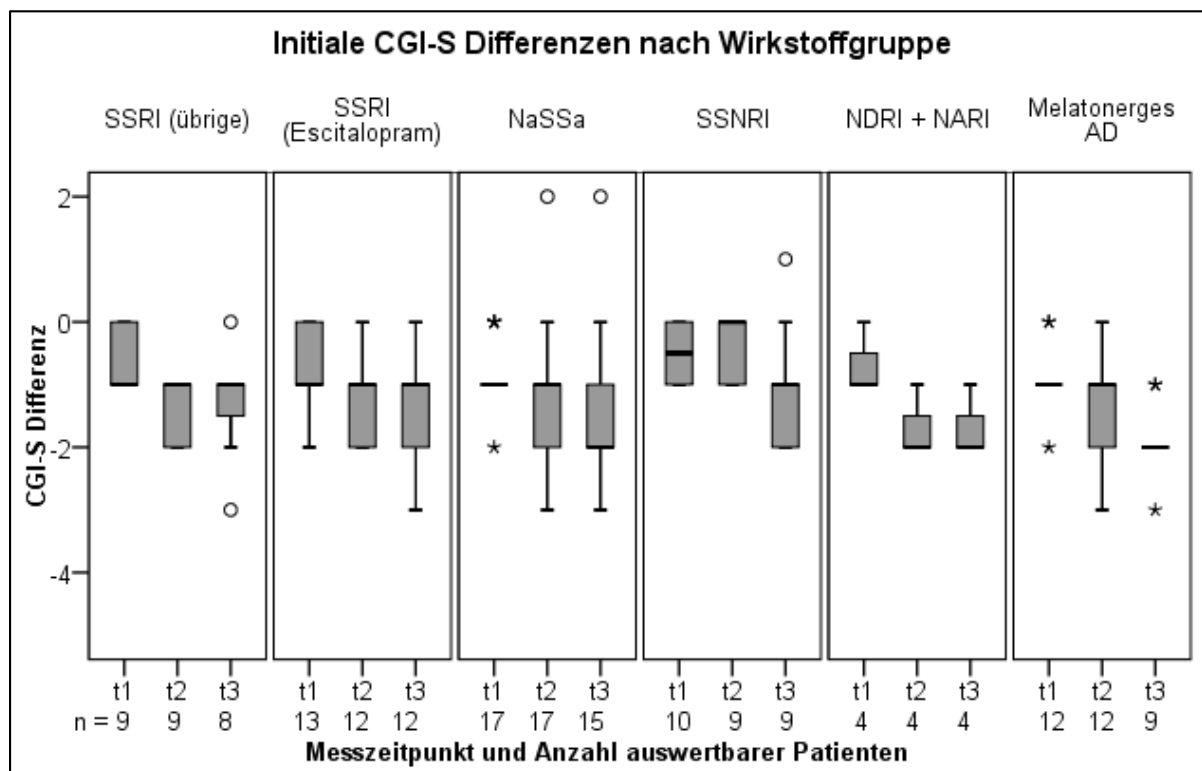


Abbildung 41: Verteilung der CGI-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

In den ersten drei Behandlungswochen weisen Skalendatenverteilung und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert aller 6 Wirkstoffgruppen auf eine Zustandsverbesserung bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese zeigt sich in allen Gruppen bereits nach der ersten Behandlungswoche.

Zum Messzeitpunkt  $t_3$  deuten die Daten der Regressionsanalyse einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der

Gruppen melatonerges Antidepressivum und NaSSa bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (übrige) und NDRI + NARI an. Die Abweichungen einzelner Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert sind aber zu keinem der Messzeitpunkte signifikant.

Die Nullhypothese, dass es zwischen den CGI-S Skalenwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Dementsprechend wird die Hypothese 5a, dass sich der initiale globale Therapieverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, für die Skala CGI-S abgelehnt.

### CGI-I Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

In Analogie zum vorherigen Abschnitt ist in Abbildung 42 die Verteilung der CGI-I Skalenwerte sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe dargestellt. Die Mehrheit der Patienten weist zum Messzeitpunkt  $t_0$  einen Skalenwert von 0 (nicht beurteilbar) auf. Da mit dieser Skala nur Zustandsänderungen erfasst werden können, sind die CGI-I Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) nachfolgend nicht mit eingeschlossen.

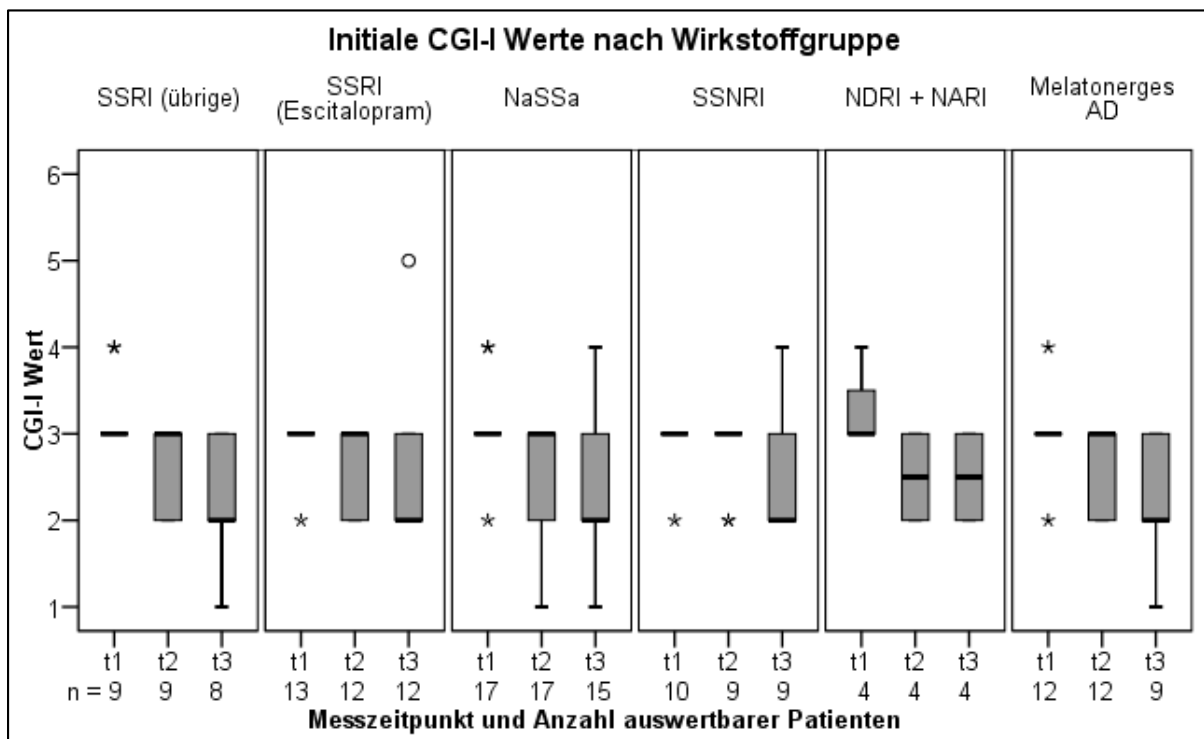


Abbildung 42: Verteilung der CGI-I Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 34 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Messzeitpunkten  $t_2 + t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_1$ .

Tabelle 34: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den CGI-I Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_2 + t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_1$

CGI-I	Variable: CGI-I $t_2$		Variable: CGI-I $t_3$	
	B	Sig.	B	Sig.
(Konstante)	1,410	0,013	2,007	0,039
CGI-I $t_1$	0,405	0,027	0,113	0,712
SSRI (übrige)	-0,049	0,756	-0,125	0,636
SSRI (Escitalopram)	0,041	0,771	0,153	0,493
NaSSa	-0,003	0,983	-0,028	0,890
SSNRI	0,197	0,219	0,110	0,665
NDRI + NARI	-0,227	0,309	0,125	0,722
Melatonerges AD	0,041	0,771	-0,236	0,345

Die Verteilung der CGI-I Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_2 + t_3$  und  $t_1$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 43 wiedergegeben.

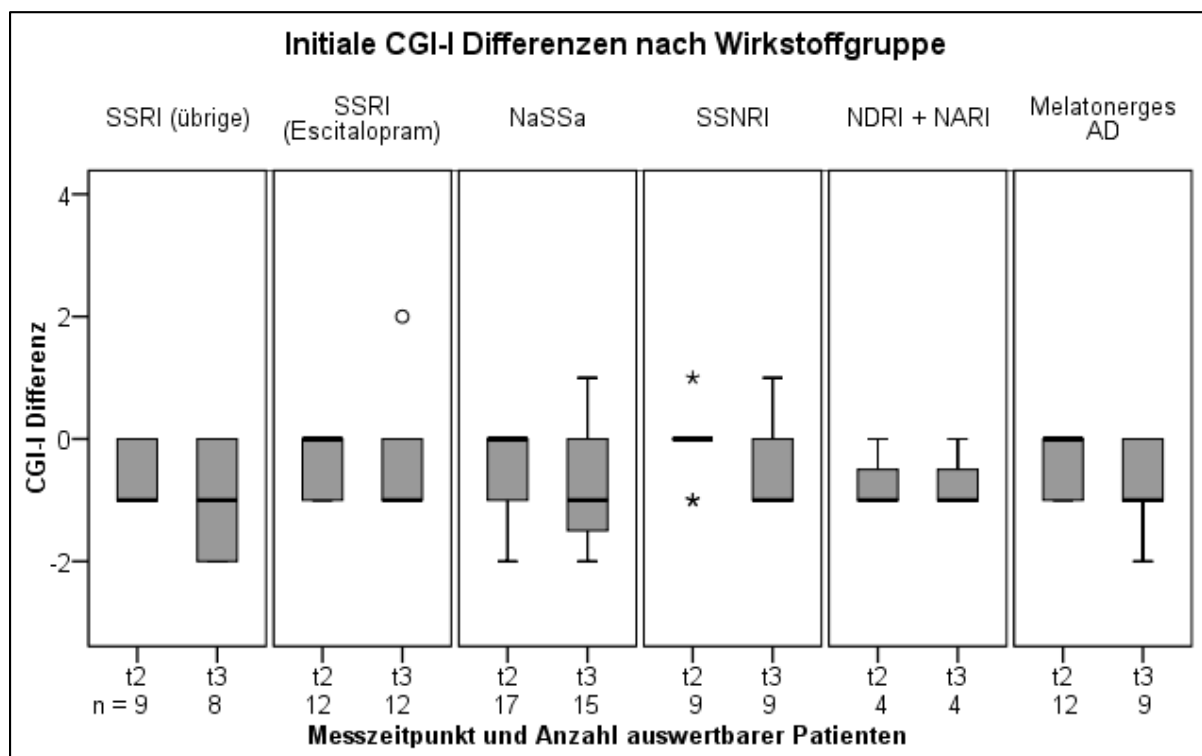


Abbildung 43: Verteilung der CGI-I Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

In den ersten drei Behandlungswochen weisen Skalendatenverteilung und Skalendatenwertdifferenzen zum Baseline-Wert aller 6 Wirkstoffgruppen auf eine Zustandsverbesserung bei der Mehrheit der Patienten hin.

Zum Messzeitpunkt  $t_3$  deuten die Daten der Regressionsanalyse einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen melatonerges Antidepressivum und SSRI (übrige) bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (Escitalopram) und NDRI + NARI an. Allerdings sind auch hier die Abweichungen einzelner Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert zu keinem der Messzeitpunkte signifikant.

Die Nullhypothese, dass es zwischen den CGI-I Skalenwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Dementsprechend wird die Hypothese 5a, dass sich der initiale globale Therapieverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, für die Skala CGI-I abgelehnt.

### Bf-S Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

Abbildung 35 zeigt die Verteilung der Bf-S Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe. Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

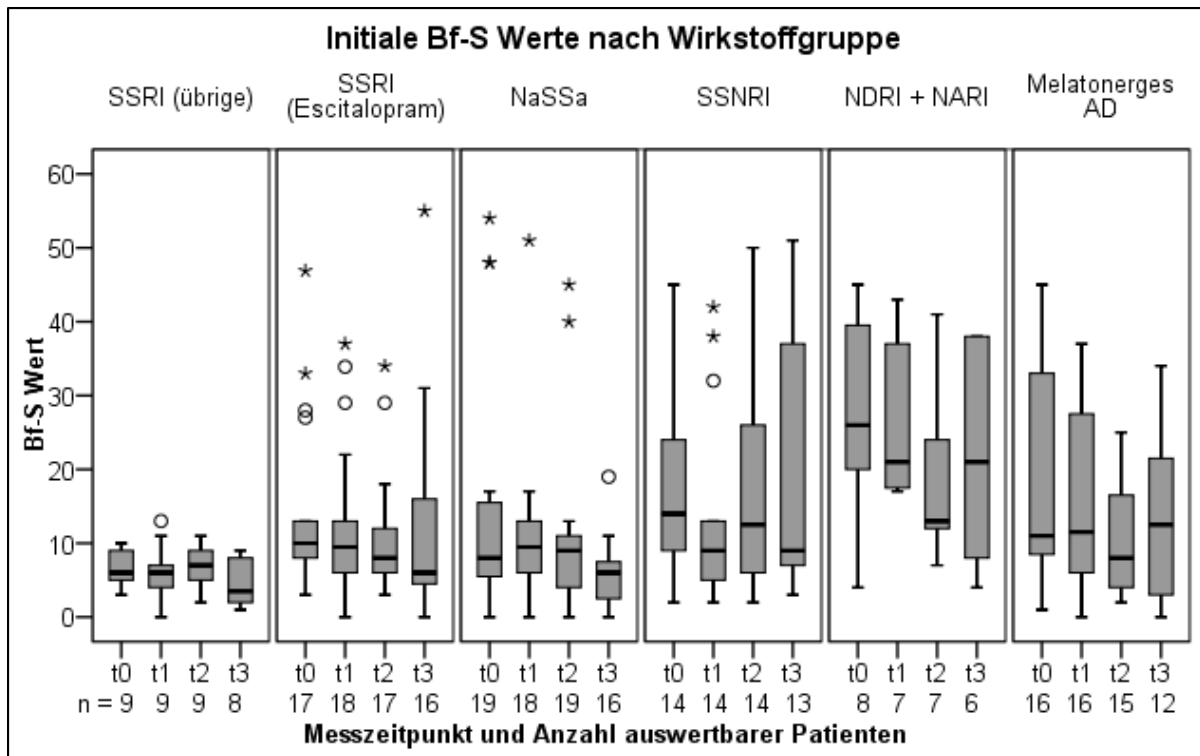


Abbildung 44: Verteilung der Bf-S Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 35: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Bf-S Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

Bf-S	Variable: Bf-S $t_1$		Variable: Bf-S $t_2$		Variable: Bf-S $t_3$	
	B	Sig.	B	Sig.	B	Sig.
(Konstante)	6,394	0,000	4,185	0,003	3,668	0,082
Bf-S $t_0$	0,478	0,000	0,484	0,000	0,570	0,000
SSRI (übrige)	-3,418	0,223	-0,578	0,803	-3,031	0,368
SSRI (Escitalopram)	-1,113	0,595	-0,783	0,660	0,121	0,962
NaSSa	-2,868	0,164	-0,499	0,766	-5,120	0,043
SSNRI	-1,515	0,513	1,620	0,416	4,995	0,083
NDRI + NARI	8,792	0,005	2,725	0,289	5,369	0,153
Melatonerges AD	0,122	0,955	-2,486	0,177	-2,334	0,409

Die Verteilung der Bf-S Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 45 wiedergegeben.

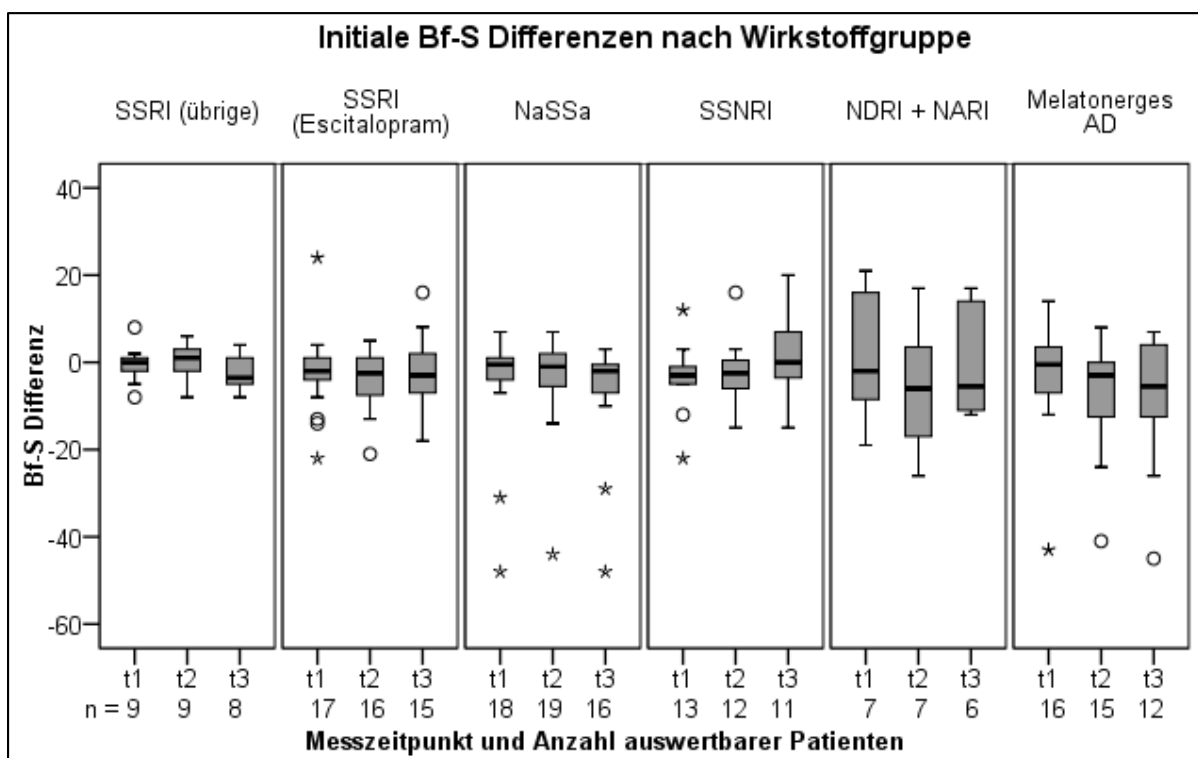


Abbildung 45: Verteilung der Bf-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Wie auch schon bei der Auswertung der Gesamtstichprobe gezeigt (siehe Kapitel 4.2.1.), lässt sich in den ersten drei Behandlungswochen anhand der Skalendatenverteilung und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert in keiner der Wirkstoffgruppen eine eindeutige Verbesserung des Befindens der Patienten nachweisen. Zum Messzeitpunkt  $t_3$  deuten die Daten der Regressionsanalyse einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen NaSSa und SSRI (übrige) bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen NDRI + NARI und SSNRI an. Auffällig ist der p-Wert von 0,005 der Gruppe NDRI + NARI zum Messzeitpunkt  $t_1$ . Die

Gruppe zeigt hier eine stärkere positive Abweichung (schlechtere Wirkung) vom Gesamtskalenmittelwert. Aufgrund des angepassten Signifikanzniveaus ( $\alpha = 0,0005$ ) sind aber auch hier die Abweichungen der Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert zu keinem der Messzeitpunkte signifikant.

Die Nullhypothese, dass es zwischen den Bf-S Skalenwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Demzufolge wird die Hypothese 5a, dass sich der initiale globale Therapieverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, auch für die Skala Bf-S abgelehnt.

#### 4.3.2. Initialer Depressionsverlauf nach Wirkstoffgruppe

Die Skalen HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II bilden den Depressionsverlauf der Patienten ab. Analog zum Kapitel 4.3.1. sind nachfolgend die Skalendaten der initialen drei Studienwochen unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe für alle auswertbaren Studienpatienten mit 2 Boxplot-Diagrammen graphisch dargestellt. Das erste Diagramm zeigt die Verteilung der Skalendaten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind hier mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet.

In einer zusätzlichen Tabelle sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Skalenwerten der einzelnen Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie dargestellt ( $B$  = Regressionskoeffizient).

Das zweite Diagramm zeigt die Verteilung der Differenzen zwischen den Skalenwerten der Messzeitpunkte und den Skalenwerten zu Beginn der Studie. Auch hier sind Ausreißer mit einem Kreis und Extremwerte mit einem Stern gekennzeichnet. Negative Differenzen entsprechen dabei einer Verringerung der Skalenwerte und umgekehrt.

#### HAMD-17 Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

Abbildung 46 zeigt die Verteilung der HAMD-17 Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe. Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

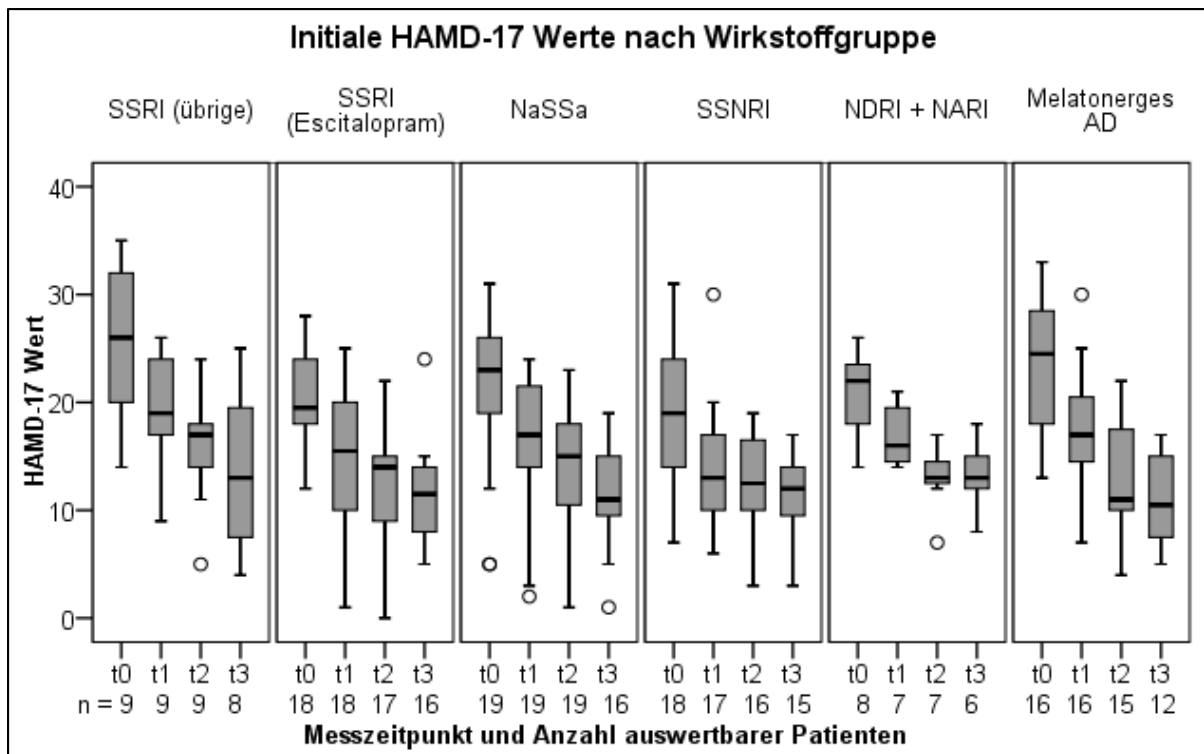


Abbildung 46: Verteilung der HAMD-17 Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 36 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 36: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den HAMD-17 Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

HAMD-17	Variable: HAMD-17 $t_1$		Variable: HAMD-17 $t_2$		Variable: HAMD-17 $t_3$	
	B	Sig.	B	Sig.	B	Sig.
(Konstante)	3,166	0,087	5,656	0,004	6,393	0,002
HAMD-17 $t_0$	0,615	0,000	0,358	0,000	0,256	0,004
SSRI (übrige)	1,107	0,434	0,740	0,611	0,378	0,796
SSRI (Escitalopram)	-0,786	0,458	-0,391	0,725	-0,114	0,916
NaSSa	-0,029	0,978	0,919	0,387	-0,211	0,845
SSNRI	-1,171	0,283	0,105	0,927	0,035	0,975
NDRI + NARI	0,823	0,593	-0,234	0,883	1,179	0,460
Melatonerges AD	0,055	0,960	-1,138	0,330	-1,267	0,293

Die Verteilung der HAMD-17 Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 47 wiedergegeben.

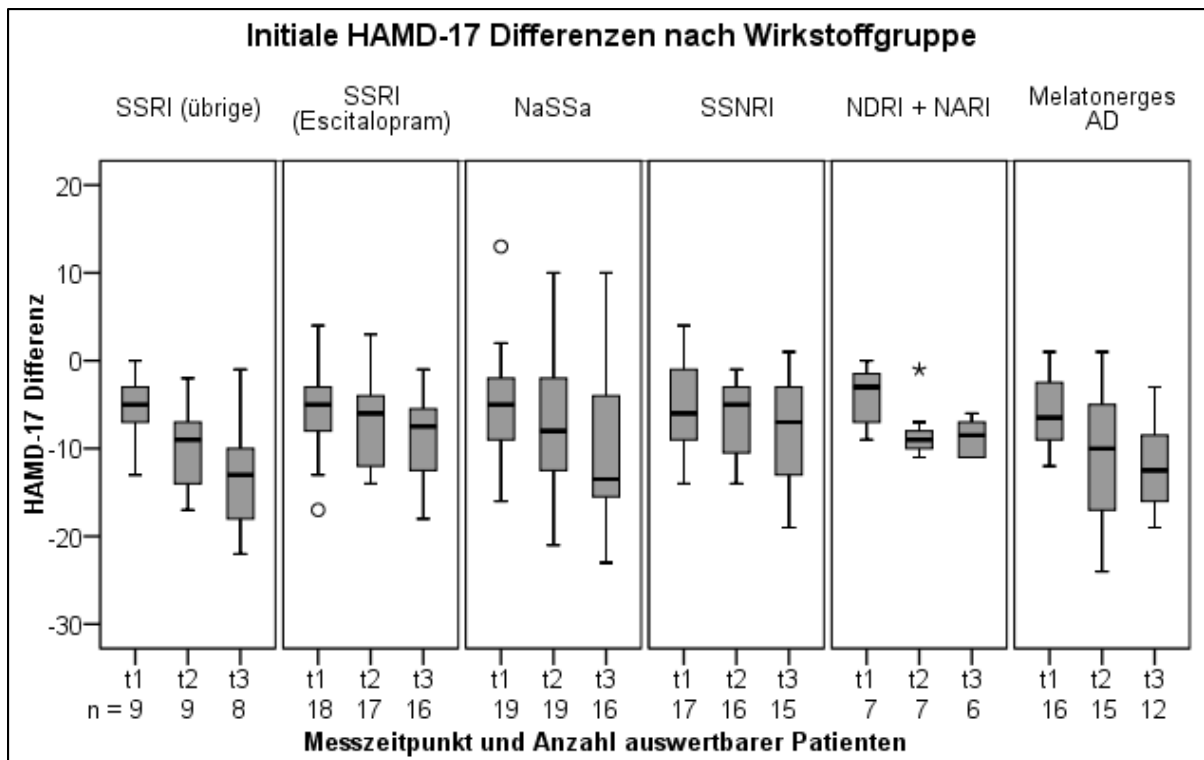


Abbildung 47: Verteilung der HAMD-17 Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

In den ersten drei Behandlungswochen weisen Skalendatenverteilung und Skalenerwertdifferenzen zum Baseline-Wert aller 6 Wirkstoffgruppen auf eine Verringerung der Depressionsschwere bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese zeigt sich in allen Gruppen bereits nach der ersten Behandlungswoche.

Zum Messzeitpunkt  $t_3$  deuten die Daten der Regressionsanalyse einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen melatonerges Antidepressivum und NaSSa bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen NDRI + NARI und SSRI (übrige) an. Allerdings sind die Abweichungen einzelner Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert zu keinem der Messzeitpunkte signifikant.

Die Nullhypothese, dass es zwischen den HAMD-17 Skalenerwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Die Hypothese 5b, dass sich der initiale Depressionsverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, wird demzufolge für die Skala HAMD-17 abgelehnt.

#### HAMD-7 Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

Abbildung 48 zeigt die Verteilung der HAMD-7 Skalenerwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe. Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.



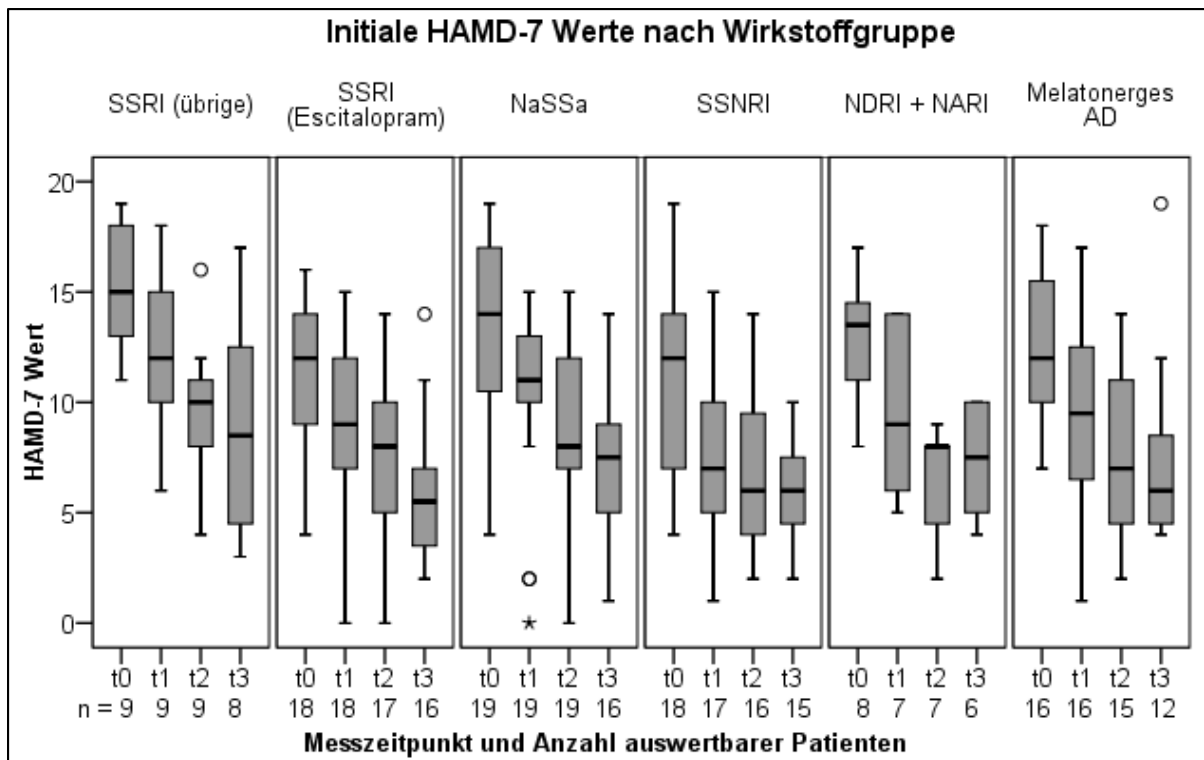


Abbildung 48: Verteilung der HAM-D-7 Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 37: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den HAM-D-7 Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

HAM-D-7	Variable: HAM-D-7 $t_1$		Variable: HAM-D-7 $t_2$		Variable: HAM-D-7 $t_3$	
	B	Sig.	B	Sig.	B	Sig.
(Konstante)	0,077	0,946	1,875	0,142	3,725	0,012
HAM-D-7 $t_0$	0,760	0,000	0,450	0,000	0,263	0,016
SSRI (übrige)	0,796	0,393	0,714	0,483	1,037	0,351
SSRI (Escitalopram)	-0,057	0,935	0,050	0,949	-1,005	0,225
NaSSa	0,477	0,480	0,973	0,189	0,182	0,823
SSNRI	-1,281	0,074	-0,248	0,755	-0,863	0,310
NDRI + NARI	-0,028	0,978	-1,315	0,234	0,142	0,906
Melatonerges AD	0,093	0,897	-0,173	0,830	0,507	0,578

Die Verteilung der HAM-D-7 Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 49 wiedergegeben.

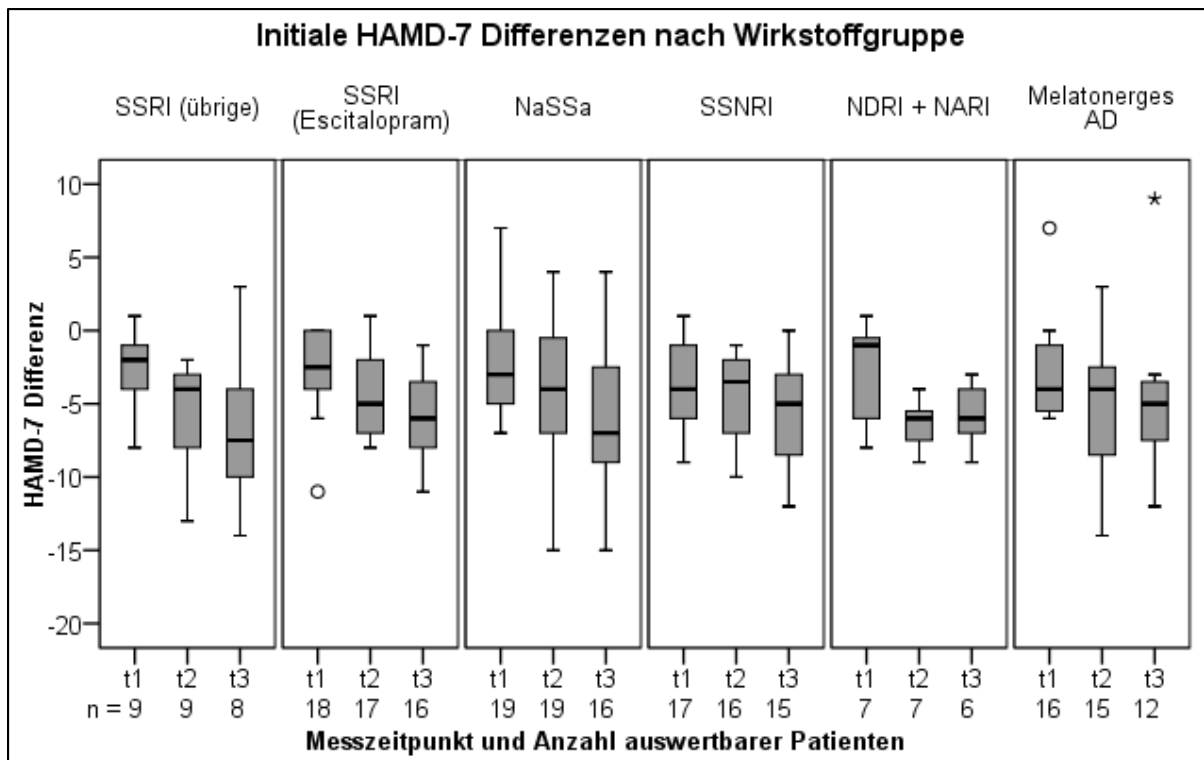


Abbildung 49: Verteilung der HAMD-7 Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

In den ersten drei Behandlungswochen weisen auch hier Skalendatenverteilung und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert aller 6 Wirkstoffgruppen auf eine Verringerung der Depressionsschwere bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese zeigt sich wieder in allen Gruppen bereits nach der ersten Behandlungswoche.

Zum Messzeitpunkt  $t_3$  deuten die Daten der Regressionsanalyse einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (Escitalopram) und SSNRI bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (übrige) und melatonerges Antidepressivum an. Die Abweichungen einzelner Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert sind aber zu keinem der Messzeitpunkte signifikant.

Die Nullhypothese, dass es zwischen den HAMD-7 Skalenwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Demzufolge wird die Hypothese 5b, dass sich der initiale Depressionsverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, auch für die Skala HAMD-7 abgelehnt.

#### MADRS Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

Abbildung 50 zeigt die Verteilung der MADRS Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe. Skalendaten zum Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen.

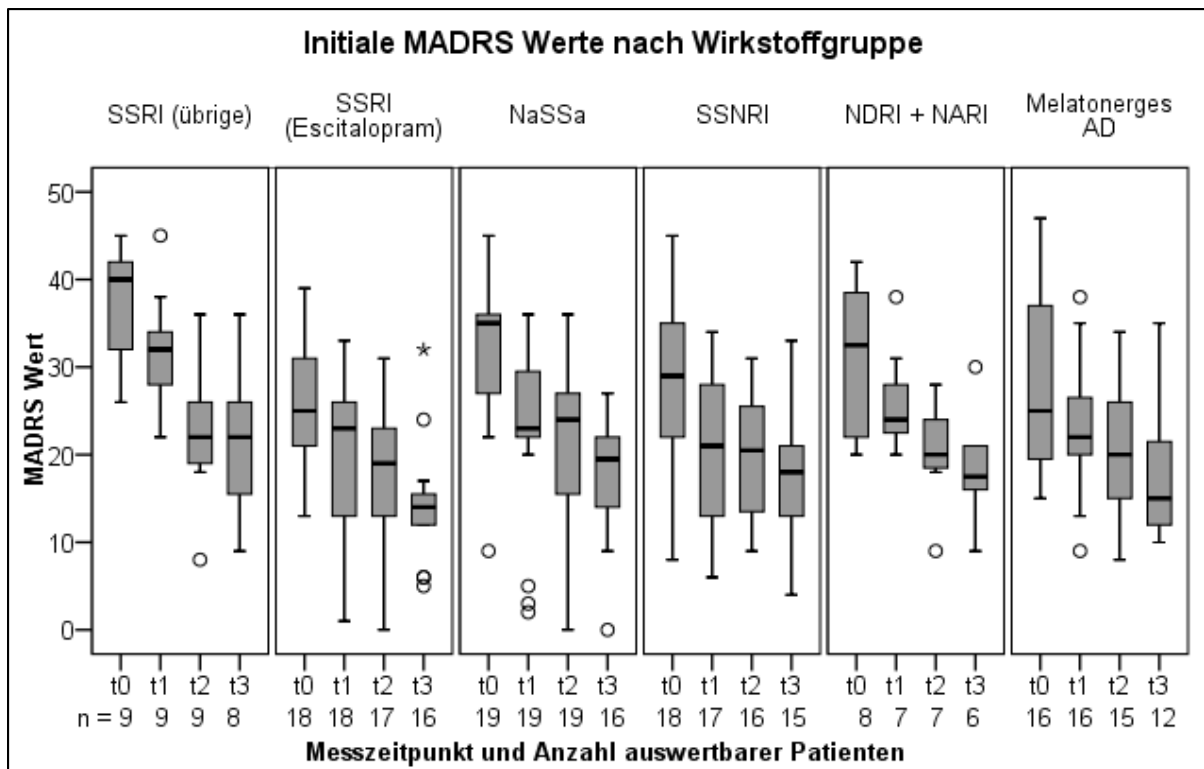


Abbildung 50: Verteilung der MADRS Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 38: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den MADRS Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_1$ - $t_3$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme)

MADRS	Variable: MADRS $t_1$		Variable: MADRS $t_2$		Variable: MADRS $t_3$	
	B	Sig.	B	Sig.	B	Sig.
(Konstante)	2,311	0,332	4,479	0,114	5,148	0,074
MADRS $t_0$	0,721	0,000	0,519	0,000	0,405	0,000
SSRI (übrige)	3,153	0,088	-0,161	0,940	0,971	0,640
SSRI (Escitalopram)	-0,802	0,563	-0,666	0,686	-1,523	0,333
NaSSa	-2,550	0,058	-0,113	0,941	-1,093	0,473
SSNRI	-1,748	0,210	0,530	0,747	0,730	0,640
NDRI + NARI	1,491	0,450	-0,270	0,906	0,197	0,930
Melatonerges AD	0,455	0,747	0,679	0,685	0,719	0,673

Die Verteilung der MADRS Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$ - $t_3$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 51 wiedergegeben.

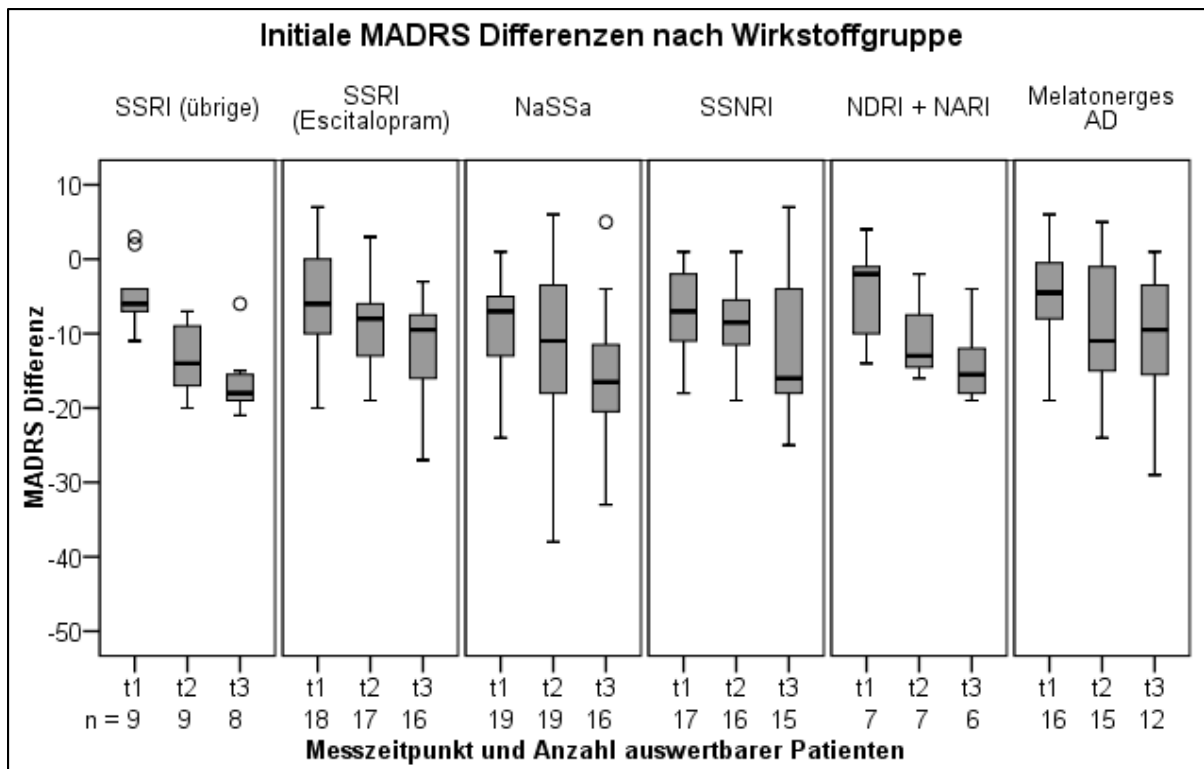


Abbildung 51: Verteilung der MADRS Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

In den ersten drei Behandlungswochen weisen auch hier Skalendatenverteilung und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert aller 6 Wirkstoffgruppen auf eine Verringerung der Depressionsschwere bei der Mehrheit der Patienten hin. Diese zeigt sich wieder in allen Gruppen bereits nach der ersten Behandlungswoche.

Zum Messzeitpunkt t<sub>3</sub> deuten die Daten der Regressionsanalyse einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (Escitalopram) und NaSSa bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (übrige) und SSNRI an. Die Abweichungen einzelner Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert sind aber wieder zu keinem der Messzeitpunkte signifikant.

Die Nullhypothese, dass es zwischen den MADRS Skalenwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Die Hypothese 5b, dass sich der initiale Depressionsverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, wird auch für die Skala MADRS abgelehnt.

### BDI-II Skalendaten nach Wirkstoffgruppe

Abbildung 52 zeigt die Verteilung der BDI-II Skalenwerte sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe. Skalendaten zum Messzeitpunkt t<sub>0</sub> (Aufnahme) sind hier als Baseline mit eingeschlossen. Im Gegensatz zu den übrigen Skalen wurde die Skala

BDI-II nur zu 3 Messzeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_2$  und  $t_4$ ) erhoben, wovon hier nur die ersten beiden ausgewertet werden können.

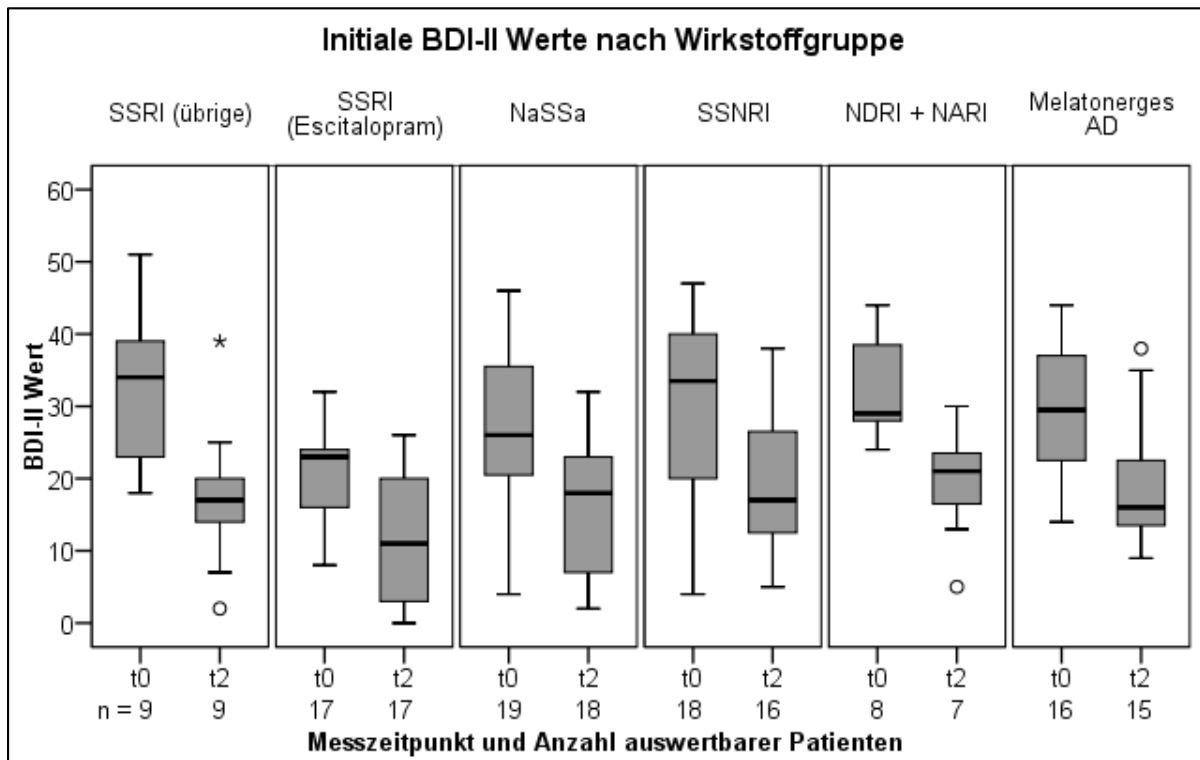


Abbildung 52: Verteilung der BDI-II Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen dem Messzeitpunkt  $t_2$  und dem Messzeitpunkt  $t_0$  (Aufnahme).

Tabelle 39: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den BDI-II Skalenwerten der Messzeitpunkte  $t_2$  und  $t_0$  (Aufnahme)

BDI-II	Variable: BDI-II $t_2$	
	B	Sig.
(Konstante)	-0,991	0,663
BDI-II $t_0$	0,632	0,000
SSRI (übrige)	-2,164	0,290
SSRI (Escitalopram)	-0,492	0,771
NaSSa	-1,046	0,496
SSNRI	1,884	0,242
NDRI + NARI	0,460	0,838
Melatonerges AD	1,358	0,409

Die Verteilung der BDI-II Skalenwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten  $t_2$  und  $t_0$  sowie die dazugehörige Anzahl auswertbarer Patienten ist unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe in Abbildung 53 wiedergegeben.

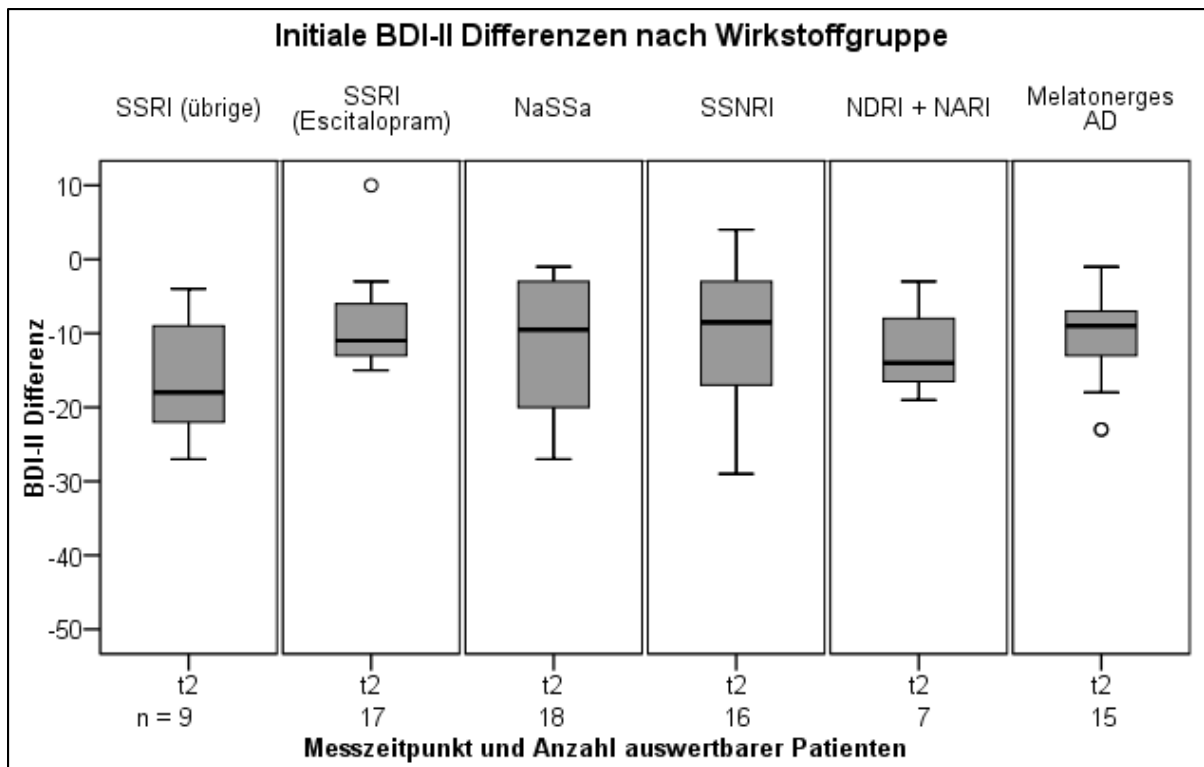


Abbildung 53: Verteilung der BDI-II Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Nach den ersten zwei Behandlungswochen weisen Skalendatenverteilung und Skalenwertdifferenzen zum Baseline-Wert aller 6 Wirkstoffgruppen auf eine Verringerung der Depressionsschwere bei der Mehrheit der Patienten hin.

Die Daten der Regressionsanalyse deuten zu diesem Messzeitpunkt einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil (negative Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen SSRI (übrige) und NaSSa bzw. Wirksamkeitsnachteil (positive Abweichungen vom Gesamtskalenmittelwert) der Gruppen melatonerges Antidepressivum und NDRI + NARI an. Die Abweichungen einzelner Gruppen vom Gesamtskalenmittelwert sind auch wieder zu keinem der Messzeitpunkte signifikant. Die Nullhypothese, dass es zwischen den BDI-II Skalenwerten der einzelnen Wirkstoffgruppen keine deutliche Abweichung vom Gesamtmittelwert gibt, wird daher angenommen.

Demnach wird die Hypothese 5b, dass sich der initiale Depressionsverlauf zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen signifikant unterscheidet, auch für die Skala BDI-II abgelehnt.

#### 4.3.3. Initiale Response- und Remissionsraten nach Wirkstoffgruppe

Nachfolgend sind die Response- und Remissionsraten der initialen drei Studienwochen, der den Depressionsverlauf abbildenden Skalen HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II, nach den in Kapitel 3.3. definierten Grenzwerten graphisch dargestellt.

Bei der Skala MADRS wird, entsprechend der Ergebnisse des Kapitels 4.2.4., der Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  verwendet.

## Initiale Responderaten nach Wirkstoffgruppe

Die Abbildungen 54-57 zeigen unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe den Anteil an respondienden Patienten der jeweiligen Skala sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die Errechnung der Responderaten erfolgt dabei stets in Bezug auf den Skalen-Score bei Patientenaufnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ). Patienten, die schon bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen sowie Patienten mit fehlenden Daten zu diesem Zeitpunkt, sind ausgeschlossen. Dies trifft bei der Skala HAMD-17 auf 3, bei der Skala HAMD-7 auf keinen, bei der Skala MADRS auf 3 und bei der Skala BDI-II auf 8 Patienten zu.

Die Responderaten unterscheiden sich teilweise sehr deutlich zwischen den eingesetzten Fremdbeurteilungsskalen. Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 40 die durchschnittlichen Responderaten für jede Wirkstoffgruppe mit den entsprechenden Responsebereichen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt.

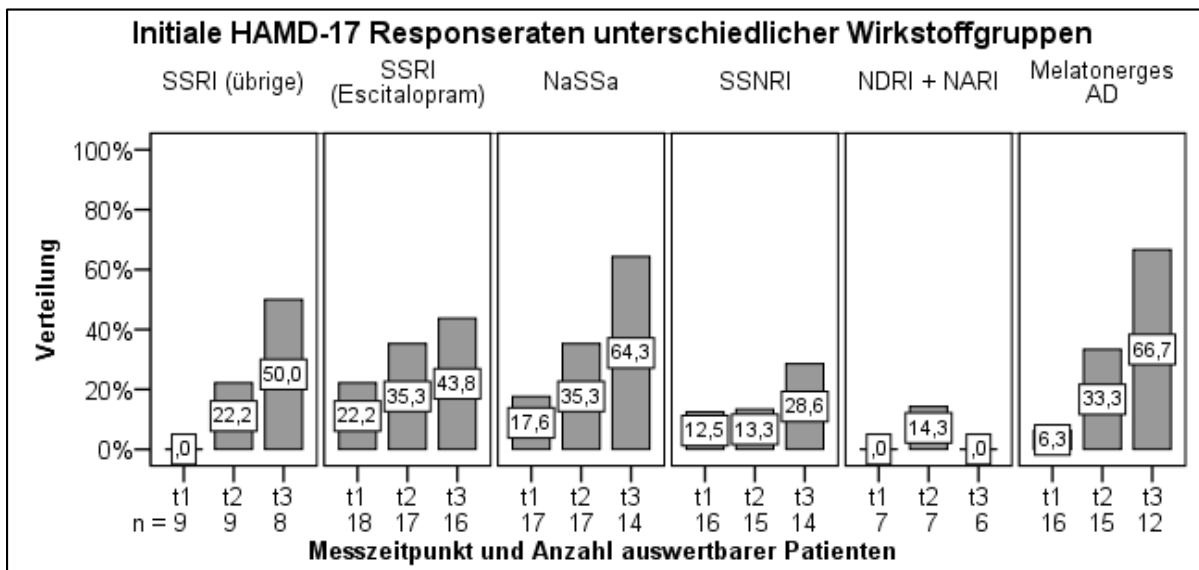


Abbildung 54: HAMD-17 Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

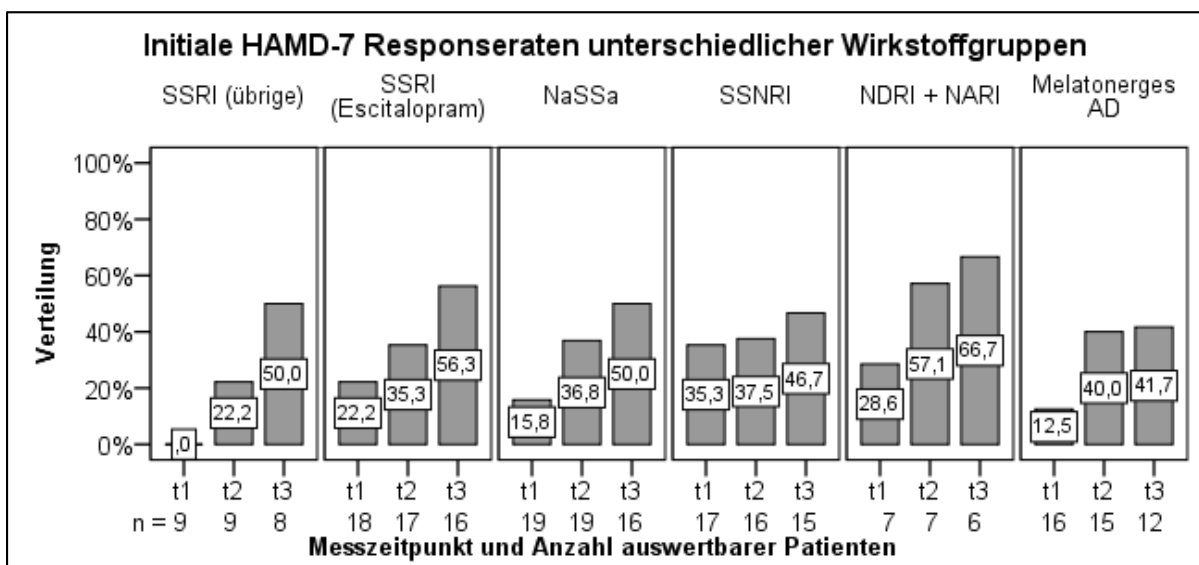


Abbildung 55: HAMD-7 Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

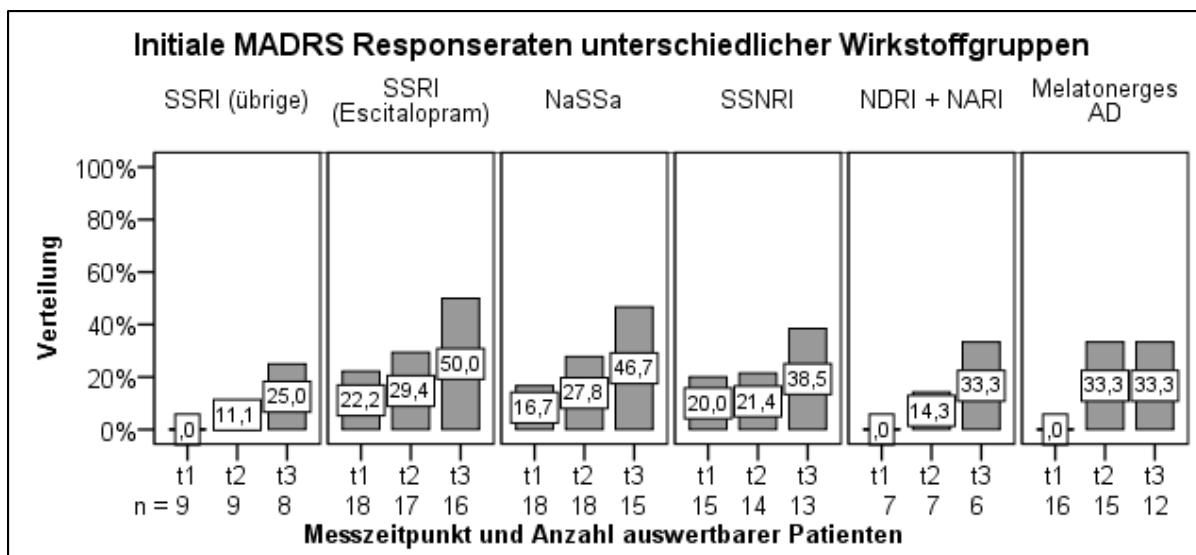


Abbildung 56: MADRS Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 40: Durchschnittliche Responderaten der Fremdbeurteilungsskalen

Wirkstoffgruppe	Durchschnittliche Responderaten der drei Fremdbeurteilungsskalen (HAMD-17, HAMD-7 und MADRS)		
	Messzeitpunkte		
	t <sub>1</sub> (Bereich)	t <sub>2</sub> (Bereich)	t <sub>3</sub> (Bereich)
SSRI (übrige)	0 % (0 %)	18,5 % (11,1-22,2 %)	41,7 % (25-50 %)
SSRI (Escitalopram)	22,2 % (22,2 %)	33,3 % (29,4-35,3 %)	50 % (43,8-56,3 %)
NaSSa	16,7 % (15,8-17,6 %)	33,3 % (27,8-36,8 %)	53,7 % (46,7-64,3 %)
SSNRI	22,6 % (12,5-35,3 %)	24,1 % (13,3-37,5 %)	37,9 % (28,6-46,7 %)
NDRI + NARI	9,5 % (0-28,6 %)	28,6 % (14,3-57,1 %)	33,3 % (0-66,7 %)
Melatonerges AD	6,3 % (0-12,5 %)	35,5 % (33,3-40 %)	47,2 % (33,3-66,7 %)

Nach der ersten Behandlungswoche weisen die Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram), NaSSa und SSNRI die durchschnittlich höchsten Responderaten auf. Die Responderaten der Wirkstoffgruppen SSRI (übrige), NDRI + NARI und melatonerges Antidepressivum sind hingegen deutlich niedriger. In der Wirkstoffgruppe SSRI (übrige) liegen diese sogar durchgängig bei 0 %.

Im weiteren Verlauf erhöhen sich die durchschnittlichen Responderaten in allen Gruppen kontinuierlich. Insbesondere in den Gruppen SSRI (übrige) und melatonerges Antidepressivum steigen die Responderaten deutlich an. In der Wirkstoffgruppe SSNRI ist der Anstieg hingegen weniger deutlich.

Nach drei Wochen unterscheiden sich die Responderaten der einzelnen Skalen in den Wirkstoffgruppen SSRI (übrige), melatonerges Antidepressivum und vor allem NDRI + NARI deutlich voneinander. In den übrigen drei Gruppen ist der Schwankungsbereich der Ergebnisse geringer. Die durchschnittlich höchsten Responderaten weisen zu diesem Messzeitpunkt die Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram) und NaSSa auf, die niedrigsten die Wirkstoffgruppen SSNRI und NDRI + NARI.



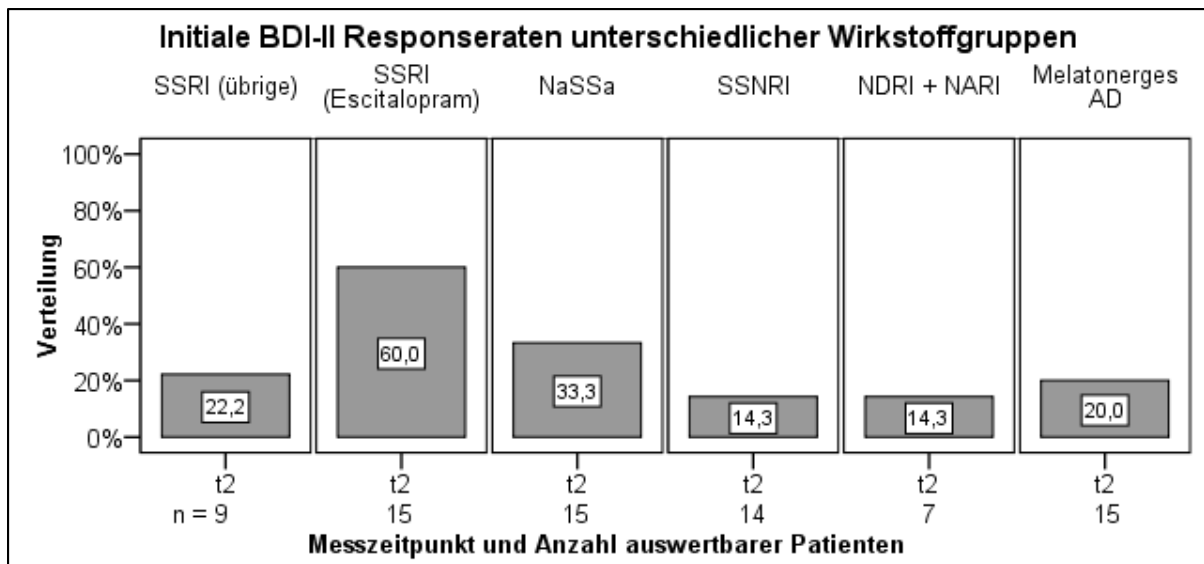


Abbildung 57: BDI-II Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Die Responderaten der Selbstbeurteilungsskala BDI-II zum Messzeitpunkt  $t_2$  liegen bei 4 der 6 Wirkstoffgruppen im Bereich der Fremdbeurteilungsskalenergebnisse. In der Wirkstoffgruppe SSRI (Escitalopram) ist die Responderate auffällig höher, in der Wirkstoffgruppe melatonerges Antidepressivum hingegen etwas niedriger.

Zusammenfassend respondieren in den ersten drei Behandlungswochen anteilig mehr Patienten in den Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram) und NaSSa.

Auch setzt die Wirkung in diesen Gruppen sehr früh ein. Die Gruppe SSNRI zeigt ebenfalls einen schnell einsetzenden Effekt. Im weiteren Verlauf erhöhen sich die Responderaten hier aber weniger deutlich. In den Gruppen SSRI (übrige), NADRI + NARI und melatonerges Antidepressivum tritt die Wirkung erst verzögert ein.

Nach drei Wochen respondieren in den Wirkstoffgruppen NADRI + NARI und SSNRI anteilig die wenigsten Patienten.

Die Hypothese 6, dass sich in den initialen drei Studienwochen Wirksamkeitsunterschiede zwischen den eingesetzten Antidepressiva-Wirkstoffgruppen nachweisen lassen, wird anhand der unterschiedlichen Responderaten angenommen.

#### Initiale Remissionsraten nach Wirkstoffgruppe

Die Abbildungen 58-60 zeigen unterteilt nach verabreichter Wirkstoffgruppe den Anteil an remittierten Patienten der jeweiligen Skala sowie die Anzahl auswertbarer Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die Errechnung der Responderaten erfolgt dabei stets in Bezug auf den Skalen-Score bei Patientenaufnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ). Patienten, die schon bei Studienbeginn Remissionswerte aufweisen sowie Patienten mit fehlenden Daten zu diesem Zeitpunkt, sind ausgeschlossen. Dies trifft bei der Skala HAMD-17 auf 3, bei der Skala HAMD-7 auf keinen, bei der Skala MADRS auf 3 und bei der Skala BDI-II auf 8 Patienten zu.

Auch die Remissionsraten unterscheiden sich teilweise sehr deutlich zwischen den eingesetzten Fremdbeurteilungsskalen. Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 41

die durchschnittlichen Remissionsraten für jede Wirkstoffgruppe mit den entsprechenden Remissionsbereichen zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt.

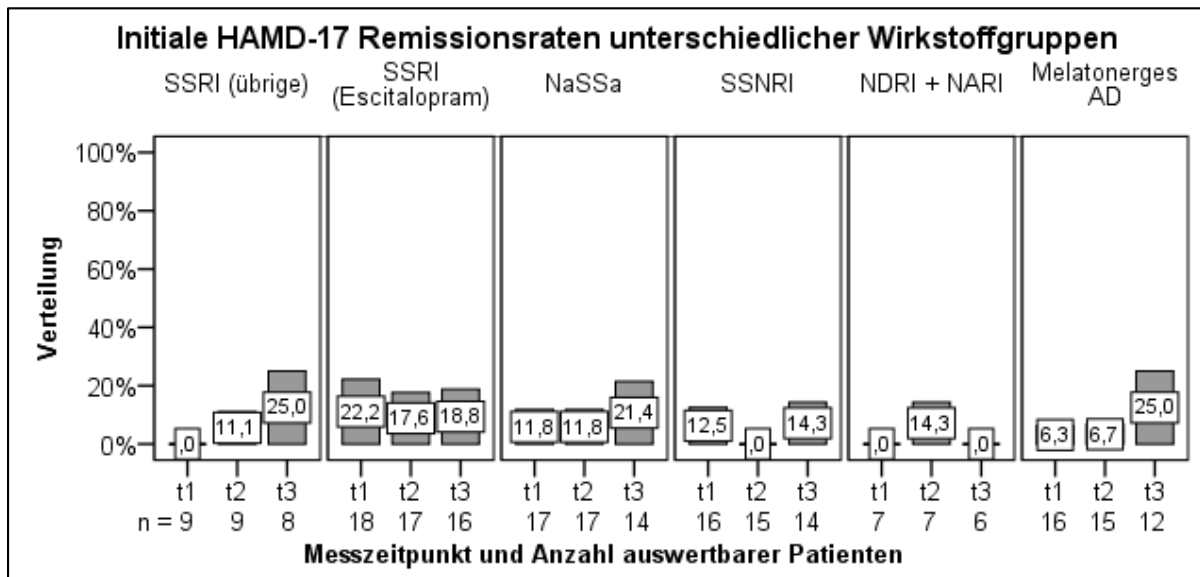


Abbildung 58: HAMD-17 Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

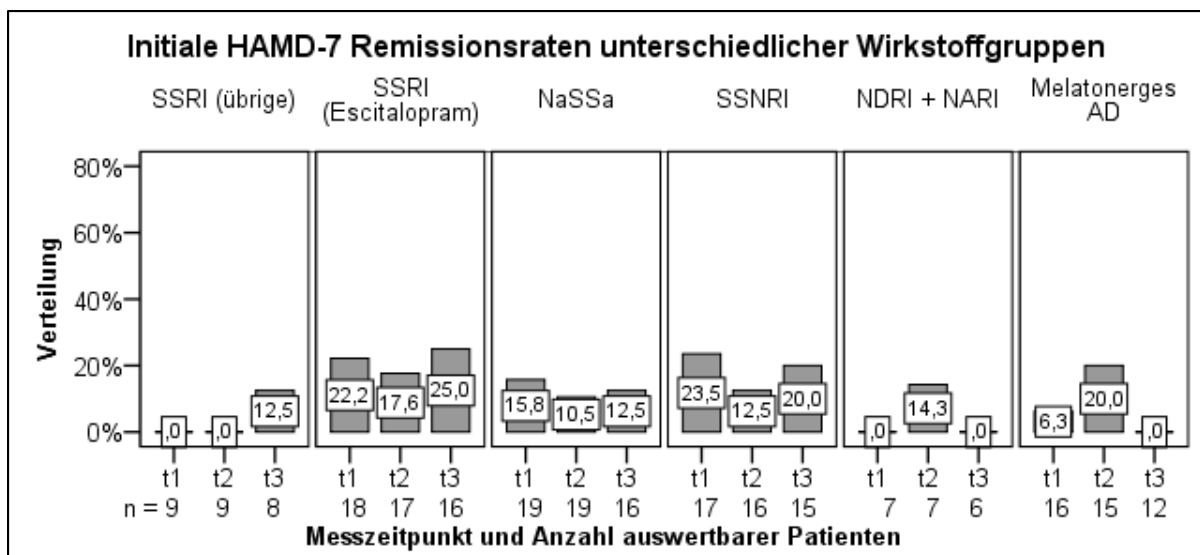


Abbildung 59: HAMD-7 Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

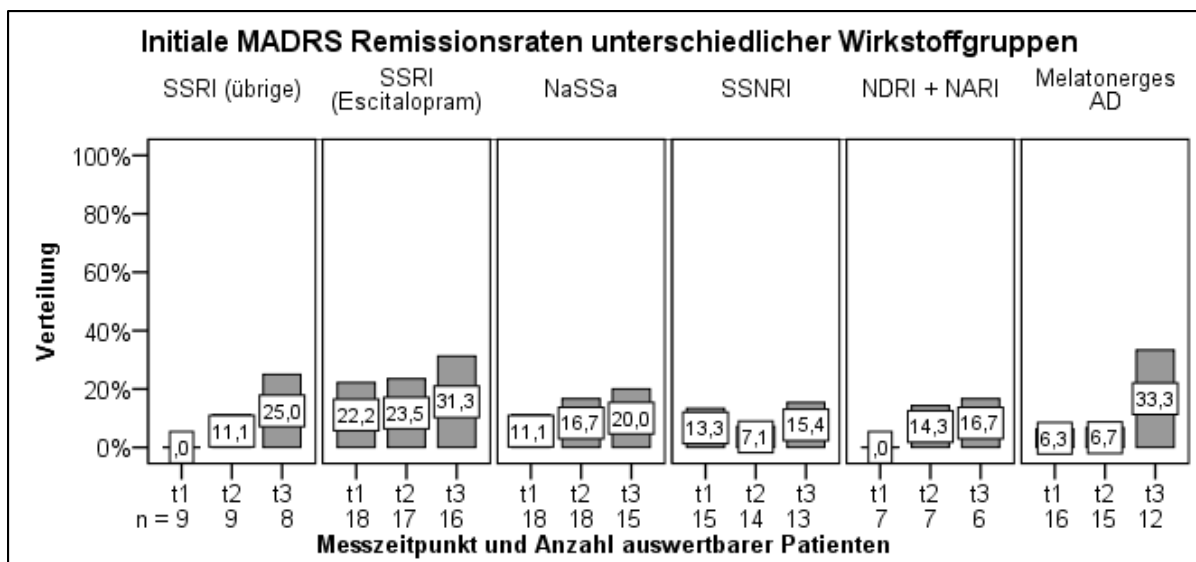


Abbildung 60: MADRS Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Tabelle 41: Durchschnittliche Remissionsraten der Fremdbeurteilungsskalen

Wirkstoffgruppe	Durchschnittliche Remissionsraten der drei Fremdbeurteilungsskalen (HAMD-17, HAMD-7 und MADRS)		
	Messzeitpunkte		
	t <sub>1</sub> (Bereich)	t <sub>2</sub> (Bereich)	t <sub>3</sub> (Bereich)
SSRI (übrige)	0 % (0 %)	7,4 % (0-11,1 %)	20,8 % (12,5-25 %)
SSRI (Escitalopram)	22,2 % (22,2 %)	19,6 % (17,6-23,5 %)	25 % (18,8-31,3 %)
NaSSa	12,9 % (11,1-15,8 %)	13 % (10,5-16,7 %)	18 % (12,5-21,4 %)
SSNRI	16,4 % (12,5-23,5 %)	6,5 % (0-12,5 %)	16,6 % (14,3-20 %)
NDRI + NARI	0 % (0 %)	14,3 % (14,3 %)	5,6 % (0-16,7 %)
Melatonerges AD	6,3 % (6,3 %)	11,1 % (6,7-20 %)	19,4 % (0-33,3 %)

Nach der ersten Behandlungswoche weisen die Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram), NaSSa und SSNRI die durchschnittlich höchsten Remissionsraten auf. Die Remissionsraten der Wirkstoffgruppen SSRI (übrige), NDRI + NARI und melatonerges Antidepressivum sind hingegen deutlich niedriger. In den Wirkstoffgruppen SSRI (übrige) und NDRI + NARI liegen diese sogar durchgängig bei 0 %.

Im weiteren Verlauf erhöhen sich die durchschnittlichen Remissionsraten der Gruppen SSRI (übrige), NaSSa und melatonerges Antidepressivum kontinuierlich. Insbesondere in den Gruppen SSNRI und NDRI + NARI schwanken die Ergebnisse sehr stark.

Nach drei Wochen unterscheiden sich die Remissionsraten der einzelnen Skalen in den Wirkstoffgruppen NDRI + NARI und vor allem melatonerges Antidepressivum deutlich voneinander. In den übrigen Gruppen ist der Schwankungsbereich der Ergebnisse geringer. Die durchschnittlich höchsten Remissionsraten weisen zu diesem Messzeitpunkt die Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram) und SSRI (übrige) auf, die niedrigsten die Wirkstoffgruppen SSNRI und NDRI + NARI.

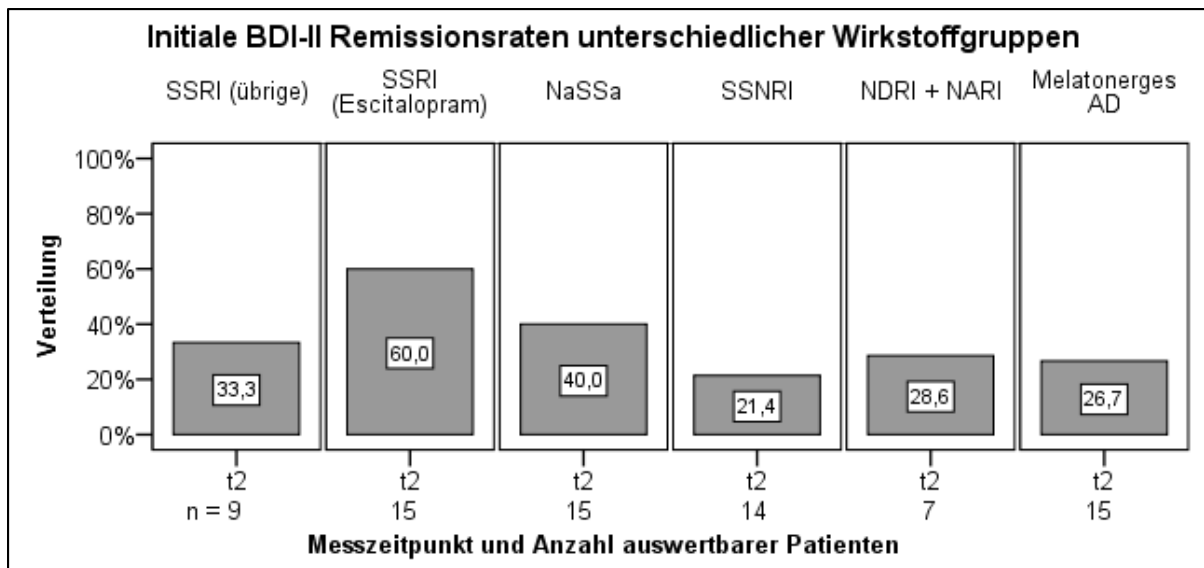


Abbildung 61: BDI-II Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe

Die Remissionsraten der Selbstbeurteilungsskala BDI-II zum Messzeitpunkt  $t_2$  sind in allen 6 Wirkstoffgruppen höher als die der Fremdbeurteilungsskalen.

Insbesondere in den Gruppen SSRI (übrige), SSRI (Escitalopram) und NaSSa sind die Remissionsraten deutlich erhöht.

Zusammenfassend remittieren in den ersten drei Behandlungswochen anteilig mehr Patienten in den Wirkstoffgruppen SSRI (übrige) und SSRI (Escitalopram).

Den schnellsten Wirkeintritt zeigen, in Analogie zu den Responsewerten, die Gruppen SSRI (Escitalopram), NaSSa und SSNRI. Im weiteren Verlauf nehmen die Remissionsraten der Gruppe SSNRI kaum noch zu. Ebenfalls in Analogie zu den Responsewerten zeigt sich in den Gruppen SSRI (übrige), NADRI + NARI und melatonerges Anitdepressivum die Wirkung erst verzögert.

Nach drei Wochen remittieren in den Wirkstoffgruppen SSNRI und vor allem NADRI + NARI anteilig wieder die wenigsten Patienten.

Die Hypothese 6, dass sich in den initialen drei Studienwochen Wirksamkeitsunterschiede zwischen den eingesetzten Antidepressiva-Wirkstoffgruppen nachweisen lassen, wird daher auch anhand der Remissionsraten angenommen.

## 5. Diskussion

### Einleitung

In der vorliegenden Studie wurde an einem repräsentativen stationären Patientensample einer Versorgungsklinik der Therapieverlauf von Patienten mit der Einweisungsdiagnose einer Depression während ihres Klinikaufenthaltes untersucht. Die pharmakologische Therapie der Depressionen erfolgte in den ersten drei Studienwochen im Sinne einer Monotherapie mit verschiedenen Antidepressiva unterschiedlicher Wirkmechanismen. Bei ausbleibender Symptomverbesserung wurde die Therapiestrategie in diesem Zeitraum ausschließlich durch Dosisveränderungen und Medikamentenwechsel angepasst. Nach der dritten Studienwoche kamen bei einigen Patienten auch Augmentations- und Kombinationsbehandlungen zum Einsatz. Zur Evaluierung der Depression wurden sieben unterschiedliche Beurteilungsskalen, teilweise mit unterschiedlichen Cut-Off-Werten, eingesetzt.

Nach abgeschlossener stationärer Therapie zeigt sich anhand der erhobenen Skalen Daten sowohl eine Verbesserung des Zustandes als auch eine Verringerung der depressiven Symptomatik bei der Mehrzahl der Patienten. Mittels der erhobenen Fremdbeurteilungsskalen lassen sich diese Veränderungen sogar schon nach der ersten Behandlungswoche nachweisen. Die Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskalen sind in den ersten 3 Wochen weniger einheitlich und teilweise widersprüchlich. Die zur Überprüfung des Depressionsverlaufs eingesetzten Fremdbeurteilungsskalen weisen eine hohe Korrelation untereinander auf. Zwischen den erhobenen Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen besteht hingegen keine Korrelation. Im Verlauf der Behandlung deutet sich allerdings eine zunehmende Tendenz dazu an. Die Wirksamkeit der Therapie wird sowohl in der initialen dreiwöchigen Therapiephase als auch nach abgeschlossener Behandlung anhand von Response- und Remissionsraten validiert. Etwa 2/3 der Patienten profitieren von der Behandlung. Beim Vergleich verschiedener Remissionsgrenzwerte zeigt der MADRS Cut-Off-Wert  $\leq 12$  die höchste Übereinstimmung mit dem HAMD-17 Cut-Off-Wert  $\leq 7$ . In den initialen drei Wochen der Behandlung unterscheidet sich der Therapieverlauf der einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen nicht signifikant voneinander. Verschiedene Response- und Remissionsraten werden aber kalkuliert. Tendenzielle Wirksamkeitsunterschiede deuten sich hier an.

### Besonderheiten der Studie

Die vorliegende Studie wurde, im Gegensatz zu den weit verbreiteten randomisierten kontrollierten Studien (RCT), im Sinne einer randomisierten pragmatischen Studie (RPT) durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren demnach sehr viel weiter gefasst und die durchgeführten Therapien entsprachen denen in der alltäglichen Versorgung (siehe Kapitel 1.8.). Derartige „real world“ Studien sind mit einem hohen Aufwand verbunden und bislang selten. Häufig ist es schwierig die Zustimmung der

Patienten für die Teilnahme zu erhalten.

Anhand der vorliegenden Daten wird untersucht, wie wirksam eine stationäre Depressionstherapie mit Antidepressiva, nicht unter idealisierten, sondern unter realen Bedingungen, ist.

Anzumerken ist dabei, dass stationäre Patienten häufig an besonders schweren oder chronischen Depressionsformen leiden (Arolt & Kersting, 2010). Weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit antidepressiver Therapien sind bei diesen Patienten daher besonders wertvoll.

Eine weitere Besonderheit der Studie ist, dass hier ungewöhnlich viele Beurteilungsskalen erhoben wurden. Sie ist demnach gut dazu geeignet, diese miteinander zu vergleichen. Neben der Korrelation der einzelnen Skalen wird zusätzlich untersucht, welcher der unterschiedlichen MADRS Remissionsgrenzwerte (Möller, 2008; Montgomery et al., 2004) die größte Übereinstimmung mit dem zumeist verwendeten HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  aufweist (Bauer et al., 2013; CIPS, 2015; McIntyre et al., 2005; Rush et al., 2006; Zimmerman et al., 2013). Gegenwärtig besteht noch kein Konsens über einen optimalen MADRS Cut-Off-Wert (Kjaergaard et al., 2014).

Die pharmakologische Therapie der depressiven Patienten wurde bewusst mit verschiedenen Antidepressiva unterschiedlicher Wirkmechanismen durchgeführt. Während der ersten drei Behandlungswochen eignen sich die erhobenen Skalendaten daher auch dazu, mögliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen herauszuarbeiten.

## Limitationen

Entgegen den Anforderungen an randomisierte pragmatische Studien (RPT) konnte die DSS-Studie nicht vollständig randomisiert durchgeführt werden. So musste bei einigen Patienten, etwa bei bekannter Non-Response auf eine Wirkstoffgruppe, die Medikation durch den behandelnden Arzt angepasst werden. Zudem wurden 5 Patienten zusätzlich in die Studie mitaufgenommen.

Des Weiteren konnten die Studiendaten nicht bei jedem Patienten über alle Messzeitpunkte hinweg lückenlos erhoben werden.

Die Dauer der Klinikaufenthalte unterschied sich zwischen den einzelnen Patienten, auch musste nach der dritten Behandlungswoche bei einigen Patienten die antidepressive Monotherapie durch Augmentations- und Kombinationsbehandlungen erweitert werden. Ein Vergleich der verabreichten Antidepressiva ist daher nur in den ersten drei Behandlungswochen und auch nur sehr eingeschränkt möglich. Unterschiedlich große und teilweise sehr kleine Gruppen (aufgrund fehlender Daten oder unvollständiger Randomisierung), Abweichungen im Durchschnittsalter, in der Geschlechter- und Hauptdiagnosenverteilung sowie differierende Skalenanfangs-Scores limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse stark. Außerdem können Wirksamkeitsunterschiede zwischen den hier zu einer Gruppe zusammengefassten Antidepressiva die Ergebnisse verfälschen.

Problematisch ist zudem, dass sich bei einigen Patienten im Verlauf der Therapie die

Hauptdiagnose änderte. Dadurch sind in dieser Studie auch Patienten mit Erkrankungen eingeschlossen, bei denen die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Antidepressiva-Therapie deutlich geringer ist (Casey, 2009; Fournier et al., 2010; Zhang et al., 2013).

Die genauen Gründe für die bei einigen Patienten durchgeführte Umstellung der Medikation (unerwünschte Nebenwirkungen, Non-Compliance) wurden nicht im ausreichenden Maße erhoben und sind daher nicht auswertbar. Da die Wahrscheinlichkeit für eine Umstellung allerdings für alle Patienten etwa gleich ist, verbleiben die Patienten, im Sinne der Intention-to-treat-Methode, bis zum Studienende in der ihnen ursprünglich zugeteilten Gruppe (Berger, 2015).

Erhobene Zusatzdaten, wie zugeordneter Subtyp oder vorhandene Komorbiditäten, werden in dieser Dissertation nicht mit ausgewertet.

Der Fokus dieser Dissertation liegt auf der Auswertung der Beurteilungsskalen und damit der Wirksamkeit aller eingesetzten Therapien insgesamt. Zur Bewertung einzelner Komponenten einer Behandlung ist die vorliegende Studie nur bedingt geeignet. Hierbei handelt es sich um einen bekannten Nachteil randomisierter pragmatischer Studien (Patsopoulos, 2011).

Bei der Auswertung von Beurteilungsskalen ist zu beachten, dass sich diese häufig im strukturellen Aufbau deutlich voneinander unterscheiden. Auch sind die Ergebnisse stark vom durchführenden Interviewer (Fremdbeurteilung) bzw. von der Fähigkeit der Selbsteinschätzung des Patienten (Selbstbeurteilung) abhängig (CIPS, 2015; Dunlop et al., 2010; Möller et al., 2015). Für einige Skalen sind zudem unterschiedliche Cut-Off-Werte im Gebrauch (Möller, 2008). Die Ergebnisse müssen also stets kritisch bewertet werden.

## Patientenkollektive

Unter den insgesamt im Studienzeitraum am Zentralklinikum Wasserburg aufgenommenen 5310 Patienten überwiegt mit 60,8 % der Anteil weiblicher Patienten. Das häufig beschriebene erhöhte Depressionserkrankungsrisiko für Frauen kann demnach anhand der hier vorliegenden Daten bestätigt werden (DGPPN et al., 2015; Hasin et al., 2005; Mulrow et al., 2000).

In den Studienpatientenkollektiven verringert sich der Anteil weiblicher Patienten auf 48,8 % und 47,7 %. Das Durchschnittsalter der Gesamtaufnahmen verringert sich in den Studienpatientenkollektiven von 51,5 Jahren auf 47,1 und 46,9 Jahre. Vergleichbare Studien weisen diesbezüglich ähnliche Patientenzusammensetzungen auf. Betrachtet man etwa die Geschlechterverteilung und das Durchschnittsalter der STAR\*D Studienpatienten, so zeigt sich auch hier mit 62,2 % zunächst ein höherer Anteil an weiblichen Patienten, der sich von Therapiestufe zu Therapiestufe auf 48,8 % verringert. Das Durchschnittsalter erhöht sich von 40,7 auf 46,4 Jahre. Demnach weist insbesondere die 4. Therapiestufe der STAR\*D Studie eine in Geschlechterverteilung, Alter und Patientenanzahl (n = 123, hier n = 125) hohe Übereinstimmung mit der hier vorliegenden Studie auf (Rush et al., 2009).

Die einzelnen Hauptdiagnosen bei Entlassung der Patienten sind in den drei Patientenkollektiven ähnlich verteilt. So sind die häufigsten Hauptdiagnosen der Studienpatientenkollektive (F32.1 und F33.2) auch bei den Gesamtaufnahmen die häufigsten Hauptdiagnosen. Durch die Änderung der Hauptdiagnose einiger Patienten im Verlauf der Therapie sind in den Studienpatientenkollektiven auch Patienten mit Anpassungsstörungen, Dysthymien und bipolaren affektiven Störungen eingeschlossen. Einigen Untersuchungen zufolge sind Antidepressiva nur bei besonders schweren Formen von Depressionen wirksam (Fournier et al., 2010). Bei einer Anpassungsstörung liegt die Schwere der depressiven Verstimmung unterhalb der Schwelle einer Major Depression und einer Dysthymie (Casey, 2008). Die Wirksamkeit einer Antidepressiva-Therapie kann bei dieser nicht belegt werden (Casey, 2009). Bei der Dysthymie ist die depressive Symptomatik ebenfalls reduziert und deutlich geringer als bei einer Major Depression (Hofmann, 2002). Allerdings lässt sich bei dieser eine Wirkung von Antidepressiva nachweisen (De Lima & Hotopf, 2003). Inwieweit Antidepressiva bei bipolaren affektiven Störungen wirksam sind wird diskutiert. Einigen Untersuchungen zufolge kann die Effektivität einer Behandlung belegt werden (Gijsman et al., 2004). In anderen wird sie hingegen stark angezweifelt (Zhang et al., 2013). Zudem stehen Antidepressiva im Verdacht das Risiko für Stimmungsschwankungen und Rapid Cycling (mehr als 4 affektive Episoden pro Jahr) zu erhöhen. Tritt letzteres auf, sollten sie umgehend abgesetzt werden (Hotujac, 2005; Katzow et al., 2003). Generell sollten Antidepressiva bei bipolaren affektiven Störungen mit einem Stimmungsstabilisierer kombiniert werden. Das Risiko für Stimmungswechsel wird dadurch deutlich reduziert (Bottlender et al., 2001; Licht et al., 2008).

Die weitere Unterteilung der Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe muss, wie ebenfalls oben bereits erwähnt, sehr kritisch gesehen werden.

Einigen Studien zufolge haben sowohl weibliche als auch jüngere Patienten schlechtere Symptomverbesserungsraten (Dunlop et al., 2011; Lee et al., 2012). Die hier definierten Wirkstoffgruppen weichen nicht nur in der Gruppengröße, sondern auch in Durchschnittsalter und Geschlechterverteilung deutlich voneinander ab. So weist die Wirkstoffgruppe NDRI + NARI, neben der geringsten Patientenzahl, auch das niedrigste Durchschnittsalter und den mit Abstand größten Anteil an weiblichen Patienten auf. Zudem unterscheidet sich die Verteilung der Hauptdiagnosen in den einzelnen Gruppen deutlich voneinander. Insbesondere die Patienten mit einer von einer Depression abweichenden Hauptdiagnose verschlechtern hier die Prognose der jeweiligen Gruppe. Wie bereits erwähnt, können auch etwaige Wirksamkeitsunterschiede zwischen den hier zu einer Gruppe zusammengefassten Medikamenten nicht ausgewertet werden und demzufolge das Ergebnis zusätzlich verfälschen. So wird beispielsweise in einer Studie dem Medikament Sertralin eine gegenüber anderen Medikamenten der SSRI Gruppe höhere Wirksamkeit zugesprochen (Cipriani et al., 2009a). In anderen Studien werden Wirksamkeitsvorteile von Venlafaxin gegenüber Duloxetin oder von Bupropion gegenüber Reboxetin beschrieben (IQWiG, 2005; Schueler et al., 2011).

Die hier gezeigten Ergebnisse zu differenziellen Wirksamkeiten von Antidepressiva sind daher nur bedingt aussagekräftig.



## Globaler Therapieverlauf der Gesamtstichprobe

Der globale Therapieverlauf der Fremdbeurteilungsskalen CGI-S und CGI-I zeigt eine stetige und signifikante Verbesserung des Zustandes der Patienten an ( $p < 0,0005$ ). Dabei tritt die Verringerung der Skalenwerte bereits nach der ersten Behandlungswoche auf. Die insbesondere von Quitkin et al. postulierte Latenzzeit der antidepressiven Wirkung kann demnach anhand dieser Skalen nicht bestätigt werden (Quitkin et al., 1996; Quitkin et al., 1987; Quitkin et al., 1984). Anzumerken ist allerdings, dass der therapeutische Effekt auch zu einem gewissen Grad anderen Therapieverfahren und dem Placebo-Effekt zuzuschreiben ist, welche hier nicht Gegenstand der Untersuchung waren (Fournier et al., 2010).

Vergleichbare Studien mit neueren Antidepressiva weisen ähnliche Skalenverläufe auf. Auch in diesen reduzieren sich die CGI-S und CGI-I Skalenwerte frühzeitig und kontinuierlich (Boulenger et al., 2006; Corruble et al., 2013; Komaram et al., 2015; Montgomery et al., 2014).

Betrachtet man den mittleren Skalenwert beider Skalen bei Entlassung der Patienten, dann fällt die positivere Bewertung des CGI-I (starke Verbesserung) gegenüber dem CGI-S (leicht krank) auf. Derartige Unterschiede werden mehrfach beschrieben. Zugrunde gelegt wird der Diskrepanz eine optimistischere Einschätzung der Skala CGI-I, da diese eher das allgemeine Wohlbefinden als die Stärke einzelner Symptome bewertet (Jiang & Ahmed, 2009; Lee et al., 2012).

Im Unterschied zu den beiden Fremdbeurteilungsskalen reduzieren sich die Skalenwerte der Selbstbeurteilungsskala Bf-S in den ersten drei Behandlungswochen nicht signifikant. Erst bei Entlassung der Patienten kann eine signifikante Verbesserung des Befindens der Patienten nachgewiesen werden ( $p < 0,0005$ ). Die in einigen Studien bereits nach der ersten Therapiewoche beschriebene Verbesserung des Befindens kann daher hier nicht bestätigt werden (Gastpar et al., 2006; Kieback, 1982).

Demzufolge deutet sich im globalen Therapieverlauf eine auffällige Diskrepanz zwischen den erhobenen Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen an. Besonders in der initialen Therapiephase wird eine derartige Diskrepanz häufiger beschrieben. Erklärt wird diese damit, dass erste Symptomverbesserungen vom Beurteiler früher wahrgenommen werden, während es dem Patienten hingegen erst nach einer deutlichen Symptomverringering gelingt, den eigenen Zustand differenzierter zu beurteilen und Verbesserungen wahrzunehmen (Dunlop et al., 2010; Möller, 1991).

## Depressionsverlauf der Gesamtstichprobe

Der Depressionsverlauf der Fremdbeurteilungsskalen HAMD-17, HAMD-7 und MADRS entspricht dem zuvor beschriebenen globalen Therapieverlauf der Fremdbeurteilungsskalen CGI-S und CGI-I. Auch hier verringert sich im Behandlungsverlauf die Depressionsschwere der Patienten kontinuierlich und signifikant, ebenfalls bereits nach der ersten Behandlungswoche ( $p < 0,0005$ ). Eine Wirklatenz der Antidepressiva lässt sich demnach auch hier nicht nachweisen. Dabei ist aber wieder zu beachten,

dass der therapeutische Effekt zu einem gewissen Grad auch anderen Therapieverfahren und dem Placebo-Effekt zuzuschreiben ist, welche hier nicht Gegenstand der Untersuchung waren (Fournier et al., 2010).

Der Depressionsverlauf der Selbstbeurteilungsskala BDI-II zeigt, im Gegensatz zur oben beschriebenen Selbstbeurteilungsskala Bf-S, ebenfalls eine stetige und signifikante Verringerung der Depressionsschwere von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt an ( $p < 0,0005$ ). Anzumerken ist aber, dass die Skala, im Unterschied zu den übrigen Skalen, nur zu drei (anstatt fünf) Messzeitpunkten erhoben wurde. Der Verlauf ist daher nicht in gleicher Weise zu beurteilen, da gerade zu den bei der Auswertung der Selbstbeurteilungsskala Bf-S nicht eindeutig abschneidenden Messzeitpunkten  $t_1$  und  $t_3$  keine Skalendaten erhoben wurden.

Vergleichbare Studien mit neueren Antidepressiva weisen ähnliche Depressionsverläufe auf. Auch in diesen reduzieren sich die HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II Skalenwerte im Behandlungsverlauf frühzeitig und kontinuierlich (Boulenger et al., 2006; Corruble et al., 2013; Dimidjian et al., 2006; McIntyre et al., 2005; Montgomery et al., 2004; Montgomery et al., 2014; Uher et al., 2009).

Nach der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression entsprechen die hier kalkulierten HAMD-17 und MADRS Skalenmittelwerte zu Studienbeginn einer mittelgradigen Depression (DGPPN et al., 2015). Manchen Autoren zufolge kann die Wirkung von Antidepressiva nur bei besonders schweren Formen der Depression mit HAMD Skalenwerten  $> 25$  nachgewiesen werden (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2008). Diese Aussage lässt sich anhand der hier vorliegenden Studie nicht bestätigen. Trotz der mittelgradigen Anfangswerte verringern sich die Skalen-Scores von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt signifikant ( $p < 0,0005$ ).

### Korrelation der Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen

Die drei Fremdbeurteilungsskalen HAMD-17, HAMD-7 und MADRS weisen eine hohe Korrelation untereinander auf, die zu allen Messzeitpunkten signifikant ist ( $p < 0,0005$ ). Der stärkste Zusammenhang besteht zwischen den Skalen HAMD-17 und HAMD-7. Die Korrelationskoeffizienten nehmen hier Werte zwischen 0,81 und 0,91 an. Die Skalen stimmen demnach im hohen Maße miteinander überein und scheinen den Schweregrad der Depression sehr ähnlich zu bewerten. Vergleichbare Studien, in denen ebenfalls die Korrelation dieser Skalen untersucht wurde, konnten nicht gefunden werden.

Die Korrelationskoeffizienten der Skalen HAMD-17 und MADRS sind etwas niedriger und nehmen hier Werte zwischen 0,74 und 0,90 an. Dieses Ergebnis zeigt eine hohe Übereinstimmung mit vergleichbaren Studien. Die dort kalkulierten Werte liegen zwischen 0,65 und 0,94 (Carneiro et al., 2015; McIntyre et al., 2005; Uher et al., 2012). Auch die in einer dieser Studien untersuchte Korrelation der Skalen HAMD-7 und MADRS weist mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,58 und 0,90 eine hohe Übereinstimmung mit den hier kalkulierten Werten zwischen 0,67 und 0,92 auf (McIntyre et al., 2005).

Bei genauerer Betrachtung der Korrelationskoeffizienten fällt auf, dass in den initialen

drei Wochen der Therapie die Bewertung der Skala MADRS von der der Skalen HAMD-17 und HAMD-7 etwas abweicht. Erklären lässt sich dies mit Vorteilen der Skala MADRS gegenüber der Skala HAMD-17 beim Erfassen initialer Depressionssymptome (Carneiro et al., 2015). Bei Entlassung der Patienten korrelieren alle Fremdbeurteilungsskalen sehr stark miteinander. Die Korrelationskoeffizienten liegen zu diesem Messzeitpunkt bei jeder Paarung über 0,9.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer dieser Fremdbeurteilungsskalen und der Selbstbeurteilungsskala Bf-S lässt sich hingegen nicht nachweisen. Die kalkulierten Korrelationskoeffizienten liegen zwischen -0,20 und 0,29 (HAMD-17 vs. Bf-S), -0,30 und 0,20 (HAMD-7 vs. Bf-S) sowie -0,20 und 0,32 (MADRS vs. Bf-S). In den ersten Wochen der Therapie ist der Zusammenhang bei jeder Skalenpaarung leicht negativ und damit eher gegensätzlich. Erst im weiteren Verlauf erhöhen sich die Werte und werden positiv. Bei Entlassung der Patienten nehmen die Korrelationskoeffizienten Werte zwischen 0,2 und 0,32 an. Der Zusammenhang ist demnach zu diesem Zeitpunkt nur schwach und nicht signifikant. Vergleichbare Studien, in denen die Korrelation dieser Skalen ebenfalls untersucht wurde, konnten nicht gefunden werden.

Häufiger wurde der Zusammenhang der Fremdbeurteilungsskalen HAMD-17 oder MADRS mit der Selbstbeurteilungsskala BDI untersucht. Die angegebenen Korrelationskoeffizienten sind dabei meist deutlich höher als in der vorliegenden Untersuchung. So werden etwa in einer Studie Werte zwischen 0,48 und 0,84 (HAMD-17 vs. BDI) bzw. 0,58 und 0,85 (MADRS vs. BDI) kalkuliert (Uher et al., 2012). Rush et al. geben für die Korrelation der Skalen HAMD und BDI Werte zwischen 0,61 und 0,86 an (Rush et al., 2005). Für die Korrelation der Skalen HAMD und BDI vor Behandlungsbeginn werden Korrelationskoeffizienten zwischen 0,16 und 0,73 angegeben, wobei sich diese, wie auch hier gezeigt, meist im Verlauf der Behandlung erhöhen (Schneibel et al., 2012).

In der vorliegenden Studie kann zwischen der Einschätzung von Beurteilern (Fremdbeurteilung) und Patienten selbst (Selbstbeurteilung) kein Zusammenhang nachgewiesen werden. In den ersten zwei Wochen ist die Bewertung sogar eher gegensätzlich. Im weiteren Verlauf zeigt sich allerdings bei jeder Paarung eine zunehmende Tendenz zur Korrelation der Skalen.

Für die Diskrepanz von Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen, insbesondere in der initialen Therapiephase, gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Zunächst einmal bewerten die verschiedenen Skalen, im Sinne der multifaktoriellen Ätiopathogenese der Depression, unterschiedliche Aspekte der Erkrankung. So dient die Skala Bf-S der Einschätzung des subjektiven Befindens, die Fremdbeurteilungsskalen hingegen der Einschätzung des Schweregrades der Depression. Auch lassen sich manche Symptome besser durch einen Kliniker einschätzen (z. B. der psychomotorische Zustand), andere wiederum besser durch den Patienten selbst (z. B. sexuelle Symptome). Die Hauptursache wird aber darin gesehen, dass Kliniker besser zwischen einzelnen Symptomen unterscheiden können und diese stets im Kontext aller evaluierten Patienten sehen. Einzelne Symptomverbesserungen werden von ihnen daher sehr viel schneller registriert. Der Patient hingegen sieht nur seinen eigenen Zustand

und kann meist schwer zwischen einzelnen Symptomen unterscheiden. Auch neigen schwer kranke Patienten dazu, sich selbst negativer einzuschätzen. Erst mit einer deutlichen Zustandsverbesserung im Verlauf der Therapie gelingt es ihnen, die einzelnen Symptome voneinander abzugrenzen und den eigenen Zustand differenzierter zu beurteilen. Die Übereinstimmung mit dem Kliniker nimmt dann nach und nach zu (CIPS, 2015; Dunlop et al., 2010; Möller, 1991; Vares et al., 2015). Diese Annäherungstendenz zeigt sich auch im hier vorliegenden Datensatz.

### Konkordanz der MADRS und HAMD-17 Remissionsgrenzwerte

Entscheidend für die Bewertung des Therapieerfolges ist, ob ein Patient am Ende einer Behandlung Remissionswerte aufweist. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen von Remissionsgrenzwerten ist ein Vergleich verschiedener Studien nur eingeschränkt möglich (Rush et al., 2006).

Der HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  gilt weitgehend als akzeptiert (Bauer et al., 2013; CIPS, 2015; McIntyre et al., 2005; Rush et al., 2006; Zimmerman et al., 2013). Bei der Skala MADRS besteht hingegen noch kein Konsens über einen optimalen Remissionsgrenzwert (Kjaergaard et al., 2014).

Im vorliegenden Datensatz zeigt der MADRS Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  anhand der kalkulierten Kappa-Werte die größte Übereinstimmung mit dem HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$ . Die Differenzen zu den übrigen Remissionsgrenzwerten werden in absteigender Reihenfolge größer, wobei die Remissionsgrenzwerte  $\leq 9$ ,  $\leq 10$  und  $\leq 11$  noch sehr ähnlich abschneiden. Der Remissionsgrenzwert  $\leq 8$  weist hingegen deutlich geringere Werte auf und kann daher anhand der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden. Nach der Kategorisierung der Kappa-Werte ist die Übereinstimmung dieses Grenzwertes mit dem HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  nur noch moderat, die der übrigen Remissionsgrenzwerte hingegen gut (Dunlop et al., 2010). Empfohlen wird zusammenfassend der MADRS Cut-Off-Wert  $\leq 12$ .

In einigen Studien kommt dieser Remissionsgrenzwert ebenfalls zum Einsatz (Boulenger et al., 2006; Machado et al., 2006; Montgomery et al., 2004). In anderen werden hingegen niedrigere Cut-Off-Werte verwendet (Bandelow et al., 2006; Carmody et al., 2006; Zimmerman et al., 2004). In der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression wird eine Depression sogar erst bei einem Skalenwert von  $\leq 6$  als remittiert definiert (DGPPN et al., 2015).

### Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe

In Analogie zur zuvor beschriebenen Konkordanz der MADRS Remissionsgrenzwerte sind die Remissionsraten des Cut-Off-Wertes  $\leq 8$  am niedrigsten, die der Werte  $\leq 9$ ,  $\leq 10$  und  $\leq 11$  sehr ähnlich und die des Cut-Off-Wertes  $\leq 12$  am höchsten. Je nach verwendetem Remissionsgrenzwert entstehen dabei gänzlich unterschiedliche initiale Therapieverläufe. Werden die Cut-Off-Werte  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  oder  $\leq 12$  verwendet, dann erhöhen sich die Remissionsraten kontinuierlich von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt, werden hingegen die Remissionsgrenzwerte  $\leq 8$  und  $\leq 9$  verwendet,

dann ist der Verlauf eher schwankend und die Remissionsraten verringern sich zwischenzeitlich sogar wieder.

Die Ergebnisse verdeutlichen, welche große Auswirkung die Wahl des Remissionsgrenzwertes auf die Bewertung des Therapieerfolges haben kann. Derartige Unterschiede können in der ärztlichen Praxis wichtige Therapieentscheidungen maßgeblich beeinflussen. Denkbar ist etwa eine vorzeitige Umstellung einer eigentlich wirksamen Therapie aufgrund eines zu niedrig gewählten Remissionsgrenzwertes.

Bei der nachfolgenden Betrachtung der Remissionsraten wird nur noch der MADRS Cut-Off-Wert  $\leq 12$  berücksichtigt.

Die Skalendaten aller erhobenen Fremdbeurteilungsskalen (HAMD-17, HAMD-7 und MADRS) weisen bereits nach einer Woche bei über 10 % der Patienten sowohl Response- als auch Remissionswerte auf. Im weiteren Studienverlauf erhöhen sich insbesondere die Responderaten kontinuierlich. Die Remissionsraten nehmen verzögert ebenfalls zu.

Die teilweise beschriebene Wirklatenz einer Antidepressiva-Therapie kann demnach auch anhand der hier kalkulierten Response- und Remissionsraten nicht bestätigt werden (Quitkin et al., 1996; Quitkin et al., 1987; Quitkin et al., 1984). Es ist aber wieder anzumerken, dass der therapeutische Effekt zu einem gewissen Grad auch anderen Therapieverfahren und dem Placebo-Effekt zuzuschreiben ist, welche auch hier nicht Gegenstand der Untersuchung waren (Fournier et al., 2010).

Vergleichbare Studien weisen im Verlauf der Behandlung ebenfalls kontinuierlich zunehmende Response- und Remissionsraten auf (Boulenger et al., 2006; Montgomery et al., 2004; Thase et al., 2001). Im Unterschied zu diesen ist in der vorliegenden Studie der Anteil der Patienten, die bereits nach der ersten Studienwoche einen deutlichen Therapiefortschritt zeigen, auffällig hoch. Eine Ursache dafür können individuelle Eigenschaften (beschleunigtes Ansprechen) beim Einsetzen der antidepressiven Wirkung der hier untersuchten Patienten sein (Stassen et al., 2007). Möglich ist aber auch, dass die Wirkung einiger Antidepressiva-Wirkstoffgruppen bereits sehr früh einsetzt (Thase et al., 2010).

Die Remissionsraten der Selbstbeurteilungsskala BDI-II sind nach 2 Wochen deutlich höher als die der Fremdbeurteilungsskalen. Die oft beschriebene und auch oben für die Skala Bf-S gezeigte geringere initiale Skalenreduktion von Selbst- gegenüber Fremdbeurteilungsskalen kann demnach für die hier erhobene Skala BDI-II nicht bestätigt werden (Dunlop et al., 2010; Möller, 1991). Anzumerken ist aber, dass Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen verschiedene Aspekte der Depression bewerten und je nach Studie eine niedrige Korrelation untereinander aufweisen (Dunlop et al., 2010; Schneibel et al., 2012; Vares et al., 2015). Die Response- und Remissionsraten der Skala BDI-II sind demnach nur bedingt mit denen der Fremdbeurteilungsskalen vergleichbar. Auch kann der Verlauf der Skala BDI-II nicht in gleicher Weise beurteilt werden, da gerade zu den bei der Auswertung der Selbstbeurteilungsskala Bf-S nicht eindeutig abschneidenden Messzeitpunkten  $t_1$  und  $t_3$  keine Skalendaten erhoben wurden.

Nach 3 Wochen haben etwa 40 % der Patienten auf die Therapie respondiert. Bei Entlassung der Patienten liegen die Responderaten aller Skalen zwischen 67 % und

75,9 % und die Remissionsraten zwischen 58,9 % und 70,6 %. Je nach Skala profitieren demnach etwa 2/3 der Patienten von der Behandlung.

Die Response- und Remissionsraten bei Entlassung der Patienten entsprechen damit denen vergleichbarer Studien. In der Studie MARS (Munich Antidepressant Response Signature) beispielsweise werden Response- und Remissionsraten von 80,8 % und 57,9 % angegeben (Hennings et al., 2009). Die Remissionsrate der Studie STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) liegt mit 67 % ebenfalls im Bereich der hier gezeigten Ergebnisse (Rush et al., 2009). Auch die Response- und Remissionsraten einer weiteren naturalistischen Studie entsprechen mit 79,6 % bzw. 48,8 % etwa den hier gezeigten Ergebnissen (Henkel et al., 2009).

### Vergleich der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen in der initialen Studienphase

Ob zwischen neueren Antidepressiva (SSRI, NARI, SNRI, NDRI, NaSSA) Wirksamkeitsunterschiede bestehen wird kontrovers diskutiert.

Nach der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression und einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 sind alle Antidepressiva etwa gleich wirksam (DGPPN et al., 2015; Gartlehner et al., 2011). Im Unterschied dazu wird in einer Stellungnahme des Institut[s] für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie einer Netzwerkanalyse von Cipriani et al. auf einzelne Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen hingewiesen (Cipriani et al., 2009a; IQWiG, 2005).

Ebenfalls Gegenstand von Diskussionen ist die Frage, ob bei einigen Antidepressiva die Wirkung schneller als bei anderen einsetzt (Papakostas et al., 2007a; Thase et al., 2010).

### Initialer globaler Therapieverlauf der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen

Die Skalenwerte der Fremdbeurteilungsskalen CGI-S und CGI-I reduzieren sich innerhalb der ersten drei Behandlungswochen in allen Wirkstoffgruppen. Signifikante Abweichungen einer Wirkstoffgruppe vom Gesamtmittelwert können dabei nicht nachgewiesen werden. Demnach scheinen alle untersuchten Antidepressiva, einschließlich der neueren Wirkstoffgruppe melatonerges Antidepressivum, wirksam zu sein. Zu derartigen Ergebnissen kommen auch vergleichbare Studien (Corruble et al., 2013; Hansen et al., 2005; Taylor et al., 2014). Die Skalenwerte der Selbstbeurteilungsskala Bf-S beschreiben, in Analogie zur Auswertung der Gesamtstichprobe, einen weniger eindeutigen Verlauf. Auch hier können keine signifikanten Abweichungen einer Wirkstoffgruppe vom Gesamtmittelwert nachgewiesen werden.

Die Auffassung, dass alle Antidepressiva etwa gleich wirksam sind, bestätigt sich somit anhand des hier gezeigten initialen globalen Therapieverlaufs (DGPPN et al., 2015; Gartlehner et al., 2011).

Trotz der fehlenden Signifikanz deuten sich in der initialen Behandlungsphase bei genauer Betrachtung der Werte leichte Wirksamkeitsunterschiede an.

Die Wirkstoffgruppe NDRI + NARI weist nach drei Behandlungswochen über alle Skalen hinweg stets eine positive Abweichung vom Gesamtmittelwert und damit einen tendenziellen Wirksamkeitsnachteil auf. Die Abweichungen der Wirkstoffgruppen NaSSa und melatonerges Antidepressivum sind zu diesem Zeitpunkt hingegen durchgehend negativ und deuten damit einen tendenziellen Wirksamkeitsvorteil dieser Gruppen an. Derartige Wirksamkeitsunterschiede zwischen Antidepressiva werden auch in anderen Studien beschrieben. Die Wirksamkeit der Gruppe NaSSa ist in diesen ebenfalls höher und die der Gruppen NDRI und NARI (insbesondere Reboxetin) geringer (Cipriani et al., 2009a; Eyding et al., 2010; IQWiG, 2005; Thase et al., 2010). Die Zahl der Studien zur Wirkstoffgruppe melatonerges Antidepressivum ist bislang gering, Aussagen zu Wirksamkeitsvergleichen sind daher schwer zu treffen (Guaiana et al., 2013).

#### Initialer Depressionsverlauf der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen

Auch hier verringern sich die Skalenwerte der Beurteilungsskalen (HAMD-17, HAMD-7, MADRS, BDI-II) innerhalb der ersten drei Behandlungswochen in allen Wirkstoffgruppen. Im Unterschied zur oben beschriebenen Selbstbeurteilungsskala Bf-S reduzieren sich auch die der Selbstbeurteilungsskala BDI-II, welche hier aber nur zu zwei Messzeitpunkten ( $t_0$  und  $t_2$ ) ausgewertet werden kann.

Signifikante Abweichungen einer Wirkstoffgruppe vom Gesamtmittelwert können auch hier nicht nachgewiesen werden. Demnach scheinen wieder, wie in anderen Studien beschrieben, alle untersuchten Antidepressiva, einschließlich der Wirkstoffgruppe melatonerges Antidepressivum, wirksam zu sein (Corruble et al., 2013; Hansen et al., 2005; Taylor et al., 2014).

Die Auffassung, dass alle Antidepressiva etwa gleich wirksam sind, bestätigt sich demnach auch anhand des initialen Depressionsverlaufs (DGPPN et al., 2015; Gartlehner et al., 2011).

Abweichungen einzelner Wirkstoffgruppen vom Gesamtmittelwert deuten allerdings auch hier wieder leichte und nicht signifikante Wirksamkeitsunterschiede an. Skalenübergreifend ist nach drei Behandlungswochen die Wirksamkeit der Wirkstoffgruppe SSRI (Escitalopram) tendenziell höher und die der Wirkstoffgruppe SSRI (übrige) tendenziell niedriger.

Die erhöhte Wirksamkeit des Antidepressivums Escitalopram gegenüber anderen Medikamenten aus der SSRI Gruppe wird ebenfalls in mehreren Studien beschrieben (Boulenger et al., 2006; Lam & Andersen, 2006; Llorca et al., 2005).

#### Initiale Response- und Remissionsraten der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen

Die initialen Response- und Remissionsraten der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen unterscheiden sich je nach verwendeter Beurteilungsskala sehr deutlich voneinander. Betrachtet man die Mittelwerte der kalkulierten Daten, so bestätigen sich die bereits anhand der Therapieverläufe gezeigten Tendenzen.

Nach der ersten Behandlungswoche sind die Response- und Remissionsraten in den Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram), NaSSa und SSNRI deutlich höher als in den übrigen drei Gruppen. In diesen Gruppen scheint demnach der antidepressive Effekt schneller einzusetzen. Vergleichbare Studien kommen ebenfalls zu dieser Schlussfolgerung (Derivan et al., 1995; Entsuah et al., 1998; Montgomery et al., 2004; Thase et al., 2010; Urade et al., 2015; Watanabe et al., 2011).

Im weiteren Verlauf der Behandlung erhöhen sich die Response- und Remissionsraten der Wirkstoffgruppen melatonerges Antidepressivum und etwas verzögert SSRI (übrige) deutlich. Die mehrfach beschriebene Wirksamkeit der neueren Wirkstoffgruppe melatonerges Antidepressivum kann demnach auch anhand der vorliegenden Studie bestätigt werden (Corruble et al., 2013; Taylor et al., 2014). Der verzögerte Eintritt der antidepressiven Wirkung legt die Vermutung nahe, dass diese beiden Gruppen eine ein- bis zweiwöchige Wirklatenz aufweisen. Derartige Verzögerungen beim Einsetzen der antidepressiven Wirkung wurden in der Vergangenheit mehrfach postuliert (Quitkin et al., 1996; Quitkin et al., 1987; Quitkin et al., 1984) und auch in der aktuellen Ausgabe der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression wird weiterhin auf eine mögliche mehrwöchige Wirklatenz von Antidepressiva hingewiesen (DGPPN et al., 2015). Denkbar ist aber auch, dass es sich hierbei nicht um eine generelle Besonderheit der Wirkstoffgruppe, sondern nur um individuelle Eigenschaften (verzögertes Ansprechen) der hier untersuchten Patienten handelt (Stassen et al., 2007).

In Analogie zur Auswertung der Gesamtstichprobe sind die Remissionsraten der nur zum Messzeitpunkt  $t_2$  betrachteten Selbstbeurteilungsskala BDI-II deutlich höher als die der Fremdbeurteilungsskalen. Insbesondere die Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram) und NaSSa schneiden hier deutlich besser ab. Wie aber bereits oben beschrieben, sollte der Vergleich von Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen kritisch gesehen werden.

Nach der dritten Behandlungswoche weist die Wirkstoffgruppe NaSSa mit 53,7 % die höchste mittlere Responserate und die Wirkstoffgruppe SSRI (Escitalopram) mit 25 % die höchste mittlere Remissionsrate auf.

Der auch schon anhand der Therapieverläufe gezeigte Wirksamkeitsvorteil dieser Gruppen wird in mehreren Studien beschrieben (Behnke et al., 2003; Boulenger et al., 2006; Llorca et al., 2005; Montgomery et al., 2007; Montgomery et al., 2004; Montgomery & Möller, 2009; Thase et al., 2010; Urade et al., 2015; Watanabe et al., 2011).

Die niedrigste mittlere Response- und Remissionsrate weist mit 33,3 % und 5,6 % die Wirkstoffgruppe NDRI + NARI auf. Trotz des großen Schwankungsbereichs der Ergebnisse scheinen sich hier die beschriebenen Wirksamkeitsnachteile von Bupropion und Reboxetin zu bestätigen (Cipriani et al., 2009a; Eyding et al., 2010; IQWiG, 2005). Da aber nur die initiale Phase der Therapie betrachtet wird, müssen, neben den generellen oben beschriebenen Limitationen dieser Analyse, auch individuelle Eigenschaften (verzögertes Ansprechen) und eine mehr als dreiwöchige Wirklatenz der Medikamente als mögliche Ursache für das schlechte Abschneiden in Betracht gezogen werden (Katz et al., 1997; Papakostas et al., 2006; Posternak &



Zimmerman, 2005; Stassen et al., 2007; Taylor et al., 2006).

Die Response- und Remissionsraten der Wirkstoffgruppe SSNRI nehmen im Gegensatz zu den übrigen Gruppen nach der ersten Woche weniger deutlich zu und zeigen nach drei Wochen das zweitschlechteste Abschneiden. Der beschriebene Wirksamkeitsnachteil dieser Gruppe gegenüber der Wirkstoffgruppe NaSSa kann demnach bestätigt werden (Guelfi et al., 2001). Der aber teilweise auch postulierte Wirksamkeitsvorteil dieser Gruppe hingegen nicht (Machado et al., 2006).

Die gezeigten Ergebnisse entsprechen zwar in großen Teilen den in der Literatur beschriebenen Befunden, sind aber aufgrund der genannten Problematiken nur eingeschränkt aussagekräftig. Zudem unterliegen sie großen Schwankungen, sind uneinheitlich und teilweise sogar widersprüchlich. Sie sollten demnach sehr kritisch betrachtet werden.

#### Ausblick

Die Besonderheit dieser Studie ist, dass diese nach den Grundsätzen einer randomisierten pragmatischen Studie (RPT) durchgeführt wurde. Die Patienten der sonst üblichen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind hochselektiert und entsprechen nur zu einem geringen Teil denen der alltäglichen Praxis. Um weitere Erkenntnisse zu Wirksamkeiten von Behandlungen unter Routinepraxisbedingungen zu erhalten, sollten zukünftig mehr randomisierte pragmatische Studien durchgeführt werden (Patsopoulos, 2011; Witt et al., 2011; Zimmerman et al., 2002).

Insbesondere für die Bewertung einzelner Komponenten der Behandlung, wie etwa die Wirksamkeit von Antidepressiva-Wirkstoffgruppen, ist der Umfang dieser Studie zu gering. Die hier gezeigten Ergebnisse entsprechen zwar denen vergleichbarer Studien, sind aber zu keinem der Messzeitpunkte signifikant und deuten somit nur Tendenzen an. Demnach sollten gerade die kontrovers diskutierte Wirksamkeitsunterschiede zwischen Antidepressiva (siehe Kapitel 1.7.1.) in größer angelegten randomisierten pragmatischen Studien mit deutlich höheren Fallzahlen untersucht werden.

Die hier kalkulierte hohe Korrelation der Fremdbeurteilungsskalen untereinander entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien.

Die Angaben zur Korrelation von Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen sind in der Literatur widersprüchlich (siehe Kapitel 1.6). Eine Skalenart scheint die Heterogenität der Depression nicht vollständig erfassen zu können. Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen sind daher nicht als gleichwertig anzusehen.

Auch wenn die Effektstärke von Fremdbeurteilungsskalen höher zu sein scheint, stellen beide Skalenarten charakteristische Informationen zur Verfügung, die für die klinische Prognose von Bedeutung sein können. Die verschiedenen Aspekte der Depression können daher sehr viel besser bewertet werden, wenn beide Skalenarten verwendet werden (Cuijpers et al., 2010; Dunlop et al., 2010; Vares et al., 2015).

In zukünftigen Studien sollte dies berücksichtigt werden und dementsprechend beide Skalenarten zum Einsatz kommen.

Der hier empfohlene MADRS Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  sollte anhand weiterer Studien verifiziert werden. Die oben dargestellten Remissionsraten unterschiedlicher Remissionsgrenzwerte veranschaulichen wie stark diese das Ergebnis und damit die publizierte Wirksamkeit einer Therapie beeinflussen. Um zukünftige Wirksamkeitsstudien vergleichbarer zu machen, sollte daher schnellstmöglich ein Konsens über einen geeigneten MADRS Remissionsgrenzwert gefunden werden.

Die kalkulierten Response- und Remissionsraten entsprechen denen vergleichbarer Studien. Zu beachten ist aber, dass randomisierte pragmatische Studien weniger zur Bewertung einzelner Komponenten einer Behandlung geeignet sind (Patsopoulos, 2011). Zudem ist das initiale Therapieansprechen auch zu einem gewissen Grad anderen Therapieverfahren und dem Placebo-Effekt zuzuschreiben (Fournier et al., 2010).

In zukünftigen Studien sollten diese Fehlerquellen berücksichtigt und nach Möglichkeit ausgeschlossen werden

In der aktuellen S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression wird weiterhin auf eine mögliche Wirklatenz von Antidepressiva hingewiesen (DGPPN et al., 2015). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der antidepressive Effekt bereits sehr früh einsetzt (Papakostas et al., 2006; Posternak & Zimmerman, 2005; Taylor et al., 2006). Anhand der vorliegenden Studie kann dies für die Wirkstoffgruppen SSRI (Escitalopram), NaSSa und SSNRI bestätigt werden. In den Wirkstoffgruppen SSRI (übrige), NDRI + NARI und melatonerges Antidepressivum zeichnet sich hingegen ein verzögerter Wirkungseintritt ab.

In zukünftigen Studien sollte daher auch untersucht werden, ob eine Wirklatenz nur in bestimmten Wirkstoffgruppen auftritt und welche Ursache dieser zugrunde liegt.

## 6. Zusammenfassung und Fazit

In der vorliegenden Dissertation wird an einem repräsentativen Patientensample einer großen Versorgungsklinik der Therapieverlauf von 125 Patienten mit der Einweisungsdiagnose einer Depression während einer stationären Behandlung untersucht.

Die zugrundeliegende Studie wurde nach den Prinzipien einer randomisierten pragmatischen Studie durchgeführt. Der Behandlungsablauf und die eingesetzten Therapien entsprachen denen der Normalversorgung. Das untersuchte Patientenkollektiv war demnach nicht hochselektiert, sondern entsprach weitgehend der Routinepraxis. Zur pharmakologischen Behandlung der Depressionen wurden verschiedene Antidepressiva unterschiedlicher Wirkstoffgruppen eingesetzt. In den ersten drei Behandlungswochen erfolgte deren Verabreichung im Sinne einer antidepressiven Monotherapie. Nach der dritten Woche kamen bei ungenügender Symptomreduktion auch Augmentations- und Kombinationsbehandlungen zum Einsatz.

Die Dokumentation des Therapieverlaufs erfolgte zu drei bzw. fünf Messzeitpunkten mit sieben unterschiedlichen Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen. Folgende Skalen kamen dabei zum Einsatz: CGI-S, CGI-I, Bf-S, HAMD-17, HAMD-7, MADRS und BDI-II.

Für die Auswertung der Studiendaten werden die eingesetzten Antidepressiva anhand ihres Wirkmechanismus bzw. aufgrund postulierter Wirksamkeitsunterschiede in die sechs Wirkstoffgruppen SSRI, SSRI (nur Escitalopram), SSNRI, NaSSa, NDRI + NARI und melatonerges Antidepressivum unterteilt.

Bei Entlassung der Patienten aus der stationären Behandlung weisen alle erhobenen Beurteilungsskalen eine signifikante Verringerung der Skalenwerte auf ( $p < 0,0005$ ). Anhand der erhobenen Fremdbeurteilungsskalen lässt sich diese schon nach der ersten Behandlungswoche nachweisen.

Auch die Skalendaten der nur zu drei Messzeitpunkten erhobenen Selbstbeurteilungsskala BDI-II reduzieren sich bereits nach 2 Wochen signifikant ( $p < 0,0005$ ). Die Skalenwerte der Selbstbeurteilungsskala Bf-S beschreiben in den ersten drei Behandlungswochen einen eher schwankenden Verlauf des Befindens der Patienten. Zum Studienende ist aber auch hier die Verbesserung signifikant ( $p < 0,0005$ ). Nach der S3-Praxisleitlinie Unipolare Depression entsprechen die hier kalkulierten HAMD-17 und MADRS Skalenmittelwerte zu Studienbeginn einer mittelgradigen Depression (DGPPN et al., 2015). Eine stationäre Depressionsbehandlung mit Antidepressiva scheint demnach nicht nur einen unmittelbar einsetzenden Effekt auf die depressive Symptomatik der Patienten zu haben, sondern zudem auch bei weniger schweren Depressionen wirksam zu sein.

Die drei Fremdbeurteilungsskalen HAMD-17, HAMD-7 und MADRS weisen untereinander eine hohe und signifikante Korrelation auf ( $p < 0,0005$ ). Der stärkste Zusammenhang besteht zwischen den Skalen HAMD-17 und HAMD-7. Die Korrelationsko-

effizienten nehmen hier Werte zwischen 0,81 und 0,91 an. Die Korrelationskoeffizienten der Skalen HAMD-17 und MADRS sowie HAMD-7 und MADRS sind mit Werten zwischen 0,74 und 0,90 bzw. 0,67 und 0,92 geringfügig niedriger.

Im Unterschied dazu kann zwischen den eingesetzten Fremdbeurteilungsskalen und der Selbstbeurteilungsskala Bf-S zu keinem Messzeitpunkt und bei keiner Paarung eine signifikante Korrelation errechnet werden. Die Korrelationskoeffizienten nehmen hier Werte zwischen -0,20 und 0,29 (HAMD-17 vs. Bf-S), -0,30 und 0,20 (HAMD-7 vs. Bf-S) sowie -0,20 und 0,32 (MADRS vs. Bf-S) an. Zu Behandlungsbeginn sind die Werte bei jeder Paarung negativ. Im weiteren Verlauf erhöhen sie sich und werden positiv. Trotz fehlender Signifikanz deutet sich hier eine zunehmende Tendenz zur positiven Korrelation an. Der früh vom Behandler registrierte Therapiefortschritt scheint also erst mit zeitlichem Abstand vom Patienten wahrgenommen zu werden. Für eine bessere klinische Bewertung depressiver Erkrankungen sollten daher in zukünftigen Studien sowohl Fremd- als auch Selbstbeurteilungsskalen eingesetzt werden.

Unterschiedliche Remissionsgrenzwerte können die Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien stark verzerren und die Vergleichbarkeit von Ergebnissen einschränken. Es sollte daher dringend ein Konsens über einen geeigneten MADRS Remissionsgrenzwert gefunden werden. Anhand des vorliegenden Datensatzes weist von den fünf untersuchten MADRS Remissionsgrenzwerten  $\leq 8$ ,  $\leq 9$ ,  $\leq 10$ ,  $\leq 11$  und  $\leq 12$  der MADRS Remissionsgrenzwert  $\leq 12$  die höchste Übereinstimmung mit dem HAMD-17 Remissionsgrenzwert  $\leq 7$  auf (Kappa: 0,71).

Dieser MADRS Cut-Off-Wert wird demnach für zukünftige Untersuchungen empfohlen. Mittels weiterer Studien sollte dieser Befund verifiziert werden.

Response- und Remissionsraten werden im vorliegenden Datensatz zu allen fünf Messzeitpunkten kalkuliert.

Die Responseraten der Patienten liegen nach drei Behandlungswochen zwischen 38,4 % und 46,1 % und bei Entlassung der Patienten zwischen 67 % und 75,9 %. Die Remissionsraten der Patienten liegen nach drei Behandlungswochen zwischen 11,2 % und 22,1 % und bei Entlassung der Patienten zwischen 58,9 % und 70,6 %. Auch diese Werte unterstreichen wieder die Wirksamkeit einer stationären Depressiotherapie mit Antidepressiva. Etwa 2/3 der Patienten profitieren demnach von dieser.

Die Zahlen verdeutlichen, dass viele Patienten bereits innerhalb der ersten drei Behandlungswochen auf die durchgeführten Therapien ansprechen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass etwaige Symptomverbesserungen nicht ausschließlich auf der Wirkung der Antidepressiva beruhen, sondern auch dem gesamten Therapiespektrum und dem Placebo-Effekt zuzuschreiben sind.

Ein Vergleich der verabreichten Antidepressiva-Wirkstoffgruppen ist aufgrund der unterschiedlich langen Klinikaufenthalte der Patienten und der im weiteren Therapieverlauf teilweise durchgeführten Augmentations- und Kombinationsbehandlungen nur in der initialen dreiwöchigen Behandlungsphase möglich. Die hierzu errechneten Werte der Regressionsanalyse zeigen zu keinem Zeitpunkt und bei keiner Wirkstoffgruppe

signifikante Abweichungen einer Wirkstoffgruppe vom Gesamtmittelwert an. Die Ergebnisse decken sich demnach mit Studien und Leitlinien in denen postuliert wird, dass zwischen den einzelnen Antidepressiva-Wirkstoffgruppen keine Wirksamkeitsunterschiede nachgewiesen werden können (DGPPN et al., 2015; Gartlehner et al., 2011). Demzufolge scheinen alle untersuchten Antidepressiva, einschließlich des neueren Agomelatin und der umstrittenen Antidepressiva Bupropion und Reboxetin, gleich wirksam zu sein (Cipriani et al., 2009a; Eyding et al., 2010; IQWiG, 2005; Taylor et al., 2014).

Es muss allerdings angemerkt werden, dass die Aussagekraft des Wirkstoffgruppenvergleichs hier sehr begrenzt ist. Problematisch sind neben den unterschiedlichen Gruppengrößen und der geringen Patientenzahl in den einzelnen Gruppen auch die verschiedenen Depressionsschweregrade der Patienten zu Studienbeginn. Zudem unterscheidet sich in den einzelnen Gruppen auch das Durchschnittsalter sowie die Geschlechter- und Hauptdiagnosenverteilung der Patienten. Insbesondere die Patienten mit einer von einer Depression (F32.xx und F33.xx) abweichenden Hauptdiagnose bei Entlassung verschlechtern hier die Prognose der jeweiligen Gruppen.

Obwohl keine der Wirkstoffgruppen im Verlauf der ersten drei Studienwochen eine signifikante Abweichung vom Gesamtmittelwert aller Gruppen aufweist, deuten sich gewisse Tendenzen an. Auffällig ist dabei, dass diese im hohen Maße mit denen in der Literatur beschriebenen Wirksamkeitsunterschieden übereinstimmen.

So zeigt in den initialen drei Behandlungswochen das Medikament Escitalopram, gefolgt von Mirtazapin, das beste Abschneiden sowohl anhand der Therapieerläufe als auch anhand der Response- und Remissionsraten (Cipriani et al., 2009a; Montgomery & Möller, 2009; Watanabe et al., 2011).

Die hier zu einer Gruppe zusammengefassten Medikamente Venlafaxin und Duloxetin weisen zwar einen sehr früh einsetzenden antidepressiven Effekt auf, nach drei Behandlungswochen scheinen sie aber den zuvor erwähnten Medikamenten unterlegen (Derivan et al., 1995; Guelfi et al., 2001; Montgomery et al., 2004). Der häufig beschriebene Wirksamkeitsvorteil dieser Wirkstoffgruppe lässt sich daher anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigen (Machado et al., 2006). Ein dessen evtl. zugrundeliegender Unterschied zwischen den beiden Medikamenten kann hier aufgrund der geringen Patientenzahl nicht untersucht werden (Schueler et al., 2011).

Das Antidepressivum Agomelatin sowie die weiteren Antidepressiva der Wirkstoffgruppe SSRI (Citalopram, Paroxetin und Sertralin) sind nach drei Behandlungswochen etwa gleich wirksam. Im Unterschied zu den zuvor beschriebenen Medikamenten deutet sich hier anhand der Response- und Remissionsraten eine ein- bis zweiwöchige Wirklatenz an (DGPPN et al., 2015).

Die geringste durchschnittliche Wirksamkeit weisen in den ersten drei Wochen die Medikamente Bupropion und Reboxetin auf. Mögliche Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten können auch hier nicht untersucht werden (IQWiG, 2005). Eine etwaige längere Wirklatenz dieser Medikamente (von mehr als 3 Wochen) sollte für das etwas schlechtere Abschneiden in Betracht gezogen werden (DGPPN et al., 2015). Zudem ist anzumerken, dass die beiden Medikamente zusammen die geringste Patientenzahl, das niedrigste Durchschnittsalter und den höchsten Anteil

an weiblichen Patienten aufweisen. Alle diese Faktoren begünstigen ein schlechteres Abschneiden dieser Medikamente (Dunlop et al., 2011; Lee et al., 2012). Die Aussagekraft ist daher nur gering.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich zwar leichte Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Antidepressiva-Wirkstoffgruppen andeuten, sich aber anhand des vorliegenden Datensatzes nicht belegen lassen. Um zukünftig sinnvolle Aussagen zur differenziellen Wirksamkeit von Antidepressiva in der Routinepraxis treffen zu können, sind demnach weitere randomisierte pragmatische Studien mit weitaus größeren Fallzahlen notwendig.

Auch sollte untersucht werden, ob die stellenweise postulierte Wirklatenz von Antidepressiva nur in bestimmten Wirkstoffgruppen auftritt und welche Ursache dieser zugrunde liegt (DGPPN et al., 2015).

## 7. Literaturverzeichnis

- Adler, R. H., Herzog, W., Joraschky, P., et al., (2013). Uexküll, Psychosomatische Medizin: Theoretische Modelle und klinische Praxis. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Agrawal, A., Jacobson, K. C., Gardner, C. O., et al. (2004). A population based twin study of sex differences in depressive symptoms. *Twin Res*, 7(2): 176-181.
- Allan, R., & Fisher, J., (2011). *Heart and Mind: The Practice of Cardiac Psychology* (2. Aufl.). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Anacker, C., Zunszain, P. A., Carvalho, L. A., et al. (2011). The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*, 36(3): 415-425.
- Anderson, I. M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*, 58(1): 19-36.
- Antypa, N., Drago, A., & Serretti, A. (2014). Genomewide interaction and enrichment analysis on antidepressant response. *Psychol Med*, 44(4): 753-765.
- APA, (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5* (5. Aufl.). Washington, D.C.: American Psychiatric Publ.
- Arolt, V., & Kersting, A., (2010). *Psychotherapie in der Psychiatrie*. Berlin: Springer.
- Bandelow, B., Baldwin, D. S., Dolberg, O. T., et al. (2006). What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry*, 67(9): 1428-1434.
- Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., et al. (2010). Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 9(6): 573-580.
- Bauer, M., (2013). *Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen* (4. Aufl.). Bremen: UNI-MED-Verl.
- Bauer, M., Berghöfer, A., & Adli, M., (2005). *Akute und therapieresistente Depressionen* (2. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., et al. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*, 14(5): 334-385.
- Baynes, D., Mulholland, C., Cooper, S. J., et al. (2000). Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr Res*, 45(1-2): 47-56.
- Beck, A. T., Brown, G., & Steer, R. A. (1996). *Beck Depression Inventory II manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., et al., (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.
- Behnke, K., Sogaard, J., Martin, S., et al. (2003). Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol*, 23(4): 358-364.
- Benedetti, G. (1987). Analytische Psychotherapie der affektiven Psychosen. In: Kisker KP, Lauter H, Meyer J-E et al. (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart*. Bd 5 Affektive Psychosen. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 369-385.
- Benkert, O., & Hippus, H., (2015). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie* (10. Aufl.). Berlin: Springer.
- Berent, D., Zboralski, K., Orzechowska, A., et al. (2014). Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Mol Biol Rep*, 41(4): 2419-2425.
- Berger, M., (2015). (Hrsg.). *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie* (5. Aufl.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Bienvenu, O. J., Davydow, D. S., & Kendler, K. S. (2011). Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*, 41(1): 33-40.
- Blais, M. A., Malone, J. C., Stein, M. B., et al. (2013). Treatment as usual (TAU) for depression: a comparison of psychotherapy, pharmacotherapy, and combined treatment at a large academic medical center. *Psychotherapy (Chic)*, 50(1): 110-118.
- Boerner, R. J., (2015). *Temperament*. Berlin: Springer.
- Bostwick, J. M., & Pankratz, V. S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry*, 157(12): 1925-1932.

- Bottlender, R., Rudolf, D., Strauss, A., et al. (2001). Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord*, 63(1-3): 79-83.
- Bottlender, R., Strauss, A., & Möller, H.-J. (2000). Prevalence and background factors of depression in first admitted schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 101(2): 153-160.
- Boulenger, J. P., Huusom, A. K., Florea, I., et al. (2006). A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin*, 22(7): 1331-1341.
- Brakemeier, E. L., Normann, C., & Berger, M. (2008). The etiopathogenesis of unipolar depression. Neurobiological and psychosocial factors. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 51(4): 379-391.
- Briere, F. N., Rohde, P., Seeley, J. R., et al. (2014). Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry*, 55(3): 526-533.
- Brown, A. S., & Gershon, S. (1993). Dopamine and depression. *J Neural Transm Gen Sect*, 91(2-3): 75-109.
- Bschor, T. (2007). Therapieresistente Depressionen. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*, 1(3): 177-195.
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., et al. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5-6): 733-739.
- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry*, 4(7): 28-37.
- Cabrera-Marroquin, R., Contreras-Yanez, I., Alcocer-Castillejos, N., et al. (2014). Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clin Exp Rheumatol*, 32(6): 904-913.
- Carmody, T. J., Rush, A. J., Bernstein, I., et al. (2006). The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(8): 601-611.
- Carneiro, A. M., Fernandes, F., & Moreno, R. A. (2015). Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health Qual Life Outcomes*, 13: 42.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., et al. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*, 53(4): 897-902.
- Casey, P. (2008). Diagnosing adjustment disorder with depressive features. *Expert Rev Neurother*, 8(8): 1203-1208.
- Casey, P. (2009). Adjustment disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 23(11): 927-938.
- Castanho, T. C., Moreira, P. S., Portugal-Nunes, C., et al. (2014). The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol Psychol*, 103: 158-166.
- Champaneri, S., Wand, G. S., Malhotra, S. S., et al. (2010). Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep*, 10(6): 396-405.
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., et al. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*, 82(2): 217-225.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2013). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Retrieved from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf)
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., et al. (2009a). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373: 746-758.
- Cipriani, A., Santilli, C., Furukawa, T. A., et al. (2009b). Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*(2): Cd006532.
- CIPS, (2015). *Internationale Skalen für Psychiatrie* (6. Aufl.). Göttingen: Beltz Test. Göttingen: Beltz Test.
- Collazzoni, A., Capanna, C., Bustini, M., et al. (2014). Humiliation and interpersonal sensitivity in depression. *Journal Of Affective Disorders*, 167: 224-227.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113(504): 1237-1264.
- Corruble, E., de Bodinat, C., Belaidi, C., et al. (2013). Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(10): 2219-2234.



- Crespo, D., Gil, A., & Porrás Chavarino, A. (2001). Prevalence of depressive disorders in consultation-liaison psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*, 29(2): 75-83.
- Cuijpers, P., Li, J., Hofmann, S. G., et al. (2010). Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 30(6): 768-778.
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., et al. (2013). The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety A meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*, 12(2): 137-148.
- Dallaspezia, S., & Benedetti, F. (2011). Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother*, 11(7): 961-970.
- de Jonghe, F., Kool, S., van Aalst, G., et al. (2001). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord*, 64(2-3): 217-229.
- De Lima, M. S., & Hotopf, M. (2003). Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. *Drug Saf*, 26(1): 55-64.
- De Maat, S., Dekker, J., Schoevers, R., et al. (2006). Relative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: A meta-analysis. *Psychotherapy Research*, 16(5): 562-572.
- de Mello, M. F., de Jesus Mari, J., Bacaltchuk, J., et al. (2005). A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(2): 75-82.
- De Ryck, A., Fransen, E., Brouns, R., et al. (2014). Psychosocial problems associated with depression at 18 months poststroke. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(2): 144-152.
- Delgado-Angulo, E. K., Sabbah, W., Suominen, A. L., et al. (2015). The association of depression and anxiety with dental caries and periodontal disease among Finnish adults. *Community Dent Oral Epidemiol*, 43(6): 540-549.
- Demartini, B., Masu, A., Scarone, S., et al. (2010). Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism. *Panminerva Med*, 52(4): 277-282.
- Derivan, A., Entsuah, A. R., & Kikta, D. (1995). Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action. *Psychopharmacol Bull*, 31(2): 439-447.
- DGPPN, BÄK, KBV, et al., (2015). S3-Praxisleitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie unipolare Depression (2. Aufl. Aufl.). Berlin: Springer.
- Dilling, H., (2014). Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien. (9. Aufl.). Bern : Huber.
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 160(14): 2101-2107.
- Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (2015a, 30.09.2015). ICD-10-GM. Retrieved from <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/>
- Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (2015b, 25.09.2015). ICD-10-GM Version 2016. Kapitel V - Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99). Retrieved from <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-f30-f39.htm>
- Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (2015c, 25.09.2015). ICD-10-GM Version 2016. Übersicht über die Kapitel. Retrieved from <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm#V>
- Dimidjian, S., Hollon, S. D., Dobson, K. S., et al. (2006). Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(4): 658-670.
- Dranovsky, A., & Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry*, 59(12): 1136-1143.
- Dridi, D., Zouiten, A., & Mansour, H. B. (2014). Depression: Chronophysiology and chronotherapy. *Biol Rhythm Res*, 45(1): 77-91.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59(12): 1116-1127.
- Dunlop, B. W., Li, T., Kornstein, S. G., et al. (2010). Correlation between patient and clinician assessments of depression severity in the PREVENT study. *Psychiatry Res*, 177(1-2): 177-183.
- Dunlop, B. W., Li, T., Kornstein, S. G., et al. (2011). Concordance between clinician and patient ratings as predictors of response, remission, and recurrence in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 45(1): 96-103.

- Dworkin, S. F. (2011). Temporomandibular disorder (TMD) pain-related disability found related to depression, nonspecific physical symptoms, and pain duration at 3 international sites. *J Evid Based Dent Pract*, 11(3): 143-144.
- Edwards, J. G., & Anderson, I. (1999). Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 57(4): 507-533.
- Ehrental, J. C., Herrmann-Lingen, C., Fey, M., et al. (2010). Altered cardiovascular adaptability in depressed patients without heart disease. *World J Biol Psychiatry*, 11(3): 586-593.
- Ekman, M., Granström, O., Omérov, S., et al. (2013). The societal cost of depression: Evidence from 10,000 Swedish patients in psychiatric care. *Journal of Affective Disorders*, 150(3): 790-797.
- Elhwuegi, A. S. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(3): 435-451.
- Entsuah, R., Derivan, A., & Kikta, D. (1998). Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients. *Clin Ther*, 20(3): 517-526.
- Erhart, M., & Graf von Stillfried, D. (2012, 29.05.2012). Analyse regionaler Unterschiede in der Prävalenz und Versorgung depressiver Störungen auf Basis vertragsärztlicher Abrechnungsdaten - Teil 1 Prävalenz. Retrieved from [http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/Bericht\\_Depressionen\\_20120529.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/Bericht_Depressionen_20120529.pdf)
- Eyding, D., Lelgemann, M., Grouven, U., et al. (2010). Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *Brit Med J*, 341: c4737.
- Falkai, P., & Wittchen, H.-U., (2015). (Hrsg.). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-5® - Deutsche Ausgabe. Göttingen: Hogrefe.
- Fawcett, J., & Kravitz, H. M. (1983). Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*, 44(8 Pt 2): 8-11.
- Fenton, W. S., & Stover, E. S. (2006). Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry*, 19(4): 421-427.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2009). Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 66(3): 260-266.
- Fernandes, G., Goncalves, D. A., de Siqueira, J. T., et al. (2013). Painful temporomandibular disorders, self reported tinnitus, and depression are highly associated. *Arq Neuropsiquiatr*, 71(12): 943-947.
- Fernandez-Pujals, A. M., Adams, M. J., Thomson, P., et al. (2015). Epidemiology and Heritability of Major Depressive Disorder, Stratified by Age of Onset, Sex, and Illness Course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS:SFHS). *PLoS One*, 10(11): e0142197.
- Filakovic, P., Petek, A., Koic, O., et al. (2009). Comorbidity of depressive and dermatologic disorders - therapeutic aspects. *Psychiatr Danub*, 21(3): 401-410.
- Fountoulakis, K. N., Kantartzis, S., Siamouli, M., et al. (2006). Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry*, 7(3): 131-137.
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., et al. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303(1): 47-53.
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., et al. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48(9): 851-855.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetsche, T., et al. (2002). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*, 159(7): 1112-1118.
- Gaebel, W., Sartorius, N., & Zielasek, J. (2013). Revision der Klassifikationssysteme: DSM-5 und ICD-11. *Die Psychiatrie - Grundlagen und Perspektiven*, 10(1): 3-4.
- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., et al. (2011). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*, 155(11): 772-785.
- Gass, P., & Hellweg, R. (2010). Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker for affective disorders? *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(1): 1-4.
- Gass, P., & Riva, M. A. (2007). CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays*, 29(10): 957-961.
- Gastpar, M., Singer, A., & Zeller, K. (2006). Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 39(2): 66-75.
- Gijsman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., et al. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161(9): 1537-1547.
- Glassman, A. H., Bigger, J. T., Jr., & Gaffney, M. (2009). Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major

- depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry*, 66(9): 1022-1029.
- Golden, S. H. (2007). A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*, 3(4): 252-259.
- Gorwood, P. (2010). Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *J Psychopharmacol*, 24(2 Suppl): 15-19.
- Grilo, C. M., Sanislow, C. A., Shea, M. T., et al. (2005). Two-year prospective naturalistic study of remission from major depressive disorder as a function of personality disorder comorbidity. *J Consult Clin Psychol*, 73(1): 78-85.
- Gründer, G., & Benkert, O., (2012). (Hrsg.). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Guaiana, G., Gupta, S., Chiodo, D., et al. (2013). Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: Cd008851.
- Guelfi, J. D., Anseau, M., Timmerman, L., et al. (2001). Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol*, 21(4): 425-431.
- Gulbins, E., Walter, S., Becker, K. A., et al. (2015). A central role for the acid sphingomyelinase/ceramide system in neurogenesis and major depression. *J Neurochem*, 134(2): 183-192.
- Hackett, M. L., Yapa, C., Parag, V., et al. (2005). Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 36(6): 1330-1340.
- Haenisch, B., & Bonisch, H. (2011). Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther*, 129(3): 352-368.
- Hansen, P. E., Wang, A. G., Stage, K. B., et al. (2003). Comorbid personality disorder predicts suicide after major depression: a 10-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, 107(6): 436-440.
- Hansen, R. A., Gartlehner, G., Lohr, K. N., et al. (2005). Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*, 143(6): 415-426.
- Härter, M., (2007). *Praxismanual Depression: Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*. Köln: Dt. Ärzte-Verlag.
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., et al. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 62(10): 1097-1106.
- Hautzinger, M., & Meyer, T. D., (2011). *Bipolar affektive Störungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Henkel, V., Seemüller, F., Obermeier, M., et al. (2009). Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? — Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord*, 115(3): 439-449.
- Hennings, J. M., Owashii, T., Binder, E. B., et al. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res*, 43(3): 215-229.
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Olafsson, E., et al. (2006). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*, 59(1): 35-41.
- Heser, K., Tebarth, F., Wiese, B., et al. (2013). Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: Results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychological Medicine*, 43(8): 1597-1610.
- Hill, J. (2003). Childhood trauma and depression. *Curr Opin Psychiatry*. 16:3–6.
- Himmerich, H., Berthold-Losleben, M., & Pollmacher, T. (2009). [The relevance of the TNF-alpha system in psychiatric disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 77(6): 334-345.
- Hiroe, T., Kojima, M., Yamamoto, I., et al. (2005). Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res*, 135(3): 229-235.
- Hodgson, K., & McGuffin, P. (2013). The genetic basis of depression. In P. J. Cowen, T. Sharp, & J. Y. F. Lau (Hrsg.), *Behavioral Neurobiology of Depression and its Treatment*. New York: Springer. Vol. 14, s. 81-99.
- Hofmann, P., (2002). *Dysthymie Diagnostik und Therapie der chronisch depressiven Verstimmung*. Wien: Springer.
- Holma, I. A., Holma, K. M., Melartin, T. K., et al. (2012). A 5-year prospective study of predictors for disability pension among patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 125(4): 325-334.

- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5): 477-501.
- Hotujac, L. (2005). Treatment of rapid cycling bipolar disorders. *Neuro Endocrinol Lett*, 26 Suppl 1: 67-73.
- Imel, Z. E., Malterer, M. B., McKay, K. M., et al. (2008). A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia. *Journal Of Affective Disorders*, 110(3): 197-206.
- IQWiG. (2005). Bupropion, mirtazapine, and reboxetine in the treatment of depression: Executive summary of final report A05-20C, Version 1.1: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): Executive Summaries. Cologne, Germany.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) & Gesundheitsforschungsrat (GFR) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). (2007). Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen. Retrieved from [https://www.iqwig.de/download/DLR\\_Nutzenbewert\\_07-11-22\\_Druckversion.pdf](https://www.iqwig.de/download/DLR_Nutzenbewert_07-11-22_Druckversion.pdf)
- Ismail, F., Eisenburger, M., Lange, K., et al. (2015). Identification of psychological comorbidity in TMD-patients. *Cranio*: 2151090315Y0000000008.
- Jacka, F. N., Overland, S., Stewart, R., et al. (2009). Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry*, 43(1): 45-52.
- Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., et al. (2014). Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH). *Nervenarzt*, 85(1): 77-87.
- Jacobi, F., Maier, W., & Heinz, A. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Hilfestellung zur Indikation. *Dtsch Arztebl International*, 12(12): [547].
- Jacobs, B. L., van Praag, H., & Gage, F. H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*, 5(3): 262-269.
- Jiang, Q., & Ahmed, S. (2009). An analysis of correlations among four outcome scales employed in clinical trials of patients with major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*, 8: 4.
- Joinson, C., Heron, J., Araya, R., et al. (2012). Association between pubertal development and depressive symptoms in girls from a UK cohort. *Psychol Med*, 42(12): 2579-2589.
- Jones, J. E., Hermann, B. P., Barry, J. J., et al. (2005). Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(2): 172-179.
- Katz, M. M., Bowden, C., Stokes, P., et al. (1997). Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology*, 17(2): 110-115.
- Katz, M. M., Tekell, J. L., Bowden, C. L., et al. (2004). Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology*, 29(3): 566-579.
- Katzow, J. J., Hsu, D. J., & Ghaemi, S. N. (2003). The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disord*, 5(6): 436-442.
- Keller, M. B. (1994). Dysthymia in clinical practice: course, outcome and impact on the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 383: 24-34.
- Kern, J. K., Geier, D. A., Bjorklund, G., et al. (2014). Evidence supporting a link between dental amalgams and chronic illness, fatigue, depression, anxiety, and suicide. *Neuro Endocrinol Lett*, 35(7): 537-552.
- Kessing, L. V., & Bukh, J. D. (2013). [Genetics and stressful life events interact in depression]. *Ugeskr Laeger*, 175(14): 948-951.
- Kessing, L. V., & Nilsson, F. M. (2003). Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*, 73(3): 261-269.
- Khan, A., Khan, S. R., Shankles, E. B., et al. (2002). Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 17(6): 281-285.
- Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. R., et al. (2002). Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1): 40-45.
- Kieback, D. (1982). [Comparison of the Hamilton Depression Rating Scale and the Self Rating Scale BS (v. Zerssen) within a double blind study on the antidepressant effects of trazodone versus amitriptyline (author's transl)]. *Pharmacopsychiatria*, 15(3): 97-102.

- Kindler, S., Samietz, S., Houshmand, M., et al. (2012). Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: a prospective cohort study in the general population. *J Pain*, 13(12): 1188-1197.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., et al. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5(2): e45.
- Kjaergaard, M., Arfwedson Wang, C. E., Waterloo, K., et al. (2014). A study of the psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II, the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample from a healthy population. *Scand J Psychol*, 55(1): 83-89.
- Komaram, R. B., Nukala, S., Palla, J., et al. (2015). A Comparative Study of Efficacy and Safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder. *J Clin Diagn Res*, 9(6): Vc05-vc08.
- Kopf, D., Westphal, S., Luley, C. W., et al. (2004). Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 24(5): 527-531.
- Kornhuber, J., Reichel, M., Tripal, P., et al. (2009). The role of ceramide in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259 Suppl 2: S199-204.
- Kroenke, K., West, S. L., Swindle, R., et al. (2001). Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 286(23): 2947-2955.
- Kruse, J., Petrak, F., Herpertz, S., et al. (2006). Diabetes mellitus und Depression-Eine lebensbedrohliche Interaktion. *Z Psychosom Med Psychother*, 52(3): 289-309.
- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl: 28-34.
- Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P., et al. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*, 146(8): 891-895.
- Lafay-Chebassier, C., Chavant, F., Favreliere, S., et al. (2015). Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *Therapie*, 70(5): 425-432.
- Lam, R. W., & Andersen, H. F. (2006). The influence of baseline severity on efficacy of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: an extended analysis. *Pharmacopsychiatry*, 39(5): 180-184.
- Laux, G. (2011a). Affektive Störungen: Einleitung und Übersicht. In: H.-J. Möller, G. Laux, H.-P. Kapfhammer (Hrsg.). *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie. Band 2: Spezielle Psychiatrie* (4. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Laux, G. (2011b). Depressive Störungen. In: H.-J. Möller, G. Laux, H.-P. Kapfhammer (Hrsg.). *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie. Band 2: Spezielle Psychiatrie* (4. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Laux, G., (2015). Affektive Störungen. In: H.-J. Möller, G. Laux, A. Deister (Hrsg.). *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Laux, G., & Dietmaier, O., (2012). *Praktische Psychopharmakotherapie* (6. Aufl.). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Lee, T. S., Nkouibert Assam, P., Gersing, K. R., et al. (2012). The effectiveness of antidepressant monotherapy in a naturalistic outpatient setting. *Prim Care Companion CNS Disord*, 14(5).
- Lemke, M. R. (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1: 21-25.
- Licht, R. W., Gijsman, H., Nolen, W. A., et al. (2008). Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand*, 118(5): 337-346.
- Lieb, R., Isensee, B., Höfler, M., et al. (2002). Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring. A prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 365-374.
- Litt, M. D., & Porto, F. B. (2013). Determinants of pain treatment response and nonresponse: identification of TMD patient subgroups. *J Pain*, 14(11): 1502-1513.
- Llorca, P. M., Azorin, J. M., Despiegel, N., et al. (2005). Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract*, 59(3): 268-275.
- Lochner, C., Fineberg, N. A., Zohar, J., et al. (2014). Comorbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD): a report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). *Compr Psychiatry*, 55(7): 1513-1519.
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., et al. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*, 117(1-2): 1-17.

- Lorscheider, M., & Fehr, C. (2009). Komorbidität von Abhängigkeitserkrankungen, affektiven Störungen und Angststörungen - Eine Behandlungsherausforderung. *Nervenheilkunde*, 28(8): 523-532.
- Lutz, W., (2010). *Lehrbuch Psychotherapie*, 1. Aufl. Bern: Huber.
- Machado, M., Iskedjian, M., Ruiz, I., et al. (2006). Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*, 22(9): 1825-1837.
- Maes, M., & Meltzer, H. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. *Psychopharmacology*, 10: 933-934.
- Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., et al. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*, 24(1): 27-53.
- Maisa Soares, G., & Rizzatti-Barbosa, C. M. (2015). Chronicity factors of temporomandibular disorders: a critical review of the literature. *Braz Oral Res*, 29.
- Markowitz, J. C., & Weissman, M. M. (2012). Interpersonal Psychotherapy: Past, Present and Future. *Clin Psychol Psychother*, 19(2): 99-105.
- Marneros, A. (2011). Akute psychotische Störungen, schizoaffektive Störungen, wahnhafte Störungen: Einleitung und Übersicht. In: H.-J. Möller, G. Laux, H.-P. Kapfhammer (Hrsg.). *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie*. Band 2: Spezielle Psychiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer., 4. Aufl.
- Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1601): 2485-2494.
- McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., Mancini, D. A., et al. (2005). Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAMD-7 scale. *Can Med Assoc J*, 173(11): 1327-1334.
- Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S., et al. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31(12): 2383-2390.
- Minghelli, B., Morgado, M., & Caro, T. (2014). Association of temporomandibular disorder symptoms with anxiety and depression in Portuguese college students. *J Oral Sci*, 56(2): 127-133.
- Möller, H.-J. (1991). Outcome criteria in antidepressant drug trials: self-rating versus observer-rating scales. *Pharmacopsychiatry*, 24(3): 71-75.
- Möller, H.-J. (2008). Outcomes in major depressive disorder: the evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry*, 9(2): 102-114.
- Möller, H.-J., Laux, G., & Deister, A., (2015). *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Monroe, S. M., Slavich, G. M., & Gotlib, I. H. (2014). Life stress and family history for depression: the moderating role of past depressive episodes. *J Psychiatr Res*, 49: 90-95.
- Montgomery, S. A., Baldwin, D. S., Blier, P., et al. (2007). Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*, 22(6): 323-329.
- Montgomery, S. A., Huusom, A. K., & Bothmer, J. (2004). A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 50(1): 57-64.
- Montgomery, S. A., & Möller, H.-J. (2009). Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol*, 24(3): 111-118.
- Montgomery, S. A., Nielsen, R. Z., Poulsen, L. H., et al. (2014). A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*, 29(5): 470-482.
- Müller, C.-H. (2009). Anwendungsbeobachtungen-Notwendig: mehr Transparenz und Wissenschaftlichkeit. *Dtsch Arztebl International*, 106(42): A-2042.
- Muller, M. J., Szegedi, A., Wetzel, H., et al. (2000). Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 60(2): 137-140.
- Mulrow, C. D., Williams, J. W., Jr., Chiquette, E., et al. (2000). Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med*, 108(1): 54-64.
- Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., et al. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859): 2197-2223.
- Neumann, N.-U., Schulte R.-M. (1988). Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala. Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung. *psycho* 14, 911-924.

- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 27(23): 2763-2774.
- Normann, C., Schmitz, D., Furmaier, A., et al. (2007). Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression. *Biol Psychiatry*, 62(5): 373-380.
- Nutt, D. J. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 69 Suppl E1: 4-7.
- Oestergaard, S., & Møldrup, C. (2011). Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 131(1-3): 24-36.
- Onubogu, U. D. (2014). Pain and depression in older adults with arthritis. *Orthopaedic Nursing*, 33(2): 102-108.
- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., et al. (2004). Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 61(7): 714-719.
- Pan, A., Lucas, M., Sun, Q., et al. (2011a). Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*, 68(1): 42-50.
- Pan, A., Sun, Q., Okereke, O. I., et al. (2011b). Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*, 306(11): 1241-1249.
- Papakostas, G. I. (2006). Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(6): 391-402.
- Papakostas, G. I., Montgomery, S. A., Thase, M. E., et al. (2007a). Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 68(12): 1907-1912.
- Papakostas, G. I., Perlis, R. H., Scalia, M. J., et al. (2006). A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 26(1): 56-60.
- Papakostas, G. I., Thase, M. E., Fava, M., et al. (2007b). Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*, 62(11): 1217-1227.
- Parker, G., Gibson, N. A., Brotchie, H., et al. (2006). Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry*, 163(6): 969-978.
- Patsopoulos, N. A. (2011). A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(2): 217-224.
- Paykel, E. S. (1995). Psychotherapy, medication combinations, and compliance. *J Clin Psychiatry*, 56 Suppl 1: 24-30.
- Petersen, T. J. (2006). Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *J Psychopharmacol*, 20(3 Suppl): 19-28.
- Petridou, E. T., Kousoulis, A. A., Michelakos, T., et al. (2015). Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health*, 20(9): 965-973.
- Porcelli, S., Fabbri, C., & Serretti, A. (2012). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(4): 239-258.
- Posternak, M. A., & Zimmerman, M. (2005). Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 66(2): 148-158.
- Prajapati, A. R. (2014). Pharmacology vs. psychotherapy in the management of depression and anxiety disorders. *Int J Psychotherapy*, 18(2): 50-61.
- Quitkin, F. M., McGrath, P. J., Stewart, J. W., et al. (1996). Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology*, 15(4): 390-394.
- Quitkin, F. M., Rabkin, J. D., Markowitz, J. M., et al. (1987). Use of pattern analysis to identify true drug response. A replication. *Arch Gen Psychiatry*, 44(3): 259-264.
- Quitkin, F. M., Rabkin, J. G., Ross, D., et al. (1984). Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 41(8): 782-786.
- Rajkowska, G. (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*, 48(8): 766-777.
- Reeves, W. C., Strine, T. W., Pratt, L. A., et al. (2011). Mental illness surveillance among adults in the United States. *MMWR Surveill Summ*, 60 Suppl 3: 1-29.
- Riedel, M., Möller, H.-J., Obermeier, M., et al. (2010). Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice. *J Psychiatr Res*, 44(15): 1063-1068.

- Riemann, D., & Voderholzer, U. (2003). Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord*, 76(1-3): 255-259.
- Roca, M., Gili, M., Garcia-Campayo, J., et al. (2013). Stressful life events severity in patients with first and recurrent depressive episodes. *Soc Psych Psych Epid*, 48(12): 1963-1969.
- Röhrig, B., Prel, J.-B. d., Wachtlin, D., et al. (2009). Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl International*, 106(15): 262-268.
- Roland, M., & Torgerson, D. J. (1998). What are pragmatic trials? *Brit Med J*, 316(7127): 285.
- Ruppert, T. (2010). Anwendungsbeobachtungen: Mehr Akzeptanz durch Transparenz. *Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung : DZKF*, 2010(01/02): 20-23.
- Rush, A. J., Kraemer, H. C., Sackeim, H. A., et al. (2006). Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31(9): 1841-1853.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Carmody, T. J., et al. (2005). Self-reported depressive symptom measures: sensitivity to detecting change in a randomized, controlled trial of chronically depressed, nonpsychotic outpatients. *Neuropsychopharmacology*, 30(2): 405-416.
- Rush, A. J., Warden, D., Wisniewski, S. R., et al. (2009). STAR\*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*, 23(8): 627-647.
- Rytwinski, N. K., Scur, M. D., Feeny, N. C., et al. (2013). The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Trauma Stress*, 26(3): 299-309.
- Sachdev, P. S., Parslow, R. A., Lux, O., et al. (2005). Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med*, 35(4): 529-538.
- Salgado-Delgado, R., Tapia Osorio, A., Saderi, N., et al. (2011). Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depress Res Treat*, 2011: 839743.
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., et al. (2004). Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61(7): 705-713.
- Sanderson, W. C., Wetzler, S., Beck, A. T., et al. (1992). Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia. *Psychiatry Res*, 42(1): 93-99.
- Sarro-Maluquer, M., Ferrer-Feliu, A., Rando-Matos, Y., et al. (2013). [Depression in the elderly: prevalence and associated factors]. *Semergen*, 39(7): 354-360.
- Schauenburg, H., & Hofmann, B. (2007). *Psychotherapie der Depression* (2. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Scherrer, J. F., Chrusciel, T., Garfield, L. D., et al. (2012). Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*, 200(2): 137-142.
- Schildkraut, J. J. (1995). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(4): 524-533; discussion 523-524.
- Schneibel, R., Brakemeier, E. L., Wilbertz, G., et al. (2012). Sensitivity to detect change and the correlation of clinical factors with the Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory in depressed inpatients. *Psychiatry Res*, 198(1): 62-67.
- Schoenfeld, T. J., & Cameron, H. A. (2015). Adult Neurogenesis and Mental Illness. *Neuropsychopharmacology*, 40(1): 113-128.
- Schramm, E. (2010). *Interpersonelle Psychotherapie* (3. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Schueler, Y. B., Koesters, M., Wieseler, B., et al. (2011). A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand*, 123(4): 247-265.
- Schulte-Körne, G., & Allgaier, A.-K. (2008). Genetik depressiver Störungen. *Z Kinder Jug-Psych*, 36(1): 27-43.
- Seligman, M. E. P., (1975). *Helplessness: on depression, development, and death*. New York: W.H. Freeman.
- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64(6): 527-532.
- Shapero, B. G., Black, S. K., Liu, R. T., et al. (2014). Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. *J Clin Psychol*, 70(3): 209-223.
- Singh, H., Maharaj, R. G., & Naidu, R. (2015). Oral health among the elderly in 7 Latin American and Caribbean cities, 1999-2000: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 15: 46.
- Singh, N., & Reece, J. (2014). Psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination for adolescents with major depressive disorder: A meta-analysis. *Aust Educ Dev Psychol*, 31(1): 47-65.



- Smith, D., Dempster, C., Glanville, J., et al. (2002). Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 180: 396-404.
- Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 67 Suppl 6: 16-22.
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R. V., et al. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*, 181: 208-213.
- Srinivasan, V., Smits, M., Spence, W., et al. (2006). Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, 7(3): 138-151.
- Stassen, H. H., Angst, J., Hell, D., et al. (2007). Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry*, 68(8): 1195-1205.
- Steiger, A., & Kimura, M. (2010). Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *J Psychiatr Res*, 44(4): 242-252.
- Stein, M. B., Cox, B. J., Afifi, T. O., et al. (2006). Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med*, 36(5): 587-596.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., et al. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*, 56(9): 640-650.
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Balluz, L. S., et al. (2008). Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Psychiatr Serv*, 59(12): 1383-1390.
- Studd, J. (2015). Personal view: Hormones and depression in women. *Climacteric*, 18(1): 3-5.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157(10): 1552-1562.
- Sun, J., Li, Z., Buys, N., et al. (2015). Correlates of comorbid depression, anxiety and helplessness with obsessive-compulsive disorder in Chinese adolescents. *J Affect Disord*, 174: 31-37.
- Sundararajan, S., Muthukumar, S., & Rao, S. R. (2015). Relationship between depression and chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*, 19(3): 294-296.
- Suresh, K. V., Shenai, P., Chatra, L., et al. (2015). Oral mucosal diseases in anxiety and depression patients: Hospital based observational study from south India. *J Clin Exp Dent*, 7(1): e95-99.
- Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., et al. (2009). Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, 70(3): 344-353.
- Tadic, A., Helmreich, I., Mergl, R., et al. (2010). Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. *J Affect Disord*, 120(1-3): 86-93.
- Takiguchi, T., Yoshihara, A., Takano, N., et al. (2015). Oral health and depression in older Japanese people. *Gerodontology*, 2015 Feb 3.
- Taylor, D., Sparshatt, A., Varma, S., et al. (2014). Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *Brit Med J*, 348: g1888.
- Taylor, M. J., Freemantle, N., Geddes, J. R., et al. (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives Of General Psychiatry*, 63(11): 1217-1223.
- Tellenbach, H., (1961). *Melancholie Zur Problemgeschichte · Typologie Pathogenese und Klinik*. Berlin ;Heidelberg: Springer.
- Thase, M. E., Entsuah, A. R., & Rudolph, R. L. (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 178: 234-241.
- Thase, M. E., Greenhouse, J. B., Frank, E., et al. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*, 54(11): 1009-1015.
- Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Vrijland, P., et al. (2010). Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 25(4): 189-198.
- Thome, J., Sakai, N., Shin, K., et al. (2000). cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci*, 20(11): 4030-4036.
- Tiemeier, H., van Dijck, W., Hofman, A., et al. (2004). Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry*, 61(4): 369-376.

- Uher, R., Farmer, A., Maier, W., et al. (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*, 38(2): 289-300.
- Uher, R., Maier, W., Hauser, J., et al. (2009). Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry*, 194(3): 252-259.
- Uher, R., Perlis, R. H., Placentino, A., et al. (2012). Self-report and clinician-rated measures of depression severity: can one replace the other? *Depress Anxiety*, 29(12): 1043-1049.
- Urade, C. S., Mahakalkar, S. M., & Tiple, P. G. (2015). A comparative study of the clinical efficacy and safety of agomelatine with escitalopram in major depressive disorder patients: A randomized, parallel-group, phase IV study. *J Pharmacol Pharmacother*, 6(4): 198-203.
- Vaccarino, A. L., Sills, T. L., Evans, K. R., et al. (2008). Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, 110(3): 270-276.
- Vali, A., Roohafza, H., Keshteli, A. H., et al. (2015). Relationship between subjective halitosis and psychological factors. *Int Dent J*, 65(3): 120-126.
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 150(3): 736-744.
- Vares, E. A., Salum, G. A., Spanemberg, L., et al. (2015). Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS One*, 10(8): e0136037.
- VFA. (2016, 23.04.2007). Nicht-interventionelle Studien - Arten, Einsatzgebiete und Erkenntniswert. Retrieved from <http://www.vfa.de/embed/nis-arten-und-ziele.pdf>
- Voderholzer, U., & Fritz, H., (2013). *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the art 2012/2013*, 8. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., et al. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859): 2163-2196.
- Vriend, C., Raijmakers, P., Veltman, D. J., et al. (2014). Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(2): 159-164.
- Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., et al. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287(14): 1840-1847.
- Watanabe, N., Otori, I. M., Nakagawa, A., et al. (2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*(12): Cd006528.
- Weiß, C., (2010). *Basiswissen medizinische Statistik* (5. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Weitz, E. S., Hollon, S. D., Twisk, J., et al. (2015). Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(11): 1102-1109.
- Wender, P. H., Kety, S. S., Rosenthal, D., et al. (1986). Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43(10): 923-929.
- Wiener, R. C., Wiener, M. A., & McNeil, D. W. (2015). Comorbid depression/anxiety and teeth removed: Behavioral Risk Factor Surveillance System 2010. *Community Dent Oral Epidemiol*.
- Williams, J. W., Jr., Mulrow, C. D., Chiquette, E., et al. (2000). A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*, 132(9): 743-756.
- Willich, S. N. (2006). Randomisierte kontrollierte Studien: Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Arztebl Int*, 103(39): A-2524.
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., et al. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 59(3): 364-370.
- Wisniewski, S. R., Rush, A. J., Nierenberg, A. A., et al. (2009). Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 166(5): 599-607.
- Witt, C. M., Treszl, A., & Wegscheider, K. (2011). Comparative Effectiveness Research: Externer Validität auf der Spur. *Dtsch Arztebl Int*, 108(46): A-2468-A-2474.
- Wittchen, H.-U., & Hoyer, J., (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., et al. (2010). *Depressive Erkrankungen*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 51. Robert Koch-Institut, Berlin.
- Wu, X., Al-Abedalla, K., Rastikerdar, E., et al. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res*, 93(11): 1054-1061.
- Wulsin, L., & Singal, B. (2003). Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosomatic Medicine*, 65(2): 201-210.

- Yang, X. R., Song, Y., Zhang, X., et al. (2014). [Study on the influence of psychological factors in developing manifestations of temporomandibular disorders]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 23(4): 460-464.
- Ye, D. Q., Zhang, Z. J., & Li, Y. (2012). [TREK1 potassium channels and depression]. *Yao Xue Xue Bao*, 47(11): 1403-1408.
- Zarate, C., Jr., Machado-Vieira, R., Henter, I., et al. (2010). Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry*, 18(5): 293-303.
- Zhang, Y., Yang, H., Yang, S., et al. (2013). Antidepressants for bipolar disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural Regeneration Research*, 8(31): 2962-2974.
- Zhu, Z., Galatzer-Levy, I. R., & Bonanno, G. A. (2014). Heterogeneous depression responses to chronic pain onset among middle-aged adults: A prospective study. *Psychiatry Research*, 217(1-2): 60-66.
- Ziegelstein, R. C. (2001). Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA*, 286(13): 1621-1627.
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., et al. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 150(2): 384-388.
- Zimmerman, M., Mattia, J. I., & Posternak, M. A. (2002). Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry*, 159(3): 469-473.
- Zimmerman, M., Posternak, M. A., & Chelminski, I. (2004). Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*, 38(6): 577-582.
- Zobel, I., Kech, S., van Calker, D., et al. (2011). Long-term effect of combined interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy in a randomized trial of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 123(4): 276-282.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufige somatische und psychische Komorbiditäten bei depressiven Erkrankungen .....	6
Abbildung 2: Ätiopathogenese-Modell der Depression (Laux, 2015).....	7
Abbildung 3: Übersicht verschiedener neurobiologischer Faktoren der Depression .....	7
Abbildung 4: Integratives biopsychosoziales Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Brakemeier et al., 2008) .	14
Abbildung 5: Symptome zur Diagnosestellung der Depression nach ICD-10 (modifiziert nach Dilling, 2014).....	16
Abbildung 6: Klassifikation der Depression nach klinischen Prägnanztypen (modifiziert nach Laux, 2011b).....	21
Abbildung 7: Klassifikation der Depression nach symptomatischen Leitsymptomen (modifiziert nach Laux, 2011b).....	22
Abbildung 8: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien (modifiziert nach DGPPN et al., 2015).....	23
Abbildung 9: Schema zum Verlauf depressiver Erkrankungen (Gründer & Benkert, 2012 nach Kupfer, 1993).....	26
Abbildung 10: Drei Ebenen der Untersuchung zur Beurteilung einer medizinischen Strategie (Willich, 2006).....	37
Abbildung 11: Ablauf der Studie zur Depressions-Spektrums-Störung .....	43
Abbildung 12: Skalenerhebung und Dokumentation der bisherigen Medikation im zeitlichen Verlauf der DSS-Studie. ....	44
Abbildung 13: Geschlechterverteilung der im Zeitraum 2009-2012 insgesamt aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten .....	52
Abbildung 14: Mittleres Alter der im Zeitraum 2009-2012 insgesamt aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten .....	52
Abbildung 15: ICD-10 Hauptdiagnose bei Entlassung der im Zeitraum 2009-2012 insgesamt aufgenommenen Patienten, der Studienpatienten und der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten .....	53
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Antidepressiva-Wirkstoffgruppen in der 1. Studienwoche ..	55
Abbildung 17: Geschlechterverteilung der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten .....	56
Abbildung 18: Mittleres Alter der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten.	56
Abbildung 19: Hauptdiagnose der nach Antidepressiva-Wirkstoffgruppe unterteilten Studienpatienten .....	57
Abbildung 20: Verteilung der CGI-S Werte auswertbarer Studienpatienten .....	59
Abbildung 21: Verteilung der CGI-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten .....	60
Abbildung 22: Verteilung der CGI-I Werte auswertbarer Studienpatienten .....	61
Abbildung 23: Verteilung der CGI-I Differenzen auswertbarer Studienpatienten.....	62
Abbildung 24: Verteilung der Bf-S Werte auswertbarer Studienpatienten .....	63
Abbildung 25: Verteilung der Bf-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten .....	64
Abbildung 26: Verteilung der HAMD-17 Werte auswertbarer Studienpatienten .....	65
Abbildung 27: Verteilung der HAMD-17 Differenzen auswertbarer Studienpatienten.....	66
Abbildung 28: Verteilung der HAMD-17 Werte auswertbarer Studienpatienten .....	67
Abbildung 29: Verteilung der HAMD-7 Differenzen auswertbarer Studienpatienten.....	68
Abbildung 30: Verteilung der MADRS Werte auswertbarer Studienpatienten .....	69
Abbildung 31: Verteilung der MADRS Differenzen auswertbarer Studienpatienten .....	70
Abbildung 32: Verteilung der BDI-II Werte auswertbarer Studienpatienten .....	71
Abbildung 33: Verteilung der BDI-II Differenzen auswertbarer Studienpatienten .....	72
Abbildung 34: Verlauf der kalkulierten Skalenkorrelation nach Pearson .....	76
Abbildung 35: HAMD-17 Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe.....	78

Abbildung 36: HAMD-7 Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe.....	79
Abbildung 37: MADRS Remissionsraten der Gesamtstichprobe unter Verwendung unterschiedlicher MADRS Cut-Off-Werte.....	80
Abbildung 38: MADRS Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe.....	81
Abbildung 39: BDI-II Response- und Remissionsraten der Gesamtstichprobe .....	82
Abbildung 40: Verteilung der CGI-S Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	83
Abbildung 41: Verteilung der CGI-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	84
Abbildung 42: Verteilung der CGI-I Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	85
Abbildung 43: Verteilung der CGI-I Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	86
Abbildung 44: Verteilung der Bf-S Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	87
Abbildung 45: Verteilung der Bf-S Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	88
Abbildung 46: Verteilung der HAMD-17 Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	90
Abbildung 47: Verteilung der HAMD-17 Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	91
Abbildung 48: Verteilung der HAMD-7 Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	92
Abbildung 49: Verteilung der HAMD-7 Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	93
Abbildung 50: Verteilung der MADRS Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	94
Abbildung 51: Verteilung der MADRS Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	95
Abbildung 52: Verteilung der BDI-II Werte auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	96
Abbildung 53: Verteilung der BDI-II Differenzen auswertbarer Studienpatienten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	97
Abbildung 54: HAMD-17 Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	98
Abbildung 55: HAMD-7 Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	98
Abbildung 56: MADRS Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe.....	99
Abbildung 57: BDI-II Responderaten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	100
Abbildung 58: HAMD-17 Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe.....	101
Abbildung 59: HAMD-7 Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe.....	101
Abbildung 60: MADRS Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	102
Abbildung 61: BDI-II Remissionsraten nach verabreichter Wirkstoffgruppe .....	103
Abbildung 62: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	141
Abbildung 63: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	142
Abbildung 64: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	143
Abbildung 65: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	144
Abbildung 66: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	145
Abbildung 67: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	146
Abbildung 68: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	147
Abbildung 69: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	148
Abbildung 70: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	149
Abbildung 71: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	150
Abbildung 72: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie .....	151

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD-10 Verschlüsselungen für depressive Störungen (DIMDI, 2015b).....	18
Tabelle 2: DSM-5 Klassifikation für depressive Störungen (APA, 2013; Falkai & Wittchen, 2015).....	19
Tabelle 3: Antidepressiva eingeteilt nach klinisch-therapeutischem Wirkprofil (Laux & Dietmaier, 2012) .....	29
Tabelle 4: Antidepressiva eingeteilt nach ihrer chemischen Struktur (Laux & Dietmaier, 2012).....	29
Tabelle 5: Antidepressiva eingeteilt nach primären, pharmakologischen Angriffspunkten im ZNS (Benkert & Hippus, 2015) .....	29
Tabelle 6: Unterschiede zwischen Studien- und Alltagsbedingungen (modifiziert nach Laux & Dietmaier, 2012).....	37
Tabelle 7: In der DSS-Studie eingesetzte Antidepressiva-Medikationen (Benkert & Hippus, 2015)....	49
Tabelle 8: Verabreichte Medikationen in der 1. Studienwoche .....	54
Tabelle 9: Anzahl der nach verabreichter Antidepressiva-Wirkstoffgruppe auswertbaren Patienten in der 1. Studienwoche .....	55
Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit gleichbleibender Medikation zu den jeweiligen Messzeitpunkten .....	57
Tabelle 11: Mittelwerte der Skala CGI-S zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	59
Tabelle 12: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den CGI-S Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	59
Tabelle 13: Mittelwerte der Skala CGI-I zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	61
Tabelle 14: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den CGI-I Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>2</sub> -t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>1</sub> .....	61
Tabelle 15: Mittelwerte der Skala Bf-S zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	63
Tabelle 16: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den Bf-S Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	63
Tabelle 17: Mittelwerte der Skala HAMD-17 zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	66
Tabelle 18: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den HAMD-17 Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	66
Tabelle 19: Mittelwerte der Skala HAMD-7 zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	67
Tabelle 20: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den HAMD-7 Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	68
Tabelle 21: Mittelwerte der Skala MADRS zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	69
Tabelle 22: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den MADRS Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	69
Tabelle 23: Mittelwerte der Skala BDI-II zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	71
Tabelle 24: Ergebnisse der gepaarten T-Tests zwischen den BDI-II Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>2</sub> + t <sub>4</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	71
Tabelle 25: Skalenpaarungen der Korrelationsanalyse .....	73
Tabelle 26: Korrelation der Skalen HAMD-17 und HAMD-7 .....	73
Tabelle 27: Korrelation der Skalen HAMD-17 und MADRS.....	74
Tabelle 28: Korrelation der Skalen HAMD-7 und MADRS.....	74
Tabelle 29: Korrelation der Skalen HAMD-17 und Bf-S.....	75
Tabelle 30: Korrelation der Skalen HAMD-7 und Bf-S.....	75
Tabelle 31: Korrelation der Skalen MADRS und Bf-S .....	76
Tabelle 32: Kappa-Werte der HAMD-17 und MADRS Remissionsgrenzwerte.....	77
Tabelle 33: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den CGI-S Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>3</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	84
Tabelle 34: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den CGI-I Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>2</sub> + t <sub>3</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>1</sub> .....	86
Tabelle 35: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den Bf-S Skalenwerten der Messzeitpunkte t <sub>1</sub> -t <sub>3</sub> und dem Messzeitpunkt t <sub>0</sub> (Aufnahme).....	88

Tabelle 36: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den HAMD-17 Skalenwerten der Messzeitpunkte $t_1$ - $t_3$ und dem Messzeitpunkt $t_0$ (Aufnahme).....	90
Tabelle 37: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den HAMD-7 Skalenwerten der Messzeitpunkte $t_1$ - $t_3$ und dem Messzeitpunkt $t_0$ (Aufnahme).....	92
Tabelle 38: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den MADRS Skalenwerten der Messzeitpunkte $t_1$ - $t_3$ und dem Messzeitpunkt $t_0$ (Aufnahme).....	94
Tabelle 39: Ergebnisse der Regressionsanalyse zwischen den BDI-II Skalenwerten der Messzeitpunkte $t_2$ und $t_0$ (Aufnahme).....	96
Tabelle 40: Durchschnittliche Responseraten der Fremdbeurteilungsskalen.....	99
Tabelle 41: Durchschnittliche Remissionsraten der Fremdbeurteilungsskalen.....	102
Tabelle 42: Erster Teil der Studiendatenbank der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie.....	152
Tabelle 43: Zweiter Teil der Studiendatenbank der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie.....	154

## 10. Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR	Serotonintransportergen
AAP	atypische Antipsychotika
APA	American Psychiatric Association
ASM	saure Sphingomyelinase
AWB	Anwendungsbeobachtung
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
Bf-S	Befindlichkeits-Skala
BRFSS	Behavioral Risk Factor Surveillance Survey
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CGI-I	Clinical Global Impressions Scale-Improvement Scale
CGI-S	Clinical Global Impressions Scale-Severity Scale
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIPS	Collegium Internationale Psychiatriae Salarum
CM	Clinical Modification
CREB	cAMP Response Element-binding Protein
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
DA	Dopamin
DALYs	Disability-adjusted Life Years
DBS	Tiefenhirnstimulation
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DEGS1-MH	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSS-Studie	Studie zur Depressions-Spektrums-Störung
EKT	Elektrokrampftherapie
F00-F99	ICD Verschlüsselungen des Kapitels V-Psychische und Verhaltensstörungen
FMS	Fibromyalgiesyndrom
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GFR	Gesundheitsforschungsrat
GM	German Modification
GT	Gesprächstherapien
HAMD	Hamilton Depression Scale
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPT-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
HT	Serotonin-Rezeptor
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPT	interpersonelle Psychotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
MADRS	Montgomery Asberg Depression Scale
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
MARS	Munich Antidepressant Response Signature Project
MT	Melatonin-Rezeptor
NA	Noradrenalin
NARI	überwiegende oder selektive NA-Wiederaufnahmehemmer
NaSSA	noradrenerges bzw. spezifisch serotonerges Antidepressivum mit $\alpha$ 2-adrenozeptor-antagonistischer Wirkung
NDRI	kombinierte selektive NA- und DA-Wiederaufnahmehemmer



NEMESIS	The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIS	nicht interventionelle Studie
NSMRI	nichtselektive Monoaminwiederaufnahmehemmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
REM	Rapid Eye Movement
RPT	randomisierte pragmatische Studie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SNRI	kombinierte 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TSH	Thyreotropin
TZA	trizyklische Antidepressiva
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YLD	Years Lived with Disability
ZNS	Zentralnervensystem

## 11. Anhang

Nachfolgend sind die Erhebungsbögen und Randomisierungslisten der DSS-Studie sowie die für diese Auswertung relevanten Teile der Studiendatenbank angefügt.

<b>PROJEKT "DEPRESSIONS-SPEKTRUMS-STÖRUNG"</b>			
Datum	___/___/___ (Tag/Monat/Jahr)	Lfd. Nr.	_____
<u>Aufnahme/Tag 0</u>		Patienten-Etikett	
<b>Demografische Daten</b>			
Alter	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Jahre	Körpergröße	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm
		Gewicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg
Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich	
Familienstand	<input type="checkbox"/> allein lebend	<input type="checkbox"/> in Partnerschaft	<input type="checkbox"/> verwitwet
Beschäftigungsstatus	<input type="checkbox"/> berufstätig	wenn ja, <input type="checkbox"/> Vollzeit oder <input type="checkbox"/> Teilzeit	
	<input type="checkbox"/> in Ausbildung	<input type="checkbox"/> Hausfrau/-mann	
	<input type="checkbox"/> arbeitslos	<input type="checkbox"/> arbeitsunfähig	<input type="checkbox"/> Rente
Nikotinkonsum	<input type="checkbox"/> Raucher	<input type="checkbox"/> Nichtraucher	<input type="checkbox"/> ehemaliger Raucher
<b>Anamnese</b>			
<input type="checkbox"/> Anzahl früherer depressiver Episoden	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Ersterkrankungsalter	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Dauer der aktuellen Episode	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Wochen		
<input type="checkbox"/> Suizidversuche	<input type="checkbox"/> ja, Anzahl: _____	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
<b>Somatische Begleiterkrankungen</b>			
<input type="checkbox"/> Hypertonie	<input type="checkbox"/> KHK	<input type="checkbox"/> Z. n. Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> Z. n. Schlaganfall/TIA
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Schilddrüsenerkrankungen		
<input type="checkbox"/> Lipidstoffwechselstörungen	<input type="checkbox"/> Erkrankung der Leber _____		(bitte spezifizieren)
<input type="checkbox"/> Gastritis	<input type="checkbox"/> Alkoholabusus		
<input type="checkbox"/> Schmerzen	<input type="checkbox"/> Rheumatische Erkrankungen		

Abbildung 62: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

**Vorbehandlung**

<input type="checkbox"/> keine	<u>Therapie-Dauer</u> (in Monaten)	<u>Therapie-Erfolg</u>
<input type="checkbox"/> Tranquillizer	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Trizyklische Antidepressiva	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> SSRI	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> SNRI	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> SSNRI	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Mirtazapin	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Bupropion	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> MAO-Hemmer	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Johanniskraut/pflanzliche Antidepressiva	□□□	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

**Letzte Medikation:** \_\_\_\_\_ mg/d

**Psychotherapie** durch

- FA für Psychiatrie und Psychotherapie
- FA für Psychosomatische Medizin
- Ärztl. Psychotherapeuten
- Psycholog. Psychotherapeuten
- Psychologe
- Andere \_\_\_\_\_
- Esoterik, Heilpraktiker

\_\_\_\_\_ Monate/Jahr

Abbildung 63: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

**Kriterien für Therapieresistenz (Stufeneinteilung)\***

- 1       2       3       4       5       6

- \* Stufe 1: Versagen eines adäquat durchgeführten Behandlungsversuches mit einem Antidepressivum  
Stufe 2: Versagen eines zweiten Antidepressivums aus einer anderen Substanzklasse  
Stufe 3: Versagen eines adäquat durchgeführten Behandlungsversuches mit einem trizyklischen Antidepressivum  
Stufe 4: Versagen eines adäquat durchgeführten Behandlungsversuches mit einem MAO-Hemmer  
Stufe 5: Versagen einer Augmentationsbehandlung (Lithium)  
Stufe 6: Versagen einer Serie bilateraler Elektrokrampf(EKT)-Behandlungen

**Leitsymptomatik**

- Schlafstörung       Antriebsstörung       Angst  
 Schmerz       Kognitive Störung       Psychotische Symptomatik

**Diagnostische Zuordnung**

- Melanchol. Typus       Psychot. Typus       Dysthymia  
 Organ. depr. Störung       Saisonale Depression       Atypische Depression  
 Reaktive Störung, Anpassungs-/Belastungsstörung       Verbitterungsstörung  
 Bipolare Depression (Ausschlusskriterium nach DSM-IV-TR)  
 Sonstige (F 38, 39)

**ICD-10: F \_\_\_\_\_**

Abbildung 64: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

**Checkliste Typisierung**

	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>	<u>Unbekannt</u>	<u>Score</u>
<b>Pol 1</b>				
Genetische Belastung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Biorhythmusstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Psychotische Symptomatik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicht-Reagibilität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nachgewiesene, somatische Ko-Morbidität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schlafentzugsresponse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Pol 2</b>				
Aktuelle Konflikte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chronische Konflikte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Körperliche Belastungsfaktoren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Zahlreiche/existentielle "life events"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kindheitstraumen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Migration (kulturell, sozial)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Pol 3</b>				
Neurotizismus (Ängstlichkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Persönlichkeitsakzentuierung (Temperament)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lebensphilosophie/-stil (Glaube, Werte)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

Abbildung 65: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

**Verlaufsbogen**

Lfd. Nr. \_\_\_\_\_

Patienten-Etikett

Parameter/Zeit	Datum*: Tag 0	Datum: Tag 7	Datum: Tag 14	Datum: Tag 21	Datum: Entlassung/Abbruch Tag _____
CGI-S					
CGI-I					
HAMD-17					
HAMD-7					
MADRS					
BDI-II					
Bf-S					
IPDE					
IKP					
Cortisol					
CRP					
TSH					
TDM					
Antidepressivum Dosis mg/d					
Co-Medikation					

\* Tag/Monat/Jahr

Abbildung 66: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

**Verlauf**

Schlafentzug  ja  Response  
 Non-Response

Lichttherapie  ja

Akupunktur  ja

---

SKID-II  ja

---

Psychotrope  
 Co-Medikation \_\_\_\_\_

---

Besondere  
 Vorkommnisse \_\_\_\_\_  
 (z. B. SV)

---

Behandlungsabbruch nach  Tag  Tagen  
 wegen  UAW  
 Non-Compliance  
 mangelnder Wirkung  
 sonstige Gründe: \_\_\_\_\_

---

Abbildung 67: Erhebungsbögen der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

**Randomisierungsliste - Depressions-Spektrums-Störungs-Studie**

<b>BLOCK 1</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Mirtazapin			
Reboxetin			
Agomelatin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Escitalopram			
Venlafaxin/Duloxetin			
Agomelatin			
Bupropion			
Bupropion			
Reboxetin			
Escitalopram			
Mirtazapin			

<b>BLOCK 2</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Bupropion			
Mirtazapin			
Bupropion			
Escitalopram			
Venlafaxin/Duloxetin			
Mirtazapin			
Reboxetin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Agomelatin			
Escitalopram			
Reboxetin			
Agomelatin			

Abbildung 68: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie



<b>BLOCK 3</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Mirtazapin			
Mirtazapin			
Agomelatin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Reboxetin			
Escitalopram			
Bupropion			
Bupropion			
Escitalopram			
Agomelatin			
Reboxetin			
Venlafaxin/Duloxetin			

<b>BLOCK 4</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Escitalopram			
Reboxetin			
Reboxetin			
Agomelatin			
Bupropion			
Mirtazapin			
Escitalopram			
Bupropion			
Mirtazapin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Agomelatin			

2

Abbildung 69: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

<b>BLOCK 5</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Escitalopram			
Mirtazapin			
Bupropion			
Agomelatin			
Reboxetin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Reboxetin			
Bupropion			
Venlafaxin/Duloxetin			
Escitalopram			
Mirtazapin			
Agomelatin			

<b>BLOCK 6</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Escitalopram			
Bupropion			
Mirtazapin			
Reboxetin			
Escitalopram			
Bupropion			
Agomelatin			
Reboxetin			
Agomelatin			
Mirtazapin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Venlafaxin/Duloxetin			

3

Abbildung 70: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

<b>BLOCK 7</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Mirtazapin			
Agomelatin			
Agomelatin			
Reboxetin			
Bupropion			
Reboxetin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Escitalopram			
Escitalopram			
Bupropion			
Venlafaxin/Duloxetin			
Mirtazapin			

<b>BLOCK 8</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Bupropion			
Venlafaxin/Duloxetin			
Mirtazapin			
Bupropion			
Escitalopram			
Reboxetin			
Mirtazapin			
Escitalopram			
Agomelatin			
Venlafaxin/Duloxetin			
Agomelatin			
Reboxetin			

4

Abbildung 71: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

<b>BLOCK 9</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Bupropion			
Reboxetin			
Mirtazapin			
Bupropion			
Agomelatin			
Escitalopram			
Venlafaxin/Duloxetin			
Venlafaxin/DUloxetin			
Reboxetin			
Mirtazapin			
Escitalopram			
Agomelatin			

<b>BLOCK 10</b>	<b>Datum</b>	<b>Station</b>	<b>Name</b>
Agomelatin			
Bupropion			
Reboxetin			
Escitalopram			
Bupropion			
Venlafaxin/Duloxetin			
Escitalopram			
Venlafaxin/Duloxetin			
Agomelatin			
Mirtazapin			
Reboxetin			
Mirtazapin			

5

Abbildung 72: Randomisierungslisten der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

Tabelle 42: Erster Teil der Studiendatenbank der Depressions-Spektrums-Störungs-Studie

Pat.-Nr.	ICD-10 Diagnose	Alter	Geschlecht	Medikation				CGI-S				
				t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>4</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>4</sub>
1	F32.2	55	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	5	5	4	2
2	F33.2	49	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	5	5	5	4	4
3	F31.4	51	w	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	5	5	5	5	3
4	F32.2	47	m	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	5	4	4	4	3
5	F33.1	26	w	Bupropion	-	-	-	-	-	-	-	-
6	F33.2	49	m	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	-	-	-	-	-
7	F33.2	47	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	-	-	-	-	-
8	F32.1	46	w	Reboxetin	Reboxetin	-	Reboxetin	-	-	-	-	-
9	F32.2	45	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	-	-	-	-	-
10	F32.2	40	m	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	-	-	-	-	-
11	F33.1	59	m	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	-	-	-	-	-
12	F33.2	59	w	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	F32.2	53	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	-	-	-	-	-
14	F32.2	43	w	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	-	-	-	-	-
15	F32.2	44	m	Escitalopram	Escitalopram	-	Escitalopram	-	-	-	-	-
16	F32.2	20	w	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	-	-	-	-	-
17	F33.2	57	w	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	6	-	-	-	-
18	F32.1	62	w	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	-	-	-	-	-
19	F33.2	59	w	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	-	-	-	-	-
20	F33.2	47	m	Agomelatin	-	-	Agomelatin	-	-	-	-	-
21	F33.2	49	w	Venlafaxin	Venlafaxin	-	Venlafaxin	-	-	-	-	-
22	F32.2	39	m	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	-	-	-	-	-
23	F33.2	48	w	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	-	-	-	-	-
24	F33.1	59	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	-	-	-	-	-
25	F33.2	36	w	Bupropion	Bupropion	Bupropion	Bupropion	-	-	-	-	-
26	F33.2	60	w	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	F31.4	52	w	Reboxetin	Reboxetin	Reboxetin	Reboxetin	7	6	5	5	3
28	F32.2	42	w	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	6	5	5	4	6
29	F33.2	58	w	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	7	6	6	5	2
30	F34.0	29	w	Valproinsäure	Valproinsäure	Valproinsäure	Valproinsäure	3	3	3	4	2
31	F43.2	42	m	Mirtazapin	Mirtazapin	-	-	6	5	5	4	4
32	F32.2	56	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	5	5	5	4
33	F33.2	51	w	Reboxetin	Reboxetin	Reboxetin	Citalopram	6	5	4	4	2
34	F32.2	42	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	-	-	-	-	-
35	F32.2	46	m	-	-	Agomelatin	Agomelatin	5	5	5	6	3
36	F32.2	45	m	-	Mirtazapin	Mirtazapin	Venlafaxin	6	6	6	5	2
37	F32.2	60	w	Mirtazapin	Mirtazapin	-	Mirtazapin	6	5	4	-	3
38	F33.2	42	m	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	5	5	4	5	1
39	F31.4	55	m	-	-	Escitalopram	Escitalopram	5	4	4	4	3
40	F32.2	34	m	Reboxetin	Reboxetin	Reboxetin	Reboxetin	-	-	-	-	-
41	F32.2	48	w	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	F32.2	36	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	4	3	2
43	F32.2	49	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Sertralin	5	5	5	4	3
44	F33.2	49	m	Bupropion	Bupropion	Bupropion	Bupropion	6	5	4	4	2
45	F43.2	50	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	4	4	4	4	3
46	F33.2	39	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	5	5	4	5
47	F34.1	38	w	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	-	6	5	4	3	-
48	F32.2	60	m	Mirtazapin	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	2	2	4	4	3
49	F32.2	48	w	Bupropion	Bupropion	Bupropion	Escitalopram	6	6	5	5	2
50	F33.2	57	w	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	5	5	5	4	3
51	F32.2	45	w	-	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	6	5	5	4	2
52	F43.21	41	w	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	5	4	3
53	F32.2	37	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	5	5	4	4	3
54	F34.1	51	m	-	-	Reboxetin	Reboxetin	6	5	5	4	3
55	F33.1	52	m	-	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	5	4	4	4	2
56	F32.2	47	m	-	-	-	-	5	5	5	4	2
57	F33.2	45	w	Agomelatin	Agomelatin	-	-	6	5	3	-	-
58	F33.2	50	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	5	4	3
59	F33.2	57	w	-	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	6	5	5	5	3
60	F32.2	46	w	Escitalopram	Citalopram	Citalopram	Citalopram	6	5	5	5	2
61	F33.2	42	w	Sertralin	Sertralin	Sertralin	Mirtazapin	6	6	5	6	3
62	F33.2	57	w	Escitalopram	Escitalopram	Duloxetin	Mirtazapin	6	5	5	5	3
63	F33.2	43	w	-	-	-	-	5	4	4	4	3
64	F31.4	52	m	Escitalopram	Mirtazapin	Mirtazapin	-	6	5	4	4	-
65	F33.1	56	m	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Agomelatin	4	4	4	5	3
66	F33.2	57	m	-	Agomelatin	-	Agomelatin	5	-	3	-	3
67	F33.2	44	w	-	Bupropion	-	Bupropion	5	-	5	-	3
68	F32.2	43	w	-	Agomelatin	-	Agomelatin	6	-	6	-	5

69	F32.2	52	w	-	Agomelatin	-	Agomelatin	6	-	5	-	5
70	F32.2	46	m	-	Escitalopram	-	Escitalopram	6	-	5	-	3
71	F32.2	29	m	Mirtazapin	Mirtazapin	-	Mirtazapin	7	5	4	-	3
72	F32.2	27	m	-	Bupropion	-	Bupropion	6	-	4	-	3
73	F32.2	44	m	-	Mirtazapin	-	Mirtazapin	6	-	5	-	3
74	F33.2	51	w	-	Bupropion	-	Bupropion	6	-	5	-	4
75	F32.2	44	w	-	Agomelatin	-	Agomelatin	6	-	5	-	4
76	F32.2	57	m	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	-	-	-	-	-
77	F32.2	42	m	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	6	6	4	5	2
78	F32.2	36	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	6	5	4	4	2
79	F33.2	56	w	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	5	5	4	3
80	F33.2	43	m	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Citalopram	6	6	5	4	2
81	F32.2	48	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	5	4	3
82	F33.2	33	w	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	5	5	4	4	3
83	F33.2	43	w	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	5	5	5	4	4
84	F33.2	47	w	-	Escitalopram	-	Escitalopram	6	5	4	-	3
85	F33.2	46	w	-	Agomelatin	-	Agomelatin	5	-	6	-	6
86	F32.2	46	m	-	Escitalopram	-	Citalopram	5	-	6	-	4
87	F33.2	41	w	Citalopram	Citalopram	Citalopram	Citalopram	6	5	4	3	3
88	F32.2	44	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	5	5	4	-	4
89	F32.2	57	m	-	-	-	Citalopram	7	-	-	-	6
90	F33.2	34	m	-	Mirtazapin	-	Mirtazapin	4	-	4	-	3
91	F32.2	41	w	-	Mirtazapin	-	Mirtazapin	6	-	5	-	5
92	F33.2	34	m	-	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	5	-	5	5	4
93	F32.2	45	m	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	6	5	4	3	2
94	F32.2	58	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	5	5	4
95	F32.2	60	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	4	3	3
96	F32.3	49	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	4	4	3
97	F32.2	43	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	6	5	4	4	4
98	F32.1	44	m	Paroxetin	Paroxetin	Paroxetin	Paroxetin	6	5	4	4	2
99	F33.2	59	m	Venlafaxin	Paroxetin	Paroxetin	Paroxetin	6	5	5	4	3
100	F32.2	53	w	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	5	5	-	4
101	F33.2	59	w	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	5	5	5	4	2
102	F32.2	53	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	-	6	5	4	4	-
103	F31.4	41	m	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	5	5	4	3
104	F32.2	48	m	Escitalopram	-	-	-	6	4	-	-	-
105	F33.2	47	m	Venlafaxin	-	-	-	5	5	-	-	-
106	F33.2	31	m	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	-	5	4	4	4	-
107	F32.2	58	w	-	-	-	-	5	5	5	5	4
108	F32.2	38	m	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	-	5	4	5	4	-
109	F32.1	39	m	-	-	-	-	5	5	4	4	4
110	F32.2	35	m	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	Mirtazapin	5	5	5	5	3
111	F33.2	34	m	-	Bupropion	Bupropion	Bupropion	6	-	4	-	3
112	F33.2	59	m	-	Duloxetin	Duloxetin	Duloxetin	6	5	5	4	3
113	F32.2	45	w	-	Bupropion	Bupropion	Bupropion	5	-	5	-	3
114	F33.2	51	w	Citalopram	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	6	5	5	5	4
115	F32.3	48	w	Opipramol	Escitalopram	Escitalopram	Escitalopram	5	5	4	4	2
116	F33.2	58	w	Venlafaxin	Venlafaxin	Venlafaxin	Moclobemid	6	5	5	4	4
117	F33.2	64	w	-	Sertralin	Sertralin	Sertralin	5	5	5	4	2
118	F33.2	41	w	Citalopram	Citalopram	-	Citalopram	6	5	4	-	3
119	F32.2	53	w	Mirtazapin	-	Escitalopram	Escitalopram	6	5	5	4	3
120	F32.1	56	m	Sertralin	Sertralin	Sertralin	Sertralin	6	5	5	5	3
121	F32.2	52	w	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	Agomelatin	6	4	4	4	3
122	F33.3	49	m	Sertralin	Sertralin	Sertralin	Reboxetin	5	5	4	4	2
123	F33.2	42	m	Paroxetin	Paroxetin	Paroxetin	Paroxetin	6	5	5	5	3
124	F32.2	33	w	Citalopram	Citalopram	Citalopram	Citalopram	5	5	3	4	2
125	F33.2	63	m	-	-	-	-	6	5	5	-	5



69	-	4	-	3	9	-	8	-	5	34	-	27	-	20	20	-	14	-	12	34	-	31	-	29	23	16	4
70	-	3	-	1	10	-	6	-	2	23	-	16	-	2	17	-	9	-	1	43	-	31	-	4	36	25	4
71	2	2	-	1	2	-	5	-	9	31	22	10	-	2	18	14	7	-	2	45	23	7	-	2	30	10	9
72	-	3	-	1	4	-	9	-	2	16	-	10	-	1	10	-	8	-	1	25	-	22	-	4	23	16	12
73	-	3	-	2	10	-	5	-	8	19	-	16	-	2	13	-	9	-	1	45	-	25	-	2	49	21	7
74	-	3	-	2	8	-	6	-	10	21	-	15	-	6	12	-	9	-	2	34	-	18	-	8	29	32	16
75	-	3	-	1	7	-	7	-	9	24	-	22	-	14	14	-	13	-	8	40	-	31	-	17	25	23	14
76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	16	9	12	15	11	8	4	5	9	23	21	22	21	19	45	31	29
77	3	2	3	1	4	8	8	5	4	28	23	16	14	4	16	13	10	11	4	32	31	22	24	6	23	8	5
78	3	2	2	1	4	5	3	5	2	20	20	14	9	2	14	12	9	3	2	24	24	21	14	4	8	2	3
79	3	3	2	1	7	13	5	12	10	24	22	19	15	6	14	14	12	9	4	31	28	27	22	9	33	22	10
80	3	3	2	1	13	10	7	6	3	25	25	19	10	3	14	14	11	6	1	33	33	25	12	4	32	26	10
81	3	3	3	2	7	7	8	6	6	28	17	13	14	19	17	11	7	8	12	35	23	21	21	24	46	20	15
82	3	2	2	1	12	10	4	4	4	19	15	14	11	6	10	7	7	7	2	24	23	19	15	3	24	11	3
83	3	3	3	3	6	9	7	9	4	19	19	17	14	14	13	14	9	8	8	33	31	26	19	20	20	18	11
84	2	2	-	1	8	3	7	-	8	20	6	4	-	4	13	3	3	-	2	13	12	6	-	6	23	7	7
85	-	4	-	6	9	-	9	-	9	24	-	32	-	20	15	-	13	-	11	30	-	35	-	31	30	25	28
86	-	3	-	2	7	-	6	-	0	18	-	21	-	6	9	-	13	-	3	25	-	27	-	7	33	8	1
87	4	3	2	1	5	6	10	9	3	20	17	11	6	3	18	10	5	4	1	32	27	19	11	3	39	17	2
88	3	3	-	3	1	0	4	-	5	14	15	15	-	13	7	6	8	-	7	20	21	25	-	17	14	10	13
89	-	-	-	4	6	-	-	-	-	27	-	-	-	16	15	-	-	-	9	36	-	-	-	30	24	-	-
90	-	2	-	2	7	-	10	-	6	18	-	20	-	12	12	-	12	-	7	25	-	24	-	17	32	25	15
91	-	3	-	3	4	-	12	-	11	26	-	18	-	19	14	-	11	-	10	39	-	24	-	25	40	30	30
92	-	3	3	2	9	-	11	6	4	30	-	17	16	11	18	-	10	12	9	36	-	23	27	15	16	17	14
93	3	3	2	2	9	5	10	2	8	14	18	10	8	3	12	11	5	4	2	24	26	17	16	4	25	10	4
94	3	3	4	3	5	7	12	3	-	24	22	21	19	10	15	15	14	14	7	36	29	24	26	15	38	23	26
95	3	2	1	1	4	10	3	2	2	30	17	10	7	6	19	12	4	4	3	43	20	15	10	8	26	2	2
96	3	3	2	1	0	0	0	0	2	19	14	11	10	5	12	8	5	8	2	36	22	16	14	5	21	10	2
97	4	3	2	1	12	5	6	6	7	23	20	15	9	17	12	12	9	4	10	34	31	23	19	23	24	21	20
98	3	2	1	1	9	11	5	8	5	31	24	14	9	5	17	15	9	5	4	42	38	25	23	2	18	14	0
99	3	3	2	1	6	3	6	3	4	30	20	16	11	6	19	14	9	7	3	45	34	26	20	8	34	15	13
100	3	3	-	2	5	8	5	-	4	33	30	22	-	16	18	17	14	-	10	47	38	34	-	19	25	16	12
101	3	3	2	1	21	9	7	6	4	25	16	16	14	1	13	9	10	8	0	35	28	25	15	2	21	14	2
102	3	3	1	-	11	9	11	2	-	18	15	11	5	-	10	9	7	4	-	33	22	18	10	-	32	23	10
103	3	3	3	1	7	8	8	2	0	16	13	11	8	3	13	7	10	8	2	16	22	20	17	6	21	9	0
104	2	-	-	-	8	0	-	-	-	22	5	-	-	-	14	3	-	-	-	26	6	-	-	-	14	2	-
105	3	-	-	-	11	8	-	-	-	18	11	-	-	-	12	5	-	-	-	22	15	-	-	-	17	-	-
106	3	3	3	-	8	6	10	5	-	12	15	15	5	-	9	9	10	2	-	21	28	24	6	-	28	20	-
107	3	3	3	2	6	7	7	-	9	26	21	17	16	10	15	14	10	10	6	40	34	25	20	12	31	29	20
108	3	3	2	-	9	5	3	5	-	19	7	14	6	-	14	5	9	5	-	30	12	22	14	-	36	20	-
109	3	3	2	2	5	5	3	13	7	20	13	10	7	6	13	7	6	4	4	33	25	21	13	8	38	27	22
110	3	3	3	1	6	7	10	5	10	14	16	18	15	2	9	10	12	11	1	29	23	27	20	7	19	18	16
111	-	4	-	2	4	-	7	-	9	28	-	13	-	11	15	-	7	-	0	33	-	19	-	8	20	21	17
112	3	2	2	1	2	3	6	3	3	18	22	15	10	6	12	8	11	8	2	21	22	23	16	9	33	10	3
113	-	3	-	1	8	-	8	-	3	23	-	7	-	9	12	-	7	-	5	38	-	18	-	14	33	37	18
114	3	2	3	1	5	0	8	2	0	35	24	18	18	5	18	14	10	11	2	40	32	26	24	3	28	19	7
115	3	2	2	1	5	4	11	4	8	25	16	14	16	7	14	9	10	9	3	22	27	22	18	6	34	29	11
116	3	3	2	2	12	7	11	12	9	31	30	17	12	16	16	15	10	6	12	40	33	31	21	29	47	38	28
117	3	2	2	1	7	9	8	4	5	16	20	15	12	3	12	13	9	8	2	35	29	24	18	2	16	10	1
118	3	2	-	1	3	4	4	-	2	16	16	14	-	1	12	10	8	-	0	26	28	18	-	1	20	2	1
119	3	3	2	1	9	10	9	9	3	5	18	15	15	5	4	11	8	8	3	27	28	28	23	5	25	18	0
120	3	3	3	1	9	7	9	4	3	26	26	19	25	11	14	15	12	17	6	45	34	36	28	6	38	20	7
121	2	2	2	1	11	4	4	5	3	26	17	10	9	6	14	10	5	5	5	26	19	13	12	8	24	16	1
122	3	3	2	1	7	7	5	3	1	23	19	17	13	5	13	12	10	10	4	35	28	21	20	3	23	17	5
123	4	3	2	1	6	5	7	1	7	32	19	18	13	5	15	12	11	7	3	40	33	22	21	4	47	25	12
124	3	3	2	1	10	2	2	2	0	14	9	5	4	2	11	6	4	3	1	28	22	8	9	4	34	7	1
125	3	3	-	3	12	5	7	-	6	22	19	15	-	10	13	12	10	-	7	31	27	21	-	19	18	2	1



## 12. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux möchte ich mich ganz herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die hervorragende Betreuung, Unterstützung und kritische Durchsicht meiner Arbeit bedanken.

Frau Dr. Kerstin Sander und Herrn Dr. Alexander Brunnauer vom Zentralklinikum in Wasserburg möchte ich ganz herzlich für ihre geduldige, kompetente und unkomplizierte Hilfe bei all meinen Fragen danken.

Herrn Guido Distler vom Zentralklinikum in Wasserburg danke ich für die Durchführung der Patienten-Screenings und die mühevollen Aufnahme der Studiendaten.

Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff und insbesondere Herrn Alexander Bauer vom statistischen Beratungslabor des Instituts für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich ganz herzlich für ihre kompetente und ausführliche Beratung in statistischen Fragestellungen.

Bei Herrn Dipl.-Stat. Martin Dörr vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München und bei Frau Dr. Sissi Artmann vom Zentralklinikum in Wasserburg bedanke ich mich ebenfalls für die diesbezügliche Hilfe.

Meiner Freundin Anja Woertge danke ich für ihre aufmunternden Worte, liebevolle Geduld und Durchsicht meiner Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Frau Angelika Heimsoth und Herrn Prof. Dr. Volker Heimsoth (+), die mir mein Studium ermöglicht haben und mich unterstützt haben, wo sie nur konnten.

## Eidesstattliche Versicherung

Heimsoth, Cai Christian

Name, Vorname

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Differenzielle Response- und Remissionsraten verschiedener Antidepressiva-Wirkstoffgruppen und ihre Abhängigkeit von unterschiedlichen Ratingskalen Grenzwertdefinitionen: Ergebnisse aus einer klinischen Depressionsstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 26.07.2018

Ort, Datum

Cai Christian Heimsoth

Unterschrift Doktorandin/Doktorand