

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Therapieprädiktion und Verlaufsevaluation  
bei stationären depressiven Patienten  
mit Hilfe des Beck-Depression-Inventar II (BDI-II)**

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

vorgelegt von  
Marie-Therese Margarete Kithil  
aus Günzburg

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Cornelius Schüle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Laux

PD Dr. Wolfgang Strube

Dekan: Professor Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2023

## Eidesstattliche Versicherung

---

Kithil, Marie-Therese Margarete

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Therapieprädiktion und Verlaufsevaluation bei stationären depressiven Patienten mit Hilfe des Beck-Depression-Inventar II (BDI II)“ 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.

Marie-Therese Margarete Kithil

---

Offingen, 18.07.2023

Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation  
mit der elektronischen Fassung

Doktorandin: Frau Marie-Therese Margarete Kithil  
Adresse: Dorfstrasse 34, 89362 Offingen, Deutschland

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel „Therapieprädiktion und Verlaufsevaluation bei stationären depressiven Patienten mit Hilfe des Beck-Depression-Inventar II (BDI II)“ in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Marie-Therese Margarete Kithil

---

Offingen, 18.07.2023

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	7
1.1	Depressionen .....	7
1.1.1	Stellenwert der Depression in der medizinischen Versorgung .....	7
1.1.2	Klinische Symptomatik .....	8
1.1.3	Klassifikation .....	9
1.1.4	Diagnostik .....	10
1.1.5	Verlauf der Erkrankung .....	11
1.1.6	Therapie der Erkrankung .....	13
1.1.7	Evaluation der Effizienz der Akuttherapie und Therapiewechsel .....	17
1.2	Therapieprädiktion .....	19
1.2.1	Biomarker als Prädiktor .....	20
1.2.2	Klinische Prädiktoren .....	23
1.2.3	Early Improvement als Prädiktor .....	24
1.3	Der BDI-2 .....	29
1.3.1	Entwicklung des BDI-II .....	29
1.3.2	Evidenz des BDI-II .....	30
1.3.3	Anwendung des BDI-II .....	31
1.3.4	Der BDI-II im Vergleich zu anderen Ratings .....	31
1.4	Fragestellung und Hypothese .....	33
1.5	Zielsetzung .....	34
2	Methodik .....	35
2.1	Patientenkollektiv .....	35
2.2	Studiendesign .....	36
2.2.1	Das Bias Problem .....	40
2.3	Fallzahlberechnung .....	41
2.4	Gruppeneinteilung .....	41
2.5	Statistische Analysen .....	43
3	Ergebnisse .....	45
3.1	Deskriptive Daten .....	45
3.1.1	Patientenkollektiv .....	45
3.1.2	Medikation .....	47
3.2	Auswertung der BDI-II Fragebögen .....	49

3.3	Cut-Off Bestimmung durch ROC-Kurven .....	50
3.3.1	ROC-Kurven .....	51
3.3.2	Sensitivität und Spezifität .....	53
3.3.3	Patientenflow .....	57
3.4	Auswirkungen der Medikation .....	61
4	Diskussion .....	65
4.1	Zusammenfassung .....	65
4.2	Unterschied zu anderen Studien .....	65
4.3	Fallzahl, Patientenkollektiv, Sozialanamnese .....	67
4.4	Aufenthaltsdauer, Diagnose und Verlauf .....	68
4.5	Medikation .....	68
4.6	Der BDI-II im Verlauf .....	69
4.7	Bestimmung von Cut-Off und Zeitpunkt für Early Improvement .....	71
4.8	Einfluss von Medikamenten .....	74
5	Zusammenfassung .....	76
6	Tabellenverzeichnis .....	80
7	Literaturverzeichnis .....	88
8	Danksagung .....	93

# 1 Einleitung

## 1.1 Depressionen

### 1.1.1 Stellenwert der Depression in der medizinischen Versorgung

Ein Sechstel aller Menschen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einer Depression, wovon aber nur etwa ein Viertel bis die Hälfte professionelle Hilfe in Anspruch nimmt. Bei rund der Hälfte trifft die Krankheit sowohl das Arbeits- wie auch das Privatleben der Betroffenen stark. Depressionen bei Erwachsenen sind ein sehr häufiges und gleichzeitig auch unterbehandeltes Krankheitsbild, welches ein hohes Maß an Beeinträchtigung mit sich bringt. Auch außerhalb psychiatrischer Einrichtungen, in vielen anderen Fachdisziplinen, sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich wird das medizinische Fachpersonal häufig mit depressiven Patienten konfrontiert. (Ebmeier, Donaghey, & Steele, 2006)

In einem Ranking der Krankheiten mit hoher Krankheitslast, gemessen in *disability-adjusted life years* (DALYs), sind Depressionen zwischen 1990 und 2010 von Platz 15 auf Platz 11 gestiegen. (Gunther et al., 2007) Depressionen verursachen eine erhebliche Krankheitslast, nicht nur für den Patienten selbst, sondern auch für dessen soziales Umfeld. Ergebnisse aus der ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) beschreiben in DALYs, wie sehr die gesamte Lebensqualität sowohl durch den vorzeitigen Tod als auch durch Lebensjahre, die durch die Erkrankung beeinträchtigt sind, gemindert wird. (Gunther et al., 2007) Mathers geht davon aus, dass im Jahre 2030 die Depression in Ländern mit hohem Einkommen die Krankheit sein wird, die die Lebensqualität am stärksten einschränkt. (Mathers & Loncar, 2006)

Die Mortalitätsrate ist bei Patienten mit affektiven Erkrankungen um bis zu 150 % höher als in der Gesamtbevölkerung. Dabei zählt der Suizid als letzte Konsequenz einer depressiven Episode zu einem der Hauptgründe für die erhöhte Mortalität. Das spezifische Risiko, das mit affektiven Erkrankungen assoziiert ist, ist um das 12- bis 20-fache erhöht. Depressionen spielen bei etwa 50 % der Suizide bei Erwachsenen eine zentrale Rolle. (Angst, Angst, & Stassen, 1999) Ungefähr 60-70 % der Patienten mit einer akuten Depression kennen Suizidgedanken, und 10 -15 % der depressiven Patienten begehen jedes Jahr Suizid. (Moller, 2003)

Auch ökonomisch gesehen sind Depressionen eine enorme Belastung für unsere Gesellschaft. Nach einer Untersuchung der European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) lagen die durchschnittlichen Kosten pro Patient und Jahr bei 686 €. Daraus ergeben sich Gesamtkosten, hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung von 1,6 Mrd. Euro pro Jahr. Bei

diesen Zahlen wurden nur die institutionalisierten Patienten berücksichtigt und sind daher wohl eher unterschätzt. (Friemel, Bernert, Angermeyer, & Konig, 2005) Schaut man sich die Langzeitkosten (Zeitraum: 5 Jahre gesamt, davon 2 Jahre vor und 3 Jahre nach Krankheitsbeginn) für Krankenkassen in Deutschland an, welche durch depressive Patienten im Vergleich zu Patienten ohne psychiatrische Erkrankung entstehen, sind diese mit 4.102 € pro Jahr etwa drei Mal höher. Im Jahr der Diagnosestellung sind sie sogar fast viermal höher als im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv. Gerade wegen diesen hohen Kosten in der Anfangszeit der Erkrankung, ist zum einen eine gute Primärprävention elementar, zum anderen benötigt man eine gute Strategie für eine schnelle Intervention, um eine zeitnahe Genesung zu erreichen. (Stamm, Reinhard, & Salize, 2010)

Die jährlichen Gesamtkosten der Depressionen in Europa wurden für 2004 auf 118 Milliarden Euro geschätzt. Dabei fallen 42 Milliarden Euro an direkten Kosten (für ambulante Behandlung, Medikamente, Krankenhauseinweisungen) und 76 Milliarden Euro an indirekten Kosten durch Krankheit und Mortalität an. Damit sind Depressionen die teuerste psychische Erkrankung in Europa, welche die gesamte europäische Wirtschaftsleistung um circa 1 % mindert. Um diese Kostenexplosion zu stoppen, ist weitere Grundlagenforschung von Nöten. Vor allem benötigt wird eine bessere Früherkennung und Prävention, effektivere Behandlungen sowie ein gutes Patientenmanagement, um diese enormen Kosten, die durch Depressionen entstehen, zu reduzieren. (Sobocki, Jonsson, Angst, & Rehnberg, 2006) Nicht zuletzt sind die hohen Kosten der Dauer der Behandlung sowie der häufigen Rezidive geschuldet. Eine frühere Erkennung kann einen früheren Therapiebeginn mit einer schnelleren Medikationseinstellung ermöglichen. Zudem können kürzere Rekonvaleszenzen die Kosten deutlich reduzieren.

### **1.1.2 Klinische Symptomatik**

Eine depressive Episode äußert sich klinisch mit drei spezifischen Symptomen: In erster Linie beschreiben die Patienten eine gedrückte Stimmung. Die Patienten berichten außerdem über einen allgemeinen Interessenverlust und Freudlosigkeit. Und drittens bestehen meist ein verminderter eigener Antrieb und eine erhöhte Ermüdbarkeit, die schon nach kleiner Anstrengung durch fehlende Energie auftreten können. Diese drei Symptome werden daher als Hauptkriterien angesehen. (Dilling, 2015)

Weitere häufige Symptome sind verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit sowie ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen. Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit treten oft bereits bei leichten depressiven Episoden auf. Die Patienten beschreiben häufig auch

negative und pessimistische Zukunftsperspektiven. Des weiteren bestehen häufig Suizidgedanken und es folgen Selbstverletzungen und suizidale Handlungen. Zudem treten Schlafstörungen und ein verminderter Appetit auf. Diese Symptome werden als Nebenkriterien betrachtet.

Obwohl charakteristische Stimmungsschwankungen auftreten können, ändert sich die Stimmung grundsätzlich nur wenig. Das klinische Bild zeigt allerdings auch beträchtliche individuelle Unterschiede: so kann es zusätzlich auch zu erhöhter Reizbarkeit, exzessivem Alkoholgenuss, histrionischem Verhalten oder zu einer Verstärkung von phobischen oder zwanghaften Symptomen kommen.

Zur Diagnosestellung einer Depression ist ein Zeitkriterium von mindestens zwei Wochen vorgesehen. Auch hier können natürlich individuelle Ausnahmen gemacht werden, wenn zum Beispiel eine besondere Schwere der Symptomatik vorliegt. Hinzu kommen Symptome wie mangelnde Schwingungsfähigkeit, frühmorgendliches Erwachen und ein Morgentief. Auch kommt es häufig zu einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit. Ein deutlicher Appetitverlust mit Gewichtsverlust von häufig mehr als 5 Prozent des Köpergewichts und ein deutlicher Libidoverlust gehören zu den somatischen Symptomen. Wenn mindestens vier dieser Symptome eindeutig diagnostizierbar sind, spricht man gar von einem somatischen Syndrom. (Dilling, 2015)

### 1.1.3 Klassifikation

Die Depression ist eine klinische Diagnose und wird anhand ihrer Symptome entweder über das internationalen standardisierten Diagnose- und Klassifikationssystems ICD-10 (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der WHO oder anhand des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV) der American Psychiatric Association eingeordnet. In Deutschland ist die Einteilung nach ICD-10 üblich (im Folgenden zitiert nach Dilling (Dilling, 2015): Es werden leichte, mittlere und schwere Episoden voneinander unterschieden. Für eine leichte depressive Episode müssen zwei von drei Hauptkriterien und mindestens eines der Nebenkriterien erfüllt werden, um eine Depression diagnostizieren zu können. Für eine mittelgradige depressive Episode werden wieder zwei von drei Hauptsymptomen sowie mindestens drei der Nebensymptomen erfüllt. Bei der schweren depressiven Episode zeigt sich der Patient oft sehr verzweifelt und agitiert. Fehlendes Selbstwertgefühl, das Gefühl von Nutzlosigkeit oder Schuld sind sehr stark vorhanden und es besteht meist auch ein hohes Suizidrisiko. Es müssen alle drei Hauptsymptome sowie mindestens fünf Nebensymptome vorhanden sein, einige davon besonders stark ausgeprägt. Bei schweren

Episoden sind meist auch die Kriterien für ein somatisches Syndrom erfüllt. Außerdem ist es dem Patienten während einer solch schweren Episode meist nicht oder nur begrenzt möglich, soziale, häusliche oder berufliche Aktivitäten auszuüben.

Darüber hinaus kann eine schwere depressive Episode auch mit psychotischen Symptomen wie Wahnideen, Halluzinationen oder depressivem Stupor auftreten. Beim Wahn dreht es sich oft um Versündigung oder Verarmung. Die Halluzinationen sind häufig entweder akustischer Art und bestehen aus anklagenden und diffamierenden Stimmen oder Geruchshalluzinationen von Fäulnis und verwesendem Fleisch.

Von einzelnen depressiven Episoden sind die rezidivierenden depressiven Störungen zu unterscheiden. Die depressiven Episoden können jeden oben beschriebenen Schweregrad erreichen und mit oder ohne psychotische Symptome auftreten. Zwischen den Episoden dürfen sich aber keine Episoden mit gehobener Stimmung und Hyperaktivität, welche die Kriterien einer Manie erfüllen, zeigen. Meist besteht zwischen den einzelnen Episoden eine vollständige Genesung. Nur eine Minderheit der meist älteren Patienten zeigt auch eine anhaltende Depression. Die Episoden müssen mindestens zwei Wochen andauern und es sollte eine symptomfreie Zeit von mindestens einigen Monaten dazwischen liegen. (Dilling, 2015)

Codierung nach ICD.10 (Dilling, 2015)

F32 Depressive Episode .....

- .0 Leichte depressive Episode
- .1 Mittelgradige depressive Episode
- .2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
- .3 Schwere depressive Episode mit psychotische Symptome

F33 Rezidivierende Depressive Störung .....

- .0 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
- .1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
- .2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
- .3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen

#### 1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik von Depressionen und depressiven Episoden beruht im Wesentlichen auf dem im Patientengespräch erhobenen psychopathologischen Befund. Hier müssen entsprechend Haupt-

und Nebensymptome erkannt werden. Eine andere psychische Störung sollte differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Ferner sollte auch eine somatische, insbesondere hirnorganische Ursache ausgeschlossen werden. Außerdem muss der Gebrauch bzw. Missbrauch von psychotropen Substanzen ausgeschlossen werden.

Um die Depression zu objektivieren und den Schweregrad der Depression zu erfassen, stehen dem Untersucher zahlreiche Fragebögen zur Verfügung. Diese Fragebögen nützen auch bei der Verlaufsbeurteilung der Depression. Man unterscheidet zunächst Fragebögen zur Fremdbeurteilung von Selbstbeurteilungsfragebögen. Bekannte Vertreter der Fremdbeurteilungsbögen sind beispielsweise die Hamilton-Depression-Rating-Skala oder der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Selbstbeurteilungsfragebögen sind zum Beispiel der BDI-II oder die Hospital Anxiety Depression Scale. Auf die Fragebögen wird später noch genauer eingegangen.

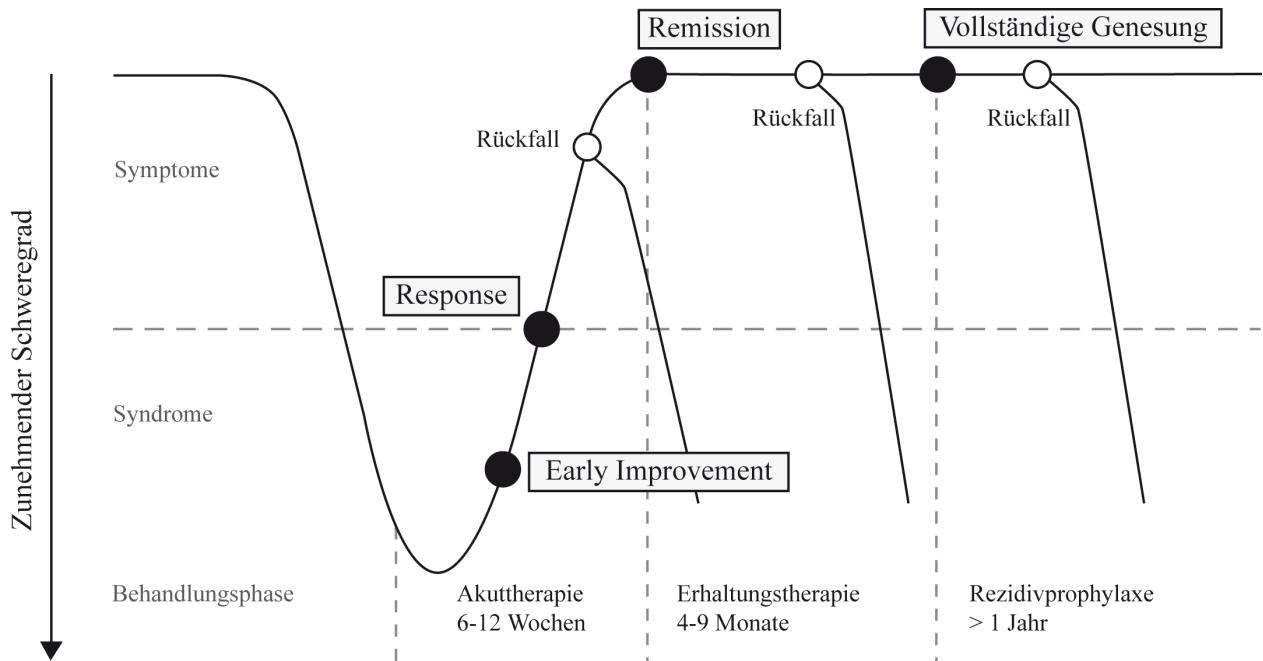
### **1.1.5 Verlauf der Erkrankung**

Depressionen verlaufen meist in zeitlich begrenzten Phasen, also Episoden ab und heilen häufig auch ohne Behandlung aus. Studien aus der Zeit vor dem Einsatz von Psychopharmaka zeigen Episoden mit einer durchschnittlichen Dauer von sechs bis acht Monaten. Heute geht man von einer Episodendauer von nur noch 16 Wochen, bei richtig behandelten unipolaren Depressionen aus. Die Ausprägung der Symptomatik ist dabei individuell sehr unterschiedlich. Betrachtet man den Verlauf über die gesamte Lebenszeit, kommt es bei mehr als 50 % der Patienten zu mindestens einer weiteren depressiven Episode nach der Ersterkrankung. Erkrankt ein Patient an einer zweiten Episode, so liegt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Episode bereits bei 70 %, nach der dritten Episode bei 90 % (Schneider, Härter, & Schorr, 2017). In den meisten Fällen ist die Depression eine wiederkehrende oder chronische Erkrankung, die den Einzelnen oft ein ganzes Leben lang begleitet. (Uher & Pavlova, 2016)

Durch den typischen Verlauf der Depression nach einem Modell von Kupfer (Kupfer, 1991) mit dem verbundenen Rückfallrisiko und den jeweiligen Therapiezielen ist eine entsprechende Struktur entstanden. So verläuft die Therapie entsprechend des Krankheitsverlaufes in drei Phasen: die Akuttherapie, die Fortsetzungstherapie und Erhaltungstherapie.

Man unterscheidet drei Phasen

Grafik nach dem Modell von Kupfer (Kupfer, 1991):



Als Akutphase bezeichnet man die Phase von Therapiebeginn bis zum Einsetzen der Remission. Diese Remission ist das Ziel der Akuttherapie. Remission sollte mindesten zwei Dinge enthalten: Der Patient sollte asymptatisch sein und sich in seiner psychosozialen und beruflichen Funktion deutlich verbessert haben.

Die Erhaltungstherapie schließt sich der Akutphase an und dient der Erhaltung und Stabilisierung der Remission. Wenn in dieser Phase der Therapie die Symptome wieder auftreten, wird dies als Rückfall innerhalb dieser Episode angesehen.

Die Rezidivprophylaxe zielt darauf ab, eine Wiederholung der Depression und das damit verbundene Suizidrisiko zu vermeiden und letztlich eine komplett funktionelle Wiederherstellung zu erreichen. (Bauer, Whybrow, Angst, Versiani, & Moller, 2002)

*Definition von Symptomveränderungen (nach S3 Leitlinien)*

„Early Improvement“

*in dieser Arbeit:* Reduzierung der Symptome um mind. 20 % nach zwei Wochen (im Bezug zur Baseline)

<b>Ansprechen („Response“)</b>	Reduzierung der depressiven Symptomatik in den gängigen Skalen (z. B. Hamilton, BDI-II, PHQ-D, HDRS) um 50 % des Ausgangswertes zu Behandlungsbeginn
<b>Remission</b>	Vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes oder ein weitgehend symptomfreier Zustand nach der Akuttherapie
<b>Rückfall („Relapse“)</b>	Wieder Auftreten einer depressiven Episode während der Erhaltungstherapie
<b>Vollständige Genesung</b>	Symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach Remission
<b>Rezidiv</b>	Wiederauftreten einer depressiven Episode nach vollständiger Genesung

Als „Early Improvement“ wird eine zwar noch recht leichte, allerdings auch sehr frühe Verbesserung der Symptomatik bezeichnet. Da diese Studie „Early Improvement“, also eine Verbesserung in der frühen Akutphase der antidepressiven Therapie behandelt, wird im Folgenden genauer auf die Akutphasentherapie eingegangen.

### 1.1.6 Therapie der Erkrankung

Das Ziel der Therapie von Depressionen ist zumindest eine Besserung der Symptome, im Idealfall aber eine komplette Remission bis hin zur absoluten Symptomfreiheit zu erreichen (Keller, 2003). Patienten selbst erwarten sich von der Therapie: mentale Gesundheit mit Optimismus und Selbstvertrauen; die Rückkehr zu einem „normalem“ Leben, mit einem normalen Ich-Gefühl; sowie einen normalen Grad an Funktionalität. (Zimmerman et al., 2006)

So sind in den S3 Leitlinien die Therapieziele folgendermaßen definiert:

- die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und letztlich eine vollständige Remission zu erreichen;
- die Mortalität, insbesondere durch Suizid zu verringern;
- die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederherzustellen;

- das seelische Gleichgewicht wieder zu erreichen, sowie die Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu reduzieren.

Am Anfang einer Behandlung steht zunächst das Erstellen eines umfassenden Behandlungskonzepts basierend auf das Ansprechen früherer Behandlungen, dem aktuellen klinischen Bild und der Ausprägung der Symptome, einschließlich der Suizidalität. Nicht zuletzt sollten auch die Präferenzen des Patienten ernst genommen und eine Entscheidung über eine stationäre Behandlung getroffen werden. (Bauer et al., 2002)

### *Medikamentöse Therapie*

Die Entwicklung von Antidepressiva ist wohl die größte Errungenschaft in der Therapie von Depressionen. Die medikamentöse Therapie ist in der Behandlung der Depressionen obligat. Die akute Wirkung besteht aus einem sedierenden Effekt. Diese vegetative Symptomatik ist sowohl bei Gesunden, als auch bei depressiven Patienten nachzuweisen. Die antidepressive Wirkung entfaltet sich durch die Dauergabe und ist nur bei psychisch Erkrankten zu beobachten. (Karow & Lang-Roth, 2001)

Antidepressiva werden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Trizyklische Antidepressiva (TZA)
- Tetrazyklische Antidepressiva
- Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (NRIs)
- Selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRIs)
- Monoamin Oxidase Hemmer (MAOI) (sowohl irreversibel und reversibel Hemmer der Monoaminoxidase A)
- „Andere“ Antidepressiva, hierzu zählen z.B. Bupropion als Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahmehemmer, Tianeptin als 5-HAT Wiederaufnahmehemmer oder Agomelatine als ein Melatonin Rezeptor Agonist und Antagonist am postsynaptischen 5-HT2c Rezeptor.

Die Entscheidung für das richtige Medikament für den einzelnen Patienten hängt dabei von vielen Faktoren ab: das Ansprechen auf ein Medikament bei vorherigen Episoden (Verbesserung/ Verschlechterung); allgemeine momentane gesundheitliche Verfassung, mögliche

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die der Patient einnimmt; mögliche Nebenwirkungen; die Erfahrung des Arztes mit dem jeweiligen Medikament; die generelle Compliance des Patienten, und einige mehr.

Es wird immer wieder kontrovers diskutiert, ob das Ausmaß in dem der Patient von der adäquaten Therapie profitiert, proportional zur Schwere der Depression steigt. (Melander, Salmonson, Abadie, & van Zwieten-Boot, 2008)

Alle großen Klassen der Antidepressiva sind nachweislich sowohl in der akuten Therapie als auch in der Prävention einer erneuten Episode effektiv. Bei der Therapie mit Placebos wurde eine doppelt so hohe Rückfallquote gesehen. Insgesamt haben die neueren Antidepressiva eine bessere Langzeiteffektivität verglichen mit den traditionellen Antidepressiva wie den Trizyklika. Dies liege wohl an der besseren Verträglichkeit. (Bauer Michael, 2017)

### *Nicht medikamentöse Therapie*

#### Elektrokrampftherapie

Eine Alternative bzw. Ergänzung zur Pharmakotherapie ist die Elektrokrampftherapie (EKT). Bei der EKT werden durch Elektrostimulation einer Serie von generalisierten epileptischen Anfällen ausgelöst. Hierbei werden spezielle Stimulationstechniken unter Anästhesie und Muskelrelaxanz angewandt. (Baghai & Moller, 2008)

Nachteile der EKT sind ein vorübergehender postiktaler Verwirrungszustand und eine gewisse Phase der anterograden und retrograden Amnesie, die allerdings in den meisten Fällen nach kurzer Zeit wieder verschwindet. Generell ist die EKT aber eine sichere Behandlung und abgesehen von einem erhöhten intrakraniellen Druck, gibt es keine absoluten Kontraindikationen.

EKT wird typischerweise bei stationären Patienten angewandt, aber auch die ambulanten Behandlungen nehmen zu. Die insgesamt 6 - 12 Behandlungen der Akuttherapie finden üblicherweise dreimal wöchentlich statt und führen im Idealfall zur Remission der Depression. (Bauer et al., 2002)

2003 schrieb man im Lancet noch zurückhaltend, dass es eine akzeptable Evidence für den Einsatz von EKT gibt. Es basiert nicht restlos auf Anekdoten, Gewohnheit und Tradition. EKT scheint eine wichtige Option für die Behandlung von schweren Depressionen zu sein. (Group, 2003)

### Ketamintherapie

Bereits vor einigen Jahren wurde beschrieben, dass Ketamin, damals als subkutane Einmaldosis verabreicht, einen positiven Effekt auf depressive Episoden nimmt (Berman et al., 2000). Weitere Forschungen zeigten eine längere Responsezeit (durchschnittlich 19 Tage, zwischen 6-45 Tage) bei mehrfacher intravenöser Ketamingabe (sechs Infusionen in zwei Wochen). Die Reduktion der depressiven Symptome wurde auf der Hamilton-Skala um bis zu 85 % beobachtet. Dabei waren die Nebenwirkungen relativ gering: einige Patienten zeigten ein signifikantes aber transientes dissoziatives Erleben (Aan het Rot et al., 2010).

Die Studienlage zeigt positive Effekte der intravenösen Ketamin-Therapie und legt nahe, dass sie zur Behandlung der therapieresistenten Depression eingesetzt werden könnte. Allerdings sind hier noch weitere kontrollierte Studien insbesondere zur Frage des Rückfallschutzes notwendig.

Mittlerweile wird auch eine nasale Ketamingabe angewandt. Aktuelle Studien belegen, dass mit dem Esketamin-Nasenspray schwere Depressionen behandelbar sind. (Volz, 2019)

### Chronotherapie

Chronotherapie ist die Wissenschaft der Biorhythmen. In der Psychiatrie beschreibt sie unter anderem eine kontrollierte Exposition mit Umweltfaktoren, welche sich auf den Biorhythmus auswirken und somit einen therapeutischen Effekt bei psychischen Erkrankungen erzeugen kann (Wu & Bunney, 1990).

Der Schlafentzug ist hierbei ein probates Mittel in der Chronotherapie. Störungen des zirkadianen Rhythmus spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der affektiven Erkrankungen. Daher stellt dessen Normalisierung einen relevanten Therapieansatz dar. So war der Schlafentzug immer wieder Teil in der Depressionsforschung und es wurden verschiedene Schlafexperimente zur Erforschung der Pathophysiologie von Depressionen durchgeführt. Eine Meta-Analyse von Wu und Bunney zeigt an 1700 Patienten, die an einer Depression leiden und mit Schlafentzug therapiert wurden, dass bei 50-60 % ein schneller Stimmungsaufschwung zu sehen war. Bei 83% der Responder war der Effekt allerdings bereits nach dem ersten erholsamen Schlaf der folgenden Nacht wieder verloren. (Wu & Bunney, 1990)

### Lichttherapie

Die Lichttherapie ist eine anerkannte Therapieoption bei saisonaler Depression. In mehreren Studien wurde kontrovers diskutiert, ob die Behandlung mit hellem, weißem Licht auch bei nicht saisonalen Depressionen wirkt. Eine Metaanalyse zeigt, dass die meisten Studien zur Lichttherapie methodische Probleme aufweisen und die Ergebnisse vorsichtig geprüft werden

sollten. Es besteht keine eindeutige Evidenz. (Martensson, Pettersson, Berglund, & Ekselius, 2015)

### Psychotherapie

Eine Psychotherapie ist bei einer schweren Depression unabdingbar und wird zusätzlich zur Pharmakotherapie angeboten. Es gibt zahlreiche unterschiedliche Konzepte. Kognitive Verhaltenstherapie und interpersonelle Psychotherapie sind dabei die am besten untersuchten Methoden in der Behandlung von Depressionen. (Mulder, Boden, Carter, Luty, & Joyce, 2017)

## **1.1.7 Evaluation der Effizienz der Akuttherapie und Therapiewechsel**

### *Non-Responder in der antidepressiven Therapie*

So vielfältig die Möglichkeiten der Therapie sind, so gibt es trotzdem einige Patienten, bei denen die Therapie erst spät oder gar nicht wirkt. Als Non-Responder gelten Patienten, die keine Besserung um mindestens 50 % nach einem bestimmten Zeitraum im Vergleich zur Baseline erreichen.

Ergebnisse einer prospektiven klinischen Studie (STAR\*D) an depressiven Patienten (Rush et al., 2009) dokumentieren eine alarmierend hohe Rate an Therapieversagern. Sogar nach mehreren Behandlungsschritten mit adäquater Dosierung, Augmentation und Dauer waren die Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Die gesamte Remissionsrate lag bei 67%. Das bedeutet, dass 33% der Patienten nicht auf die Therapie angesprochen haben. Die Akute Remissionsrate lag im ersten Schritt bei 36,8% und im Zweiten bei 30,6%. In Schritt eins erhielten die Patienten nur Citalopram (ein SSRI). In Schritt zwei wurde Citalopram abgesetzt und ein anderes Antidepressivum mit einer Augmentation gewählt. Die Zeit bis zum Eintreten der Response bewegte sich hier bei 5,5-7,9 Wochen. Dabei hatten die Patienten mit mehreren Behandlungsschritten auch eine längere Rekonvaleszenz als Patienten mit weniger Behandlungsschritten. (Rush et al., 2009)

STAR\*D versucht Gründe für die hohe Non-Response zu finden: Möglicherweise gibt es einige Formen der Depression bei denen unsere Behandlungen überhaupt nicht ansetzen (unabhängig von einer Chronifizierung oder von etwaigen Komorbiditäten). Vielleicht fördern aber auch physische oder psychische Komorbiditäten biologische Veränderungen, welche die sonst eigentlich wirksamen Behandlungen ineffektiv machen. Möglicherweise hätten diese Patienten

von einem früheren Wechsel zu einer Therapie mit einem anderen Ansatz (EKT, Augmentation mit atypischen Neuroleptika, etc.) profitiert.

Alternativ könnte es auch sein, dass man auch die Patienten mit einer chronischen Depression früher im Krankheitsverlauf behandeln muss, noch bevor eine Chronifizierung stattfindet. Vielleicht würde dann die Therapie anschlagen. Außerdem spielen folgenden Faktoren eine Rolle bei den behandlungsresistenten Depressionen: die Schwere der Symptomatik, Suizidalität, Anzahl der Vorepisoden und Angststörungen als Komorbidität. (Kautzky et al., 2018) Ein später Wirkeintritt oder gar das Versagen der Therapie stellt für die Patienten und deren Angehörige eine große Belastung dar.

### *Evaluation der Effizienz der Akuttherapie*

Eine engmaschige Evaluation des Therapiefortschritts ist grundlegend, um die Non-Responder möglichst frühzeitig zu identifizieren und bei Bedarf die Therapie zu erweitern oder gar umzustellen.

Das Problem, dass der Therapieerfolg von Antidepressiva erst spät einsetzt, ist bekannt. Man findet sehr viele retrospektive, ex-post Analysen und prospektive Studien, die insgesamt mehr als 33.000 Patienten einschließen. Sie behandeln alle Gruppen von Antidepressiva und zeigen, dass ein Ansprechen auf die Medikamente innerhalb der ersten 14 Tage der Therapie beobachtet werden kann. (Nierenberg et al. 2000; Szegedi et al. 2003; Katz et al. 2004; Posternak and Zimmerman 2005; Papakostas et al. 2006; Taylor et al. 2006; Stassen et al. 2007; Henkel et al. 2009; Hennings et al. 2009; Szegedi et al. 2009; Tadic et al. 2010b; Uher et al. 2010).

Darüber hinaus konnte man auch zeigen, dass gerade eine frühe Verbesserung der depressiven Symptome sogar höchst prädiktiv für ein positives Therapieergebnis ist. Dazu später mehr.

So lange noch mehr evidenzbasierende Studien fehlen, sollte das Einstellen oder Umstellen der antidepressiven Therapie eine gemeinsame Entscheidung von Arzt und Patient sein. Ein zu häufiger oder zu früher Wechsel der Therapiestrategie könnte zu falschen Schlussfolgerungen kommen, wie z. B. dass das Medikament unwirksam ist und damit den Patienten entmutigen. Andererseits ist die lange Einnahme eines Medikaments ohne Therapieerfolg frustrierend und zieht das Leiden des Patienten unnötig in die Länge. (Bauer et al., 2015)

### *Therapiewechsel*

Nach den S3-Leitlinien sollte man bevor ein Therapiewechsel vorgenommen wird erst die Compliance des Patienten überprüfen, dann den Dosisbereich erweitern und im nächsten Schritt eine Augmentation vornehmen. Erst wenn auch diese Maßnahmen keine Besserung zeigen, sollte ein Substanzklassenwechsel angestrebt werden. (Schneider et al., 2017)

Die Entscheidung über einen Therapiewechsel ist von höchster Wichtigkeit. Da Patienten die sich nicht innerhalb der ersten zwei Wochen verbessern, und trotzdem die initiale Therapie so weiterführen, in nur 4% der Fälle stabile Remitter werden. Deswegen scheint ein Therapiewechsel nach zwei Wochen erfolgloser Therapie indiziert. (Szegedi et al., 2009) Tadic zeigt in dieser Studie (Tadic et al., 2016), dass ein früher Medikamentenwechsel bei Non-Respondern, nach zwei Wochen Therapie mit Escitalopram, auf Therapie mit Venlafaxin keinen entscheidenden Vorteil bringt. Hier wurde allerdings direkt ein Substanzwechsel durchgeführt, ohne vorherige Dosiserhöhung oder Augmentation. Eine Erhöhung der Dosis bzw. eine entsprechende Augmentation, so wie es in den internationalen Leitlinien auch vorgesehen ist, besitzt dagegen eine höhere Erfolgsaussicht.

## **1.2 Therapieprädiktion**

Die Erkenntnis darüber, warum bei einigen Patienten eine Therapie anslägt und bei anderen nicht, ist die Voraussetzung für die Weiterentwicklung effektiver Behandlungen von Depressionen. Dies steht und fällt mit der Identifizierung von Prädiktoren für den Therapieerfolg. (Kraemer et al., 2002)

Möglicherweise ist eine Kombination von mehreren Prädiktoren präziser, um eine Vorhersage über das Outcome der antidepressiven Therapie treffen zu können, als ein einzelner Prädiktor. Die wichtigsten Prädiktoren einer Therapie sind die Schwere der Depression am Beginn der Therapie, die Anzahl der vorangegangenen klinischen Aufenthalte und die Länge der momentanen Episode. Darüber hinaus scheinen genetische Unterschiede und Progressionsparameter wie Early Improvement ein guter Indikator zur Erfolgsprognostik zu sein. (Riedel et al., 2011)

### 1.2.1 Biomarker als Prädiktor

Eine familiäre Häufung von Depressionen deutet auf eine genetische Disposition hin. Zusammen mit Umwelteinflüssen wie zum Beispiel Stress oder prägende Ereignisse, wie traumatisierende Erlebnisse in der frühen Kindheit sowie das individuelle Risiko beeinflussen ein frühes Auftreten einer schweren Depression. Eine objektive Größe oder ein Biomarker, der die Diagnose Depression bekräftigen oder sogar bestätigen könnte, wäre sehr wünschenswert. Vorstellbar wäre dabei auch ein Biomarker als Prädiktor für den Therapieverlauf. Biomarker sind definiert als eine Eigenschaft, die objektiv gemessen und evaluiert werden kann und als Indikator für normale oder pathogene biologische Prozesse oder für pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Interventionen dient. (Breitenstein, Scheuer, & Holsboer, 2014)

Im Folgenden wird ein Überblick über einige Biomarker und genetische Dispositionen gegeben, die dabei helfen könnten, die Effektivität der Behandlung von Depressionen zu optimieren und somit schneller eine Remission zu erreichen.

#### *Genetische Variationen*

Das individuelle Ansprechen auf Medikamente wird von verschiedenen genetischen Varianten, die Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik haben geprägt. Pharmakokinetik beschreibt wie ein Medikament im Körper absorbiert, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wird. Untersucht wurde hierbei das ABCB1-Gen, welches die Wirkung von Antidepressiva beeinflusst und vorhergesagt werden kann. Des Weiteren gab es in diesem Zusammenhang auch Forschungen um die Enzyme der CYP-Familie. Sie beeinflussen die Bioverfügbarkeit von verschiedenen Medikamenten. Auch der Serotonin Transporter 5-HTTLPR und der Serotonin Rezeptor HTR2A wurden in den letzten Jahren bezüglich eines Zusammenhangs der Wirksamkeit von Antidepressiva untersucht. In einer frühen Studie konnte bei depressiven Patienten der kauasischen Ethnie ein besonders gutes Ansprechen auf SSRIs gezeigt werden, falls diese eine bestimmte Genvariante mit resultierender höherer Expression jenes Rezeptors hatten. (Breitenstein et al., 2014)

Das Münchener MARS (Munich Antidepressant Response Signature) Projekt (Johannes M. Hennings et al., 2009) konnte auch eine zentrale Rolle der HTR2A und anderen Rezeptoren in der Pharmakogenetik der Antidepressiva und deren Effekte bestätigen. Aber auch hier sind noch weitere Studien durchzuführen, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

### *Monoamine*

Das Enzym MAO-A, welches in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert und für den Abbau von Monoaminen wie Serotonin, Dopamin und Noradrenalin verantwortlich ist, spielt in einigen Antidepressiva (z.B. Moclobemid) eine wesentliche Rolle. Damit ist auch dieses Enzym Forschungsgegenstand in der Therapieprädiktion. Einige Studien konnten zeigen, dass Frauen mit einer bestimmten Veränderung im MAO-A Gen auch ein besseres Ansprechen auf Mirtazapin haben. (Breitenstein et al., 2014)

### *Das Glutaminerge System*

Glutamatrezeptoren sind Transmembranrezeptoren, befinden sich in der Zellmembran von Neuronen und sind unter anderem für die neuronale Kommunikation essenziell. Mehrere Glutamat-Rezeptoren wurden untersucht, um einen Zusammenhang mit der Therapieprädiktion bei Depressionen zu finden. Die Ergebnisse sind allerdings nicht eindeutig. (Breitenstein et al., 2014)

### *Genexpressions*

Auf der Suche nach Biomarkern wurden Genexpressionsprofile für Posttraumatische Belastungsstörungen, Bipolare Störungen, Schizophrenien und Depressionen an peripheren Blutzellen erstellt. Prinzipiell versucht man mit Genexpressionsprofilen gesunde Erwachsene mit Patienten die gut bzw. schlecht auf Paroxetin ansprechen, zu vergleichen. Zusammenfassend kann man sagen, dass alle Blutexpressionsprofile prinzipiell das Potential zu genetischen Biomarker haben. Allerdings müssen hier noch einige technische Hindernisse überwunden werden. (Breitenstein et al., 2014)

### *Das Proteom*

Das Proteom ist die Gesamtheit aller Proteine im menschlichen Körper. Auch dies wurde hinsichtlich eines Biomarkers untersucht. Große Hoffnungen setzte man dabei auf den Wachstumsfaktor BDFN (Brain-derived neurotrophic factor), welcher im Hippocampus bei gestressten Tieren und möglicherweise auch bei depressiven Menschen reduziert wird. Auf ähnliche Art und Weise zeigen auch der IGF-I und der VEGF einen erniedrigten Spiegel. Eine Behandlung mit Antidepressiva wiederum lässt die Konzentrationen dieser Wachstumsfaktoren steigen. Da es aber noch zu wenig klinische Studien zu IGF-I und VEGF diesbezüglich gibt, sind die Möglichkeiten, die in diesen Wachstumsfaktoren stecken, noch nicht zu beurteilen.

Einige klinische Studien unterstützen die Ansicht, dass auch proinflammatorische Zytokine eine deprimierende Wirkung haben können. In diesem Kontext konnte ein besseres Ansprechen auf Antidepressiva beobachtet werden, wenn die Patienten beispielsweise mit Cox2-Hemmern immunsupprimiert wurden.

Immun- und Wachstumsfaktoren scheinen durchaus relevant hinsichtlich der Einteilung der depressiven Patienten in verschiedenen Untergruppen zu sein. Der Einsatz als Biomarker wäre beim jetzigen Forschungsstand jedoch verfrüht. (Breitenstein et al., 2014)

### *Neuroendokrinologie*

Auf diesem Gebiet ist besonders die erhöhte Sekretion des Stresshormons Cortisol und die erhöhten CRH-Konzentrationen im zerebralem Liquor bei depressiven Patienten zu relevant. (Breitenstein et al., 2014)

### *Elektrophysiologie*

Einige verschiedene elektrophysikalische Biomarker wie event-related Potentiale oder Veränderungen im EEG scheinen als Biomarker viel versprechend. Akustisch evozierte Potentiale sind elektrische Potenzialschwankungen des Hörsystems, die durch akustische Reizeinwirkung hervorgerufen und gemessen werden können. Die Lautstärke von akustisch evozierten Potentialen wird vom serotonergen System moduliert. Eine hohe Intensität des akustisch evozierten Potenzial soll eine niedrige zentrale Serotonin-Neurotransmission reflektieren. Da die Serotoninindysfunktion eine essentielle Rolle in der Pathogenese der Depression darstellt, jedoch nur ein Teil der Patienten auf SSRI anspricht, könnte dieses Muster bei der Entscheidung, ob ein Patient von einer SSRI-Behandlung profitieren könnte, hilfreich sein. Allerdings befindet sich die Forschung noch am Anfang und weitere Untersuchungen sind nötig, um bestimmen zu können, ob akustisch evozierte Potentiale tatsächlich als guter Verlaufsprädiktor eingesetzt werden können. (Breitenstein et al., 2014)

### *Polysomnografische Messungen*

Beeinträchtigung des Schlafes ist eines der Diagnosekriterien einer Depression. Charakteristika der Schlafanomalien bei depressiven Patienten betreffen vor allem den REM-Schlaf. Viele Studien haben den Effekt von Antidepressiva auf den Schlaf untersucht, aber nur wenige haben Veränderungen der Schlafgewohnheiten als Biomarker für den Therapieerfolg von Antidepressiva untersucht. In einer umfangreichen Studie konnte gezeigt werden, dass Abnormitäten im Schlaf-EEG mit einer schwachen Antwort auf eine kognitive Verhaltenstherapie assoziiert waren. Außerdem wird schlechter Schlaf, subjektiv empfunden oder

objektiv gemessen, mit einem schwachen Ansprechen auf Antidepressiva bei geriatrischen Patienten in Verbindung gebracht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die meisten Studien darauf hindeuten, dass die Enthemmung des REM-Schlafs vor Therapiebeginn und die Suppression des REM-Schlafs bei Therapiebeginn zur Prognose für den Erfolg der antidepressiven Therapie genutzt werden könnten. (Breitenstein et al., 2014)

#### *Bildgebung des Gehirns – Funktionell und strukturell*

Einige Studien haben die Frage aufgeworfen, ob funktionelle oder strukturelle Messungen des Gehirns Informationen zum antidepressivem Therapieerfolg liefern könnten:

In der funktionellen Bildgebung brachte man erhöhte Aktivität im rACC (rostralen anterioren cingulären Cortex) als einen robusten Biomarker der antidepressiven Therapie ins Gespräch. Im PET-CT konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter Glucose Metabolismus in dem rACC vor Beginn der pharmakologischen Therapie einen besseren Therapieerfolg der Depression prognostiziert, während eine abgestumpfte rACC Aktivität ein schwächeres Ansprechen aufzeigt.

Alternativ zur Beurteilung der einzelnen Hirnareale werden auch die Verbindungen dieser untereinander erforscht: eine erhöhte kortikolimbische Vernetzung geht mit der Remission der Depression einher. (Breitenstein et al., 2014)

Bezüglich der strukturellen Bildgebung kommen viele Studien zu dem Ergebnis, dass Änderungen im Volumen des Gehirns mit Depressionen assoziiert sind. Ein kleines hippocampales Volumen ist assoziiert mit einem schlechten Behandlungsergebnis, während ein großer Hippocampus ein gutes Behandlungsergebnis vorhersagt. Die Bildgebung des Gehirns scheint ein hohes Potenzial für ein Prognoseinstrument zu besitzen, allerdings ist ein direkter Transfer in die klinische Praxis noch verfrüht. (Breitenstein et al., 2014)

Insgesamt gibt es bei den Biomarkern als Therapieprädiktion bei Depressionen viele interessante Ideen. Die Umsetzung in die Praxis ist allerdings bei den Meisten noch viel zu früh.

### **1.2.2 Klinische Prädiktoren**

Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Biomarkern wären klinische Daten als Prädiktoren wesentlich günstiger und leichter zu eruieren. Aber welche Daten, welche Merkmale wären als klinische Prädiktoren sinnvoll einsetzbar?

MARS (Munich Antidepressant Response Signature, (J. M. Hennings et al., 2009)) ist eine Studie mit 842 stationären Patienten die eine schwerer depressiven Episode bei rezidivierender oder bipolarer Depression zeigte. Im Hinblick auf das Therapieergebnis wurde der prädiktive Wert folgender Faktoren untersucht: demografische Daten, klinische Historie und der Grad der HPA-axis Dysregulation. Das Projekt kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten, die nicht auf die antidepressive Therapie ansprechen, bereits in einem frühen Stadium der Therapie anhand von demografischen und klinischen Daten identifiziert werden können.

MARS identifizierte eine große Untergruppe von Patienten, die eine partielle Antwort auf Antidepressiva bereits in den ersten zwei Wochen der Therapie zeigten. Diese Patienten hatten außerdem einen höheren HAM-D-21, also eine schwerere Depression zu Beginn der Behandlung und konnten 4 ½ Wochen früher und mit einem signifikant niedrigeren HAM-D-21 entlassen werden. Außerdem zeigte diese Gruppe eine erhöhte Rate von psychosozialen Stressfaktoren und eine höhere Rate an Beschäftigung. Bei der Gruppe, welche sich nicht durch Antidepressiva besserte, fand man häufiger einen Migrationshintergrund, häufigere frühere Krankenhausaufenthalte und sie litten bereits länger an der momentanen Episode. (Johannes M. Hennings et al., 2009)

#### *Clustereinteilung für bessere Prädiktion*

Man hat versucht, depressive Patienten in verschiedene Untergruppen zu unterteilen, um damit eine Prädiktion für den langfristigen Therapieerfolg von schweren Depressionen zu finden. Im Wesentlichen beruhen die Einteilungskriterien dieser Cluster auf Early Onset, Suizidalität und Ängsten, aber auch auf der Häufigkeit und der Dauer von Episoden sowie Soziodemografischen Daten. Auch wenn es sich um retrospektive Daten handelt, suggerieren die Ergebnisse, dass eine Untergruppierung der Depressionen durch Data-mining (systematische Anwendung statistischer Methoden auf große Datenbestände mit dem Ziel, neue Querverbindungen und Trends zu erkennen) unterschieden werden kann. (van Loo et al., 2014)

Vielleicht müsste man noch mehr Kriterien in die Clustereinteilung mit aufnehmen und unterschiedlich gewichten und so eine noch spezifischere und homogener Patientengruppe zu generieren.

### **1.2.3 Early Improvement als Prädiktor**

Spätestens seit einer Studie von Szegedi im Jahr 2003 geht man davon aus, dass ein frühes partielles Ansprechen auf Antidepressiva ein guter Prädiktor für das generelle Ansprechen auf

dieses Medikament ist. (Szegedi et al., 2003) Als „Early Improvement“ wird diese frühe Verbesserung der depressiven Symptomatik in der Akuttherapie bezeichnet. Man spricht von Early Improvement meist ab einer 20%-igen (teils auch von 30%-igen) Reduktion der Symptomatik. Mit „früh“ geht man von einer Zeitspanne von zwei Wochen aus. Bereits 1995 hat Nierenberg et al in einer Studie an 143 Patienten gezeigt, dass wenn ein Patient nach 2 Wochen Behandlung mit Fluoxetin keine Besserung zeigt, dies mit einer erheblich niedrigeren Chance auf Response nach 8 Wochen assoziiert war gegenüber den Patienten die ein Early Improvement zeigten. (Nierenberg et al., 1995)

Zahlreiche Studien haben sich bereits mit diesem Phänomen beschäftigt und kommen zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Eine Übersicht über diese Studien zeigt die Tabelle (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

Titel	Autor	Patientenzahl	Fragebogen	Jahr	Messzeitpunkte	Early Improvement	Response
Long-term effects of the treatment of depressive female inpatients in a naturalistic study: is early improvement a valid predictor of outcome?	(Zuercher-Huerlimann, Grosse Holtforth, & Hermann, 2014)	277	BDI-II	2014	nach 20 Tagen, 30 Tagen, und nach 3-6 Monaten	Besserung um mindestens 30% nach 20 bzw. 30 Tagen	BDI-II bei 11 oder weniger
Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression	(Szegedi et al., 2003)	275	HAM-D-17	2003	Baseline, nach Woche 1, 2, 3, 4 und 6	Reduktion um mindestens 20% im Vergleich zur Baseline	$\geq 50\%$ Besserung in Woche 4 und 6
Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression	(Tadic et al., 2010)	223	HAMD-17	2010	Baseline, nach Woche 2, 8 und 10	Reduktion um mindestens 20% im Vergleich zur Baseline innerhalb der ersten zwei Wochen	Besserung um mindestens 50% in Woche 8 und 10
Does early improvement in depressive symptoms predict subsequent remission in patients with depression who are treated with duloxetine?	(Sueki, Suzuki, Takahashi, & Ishigooka, 2016)	67	MADRS	2016	Baseline, nach Woche 4, 8, 12 und 16	Verbesserung in Woche 4 im Vergleich zur Baseline	Am Ende der Beobachtungszeit MADRS $\leq 10$
Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: the CRESCEND study	(Kim et al., 2011)	568	HAMD, anxiety (HAMA), global severity (CGI-s), functioning (SOFAS), sozio-demografische und klinische Korrelate des Early Improvements	2011	Baseline, nach zwei Wochen, nach 4, 8, and 12 Wochen	Reduktion um mindestens 20% im Vergleich zur Baseline innerhalb der ersten zwei Wochen	Reduktion um 50 % verglichen mit der Baseline. Bei SOFAS Verbesserung um 30 % verglichen mit der Baseline
Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major	(Henkel et al., 2009)	795	HAMD-21	2009	alle zwei Wochen	20%, 25% oder 30% Reduktion in HAMD-21 im Vergleich zur Baseline an zwei verschiedenen Messzeitpunkten	50% Verbesserung zur Baseline Punktzahl $</= 7$ im HAMD-21

depression							
Hamilton depression rating subscales to predict antidepressant treatment outcome in the early course of treatment	(Helmreich et al., 2015)	210	Evans 6 Toronto 7 HAMD 17	2015	Baseline, nach 2 Wochen und nach 6 Wochen		
Does early response predict outcome in psychotherapy and combined therapy for major depression?	(Van et al., 2008)	127	HAM-D-17	2008	nach 2 Monaten und nach 6 Monaten	Reduktion um mehr als 25% nach zwei Monaten im Vergleich zur Baseline	komplette Nonresponse um < 25% Reduktion partielle response > 25% Reduktion
Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy	(van Calker et al., 2009)	124	HAM-D-17	2009	Baseline, Woche zwei und Woche fünf	Besserung um > or = 20% im Vergleich zur Baseline	Besserung um 50% in Woche 5
Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome.	(Nierenberg et al., 1995)	143	Hamilton Rating Scale for Depression	1995	baseline, nach Woche 2, 4, 6 und 8	20% Besserung im Vergleich zur Baseline	mindesten 50% Besserung in Woche 8
Early improvement as a predictor of eventual antidepressant treatment response in severely depressed inpatients.	(Vermeiden, Kamperman, Vulink, van den Broek, & Birkenhager, 2015)	149	17-item Hamilton Rating Scale	2015	wöchentlich	20, 25, oder 30 % Reduktion der Punktzahl in Woche 1 und 2 im Vergleich zur Baseline	Reduktion um ≥50 % in Woche 6 verglichen zur Baselinepunktzahl
Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. Meta-Analysen	(Pollack et al., 2008)	1163	Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA)	2007	alle zwei Wochen	Besserung um > or = 20%, > or = 40%, > or = 60%, and > or = 80%	> or = 50% Beserung im Vergleich zur Baseline
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	(Szegedi et al., 2009)	6562	HAM-D-17	2009	Woche 2 Woche 4 und später als 4 Wochen	Reduktion um ≥20% nach zwei Wochen im Vergleich zur Baseline nach zwei Wochen	Reduktion um ≥ 50% im Vergleich zur Baseline bzw. Reduktion um ≤7 Punkte
Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis.	(Taylor, Freemantle, Geddes, & Bhagwagar, 2006)	5872	Verschiedene	2006	mindesten zweimal in vier Wochen		

A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder	(Papakostas, Perlis, Scalia, Petersen, & Fava, 2006)	7121	2006	nach einer und nach zwei Wochen
Early Improvements in Individual Symptoms to Predict Later Remission in Major Depressive Disorder Treated With Mirtazapine	(Funaki, Nakajima, Suzuki, Mimura, & Uchida, 2016)	194	HAM-D17	2016 nach Woche eins und zwei und nach 6 Wochen

Die Studien unterscheiden sich sowohl bei den Messzeitpunkten für Early Improvement (nach einer Woche, nach 2 Wochen, nach 3 Wochen und sogar nach 4 Wochen) als auch bei den Messzeitpunkten für Response oder Outcome. Fast immer ist Early Improvement definiert als eine Besserung der Symptomatik um mindestens 20 %. Als Response wird eine Besserung um mindestens 50 % definiert. Gemessen wird bei den meisten Studien mit HAM-D-17.

2003 untersuchte Szegedi et al Early Improvement in einer randomisierten kontrollierten Studie an depressiven Patienten, die entweder mit Mirtazapin oder mit Paroxetin behandelt wurden. Eine Verbesserung ist bei einem Großteil der Patienten (Mirtazapin: 72,7 % von 109 Patienten; Paroxetin: 64,9 % von 103 Patienten) innerhalb der ersten zwei Wochen der Akuttherapie aufgetreten. Diese Verbesserung war ein hochsensitiver Prädiktor für das weitere Ansprechen der Therapie und die spätere Remission der Depression mit beiden Medikamenten. Der negative prädiktive Wert erreichte seinen maximalen Wert nach zwei Wochen für Mirtazapin- Behandlung und nach drei Wochen für Paroxetin- Behandlung. Weniger als 10 % der Patienten die sich nach zwei Wochen Behandlung noch nicht verbessert hatten, profitierten im Verlauf von der Therapie. (Szegedi et al., 2003)

Henkel et al 2009 kam in einer großen Studie mit 795 stationären Patienten zum Schluss, dass Early Improvement (20 % Verbesserung nach zwei Wochen) mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 59 % das spätere Ansprechen der Therapie prädiktiv. Außerdem hat mehr als ein Drittel (37 %) aller Patienten, die am Tag 14 noch keine Verbesserung zeigten, später (Tag 28) auch keine Response gezeigt. Die Patienten wurden dabei alle zwei Wochen mit dem HAM-D-21 eingestuft. (Henkel et al., 2009)

In einer großen Metaanalyse mit 6562 Patienten aus einfach oder doppelt verblindeten Studien, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Early Improvement sagte eine stabile Response und eine stabile Remission mit einer Sensitivität von über 81 % bzw. über 87 % voraus. Insbesondere

der negative prädiktive Wert (82 % bei langsamer Titration von Mirtazapin – 100 % bei schneller Titration von Mirtazapin) indiziert nur eine geringe Chance auf stabile Response oder gar Remission, ohne dass eine Besserung in den ersten beiden Wochen erkennbar war. Wenn also in den ersten beiden Wochen der Akuttherapie keine Besserung eintritt, sollte über einen früheren Wechsel der Therapie als konventionell empfohlen, nachgedacht werden. Szegedi arbeitete mit HAM-D-17. (Szegedi et al., 2009)

Auch mit dem BDI-II wurde ein Early Improvement bereits untersucht. Allerdings wurde das Early Improvement erst nach 20 bzw. 30 Tagen gemessen. Die Response wurde 3-6 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt gemessen. Hier geht es also nicht um Early Improvement wie es in der Vergleichsliteratur beschrieben ist, da dieses nach einer oder zwei Wochen gemessen wird. Es geht in dieser Arbeit vielmehr um den Zusammenhang von Response und Remission. Der Nachweis einer Prädiktion gelang nur für die Messung nach 30 Tagen (zu diesem Zeitpunkt misst man in der Regel die Response), nach 20 Tagen waren die Werte zu schwach. Außerdem wurde für Early Improvement eine Besserung um mindestens 30 % festgelegt. (Zuercher-Huerlimann et al., 2014)

Early Improvement ist momentan wohl der beste Prädiktor für einen Behandlungserfolg in der Therapie von Depressionen. Das Early Improvement wurde bisher meist mit dem HAM-D-17 oder -21 gemessen. Anhand des etablierten BDI-II wurde Early Improvement nur wenig erforscht. Zuercher-Huerlimann hat mit dem BDI-II ein frühes Ansprechen (nach 20/30 Tagen) als Prädiktor für einen Langzeiterfolg (3-6 Monate) gemessen. Die Akuttherapie wurde hier aber nicht untersucht. Gerade ein möglichst früher Prädiktor wäre für die Therapie der Depression entscheidend. Der BDI-II hat durch die einfache und schnelle Durchführung im Klinikalltag entscheidende Vorteile gegenüber anderen Ratings.

### **1.3 Der BDI-2**

#### **1.3.1 Entwicklung des BDI-II**

Der *Beck Depression Inventory* (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen. Er wird zur Erfassung der Schwere einer Depression verwendet. Die Diagnose der unipolaren Depression sollte bereits davor gestellt worden sein. Es existieren mehrere Versionen in unterschiedlichen Sprachen. Die erste Version des BDI (Beck et al., 1961) wurde auf Grund häufiger Aussagen depressiver Patienten bzw. seltener Aussagen nicht depressiver Personen erarbeitet. Ursprünglich wurde der BDI als Interview entwickelt und in

dieser Form sowohl als Instrument zur Einteilung der Schwere einer Depression bei entsprechender Diagnosestellung als auch zum Screening möglicher Depressionen in der Normalbevölkerung genutzt.

Der BDI-II wurde im Laufe der Zeit mehrmals überarbeitet, um sich heute an die Diagnosekriterien der DSM-IV und ICD-10 zu orientieren. Im Wesentlichen fokussiert der BDI-II auf die Haupt- und Nebenkriterien der Depression. Der BDI-II hat dafür 21 Items mit 4-stufigen Antwortmöglichkeiten (siehe Anhang). (Hautzinger M)

### **1.3.2 Evidenz des BDI-II**

Heute steht der BDI-II als Fragebogen den der Patient selbstständig ausfüllt zur Verfügung. Viele Studien an klinischen und nicht klinischen Stichproben untersuchten die Gütekriterien und zeigten eine ausreichende interne Konsistenz, stabile Wiederholungsreliabilität, gute Konstruktvalidität, eindeutige Unterscheidung von depressiven und nicht depressiven Personen sowie eine gute Änderungssensitivität unter Behandlung. (Hautzinger M)

Die interne Konsistenz beschreibt die Homogenität der einzelnen Items. Sie gilt bei akut depressiven Patienten mit Cronbachs Koeffizienten  $\alpha=0,84$  als ausreichend. Bei der konvergenten und diskriminanten Validität zeigt der BDI-II eine hohe Übereinstimmung mit anderen Selbstbeurteilungsbögen wie zum Beispiel FDD-DSM-IV oder PHQ-9. Im Vergleich mit dem Fremdbeurteilungsinstrument MADRS ist die Übereinstimmung nur geringfügig niedriger. (Kuhner, Burger, Keller, & Hautzinger, 2007)

Eine weitere Studie an knapp zweitausend stationären Patienten zeigte gute Ergebnisse im Hinblick auf die Validität des BDI-II. Er eignet sich einerseits zur Bewertung der Schwere einer Depression, andererseits aber auch als Messinstrument, um eine Veränderung im Schweregrad einer Depression im Verlauf zu detektieren. Einschränkungen sehen die Macher dieser Studie lediglich im Hinblick auf die Diagnosestellung anhand des BDI-II. (Subica et al., 2014) Aber zur Diagnosestellung wurde dieser Fragebogen nicht entwickelt und wird in dieser Arbeit auch nicht hierfür verwendet.

### 1.3.3 Anwendung des BDI-II

Der BDI-II ist anwendbar bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 13 Jahren zur Beurteilung der Schwere der Depression und als Indikator zum Vorhandensein einer Depression. Der BDI-II ist kein Verfahren zum Erstellen einer Diagnose und sollte nur von erfahrenem Fachpersonal durchgeführt und beurteilt werden. Besonderes Augenmerk sollte der Untersucher dabei auf Item 2 (Zukunft) und Item 9 (Suizidalität) als mögliche Zeichen einer eventuellen, akuten Suizidalität legen. (Hautzinger M)

Der Patient bekommt den BDI-II in schriftlicher Form ausgehändigt. Der Fragebogen beginnt mit einer kurzen Erläuterung. Die Beantwortung der Fragen dauert etwa 5-10 Minuten. Die Fragen beziehen sich im Wesentlichen auf das subjektive Empfinden des Patienten in den letzten zwei Wochen. Bei Analphabeten können die Fragen auch vorgelesen werden.

In der Auswertung werden alle Punkte zusammengezählt. Bei mehreren angekreuzten Antworten zählt die mit der höheren Punktzahl. Beim Auslassen von bis zu 3 Fragen ist der BDI-II trotzdem noch gültig. Die einzelnen Aussagen haben einen aufsteigenden Punktwert von 0-3, die Gesamtwert kann zwischen 0 und 63 liegen. Beck et al. hat 1996 die Cut-Off-Werte zur Auswertung des BDI-II an 127 ambulanten Patienten mit ROC Kurven berechnet (Hautzinger M):

#### BDI II Summenwerte

0-8	keine Depression
9-13	Minimale Depression
14-19	Leichte Depression
20-28	Mittelschwere Depression
29-63	Schwere Depression

Anhand dieser Punktwerte kann der Schweregrad der Depression bestimmt werden.

### 1.3.4 Der BDI-II im Vergleich zu anderen Ratings

Neben dem BDI-II werden in Studien zum Early Improvement verschiedene Fragebögen genutzt, die Wichtigsten dabei sind der Hamilton Depression Scale, der MADRS und PHQ-D. Diese werden kurz vorgestellt.

#### *Hamilton Depression Rating Scale*

Der Hamilton wird häufig als der Goldstandard für die Evaluation des Schweregrades von Depressionen und Effektivität von Antidepressiva angesehen (Helmreich et al., 2015). Der

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) wurde 1960 von dem Psychiater Max Hamilton eingeführt und wird zur Quantifizierung von Gesprächsinhalten benutzt. Sein Wert wird durch einen Untersucher ermittelt. Das Ergebnis hängt vollständig von der Fähigkeit des Untersuchers ab, die nötigen Informationen herauszufinden. (Hamilton, 1960). Bereits 1965 wurde der Hamilton Rating Scale im Vergleich zu dem BDI als nicht unabhängig befunden. Der BDI-II hat den Vorteil, dass er schnell und einfach in der Handhabung ist. Außerdem ist er unabhängig von Verzerrungen durch Ärzte und Pflegepersonal, ist aber trotzdem ähnlich verlässlich. (Worboys, 2013)

Die Beurteilung aller Items erfolgt durch den Untersucher auf der Grundlage eines 30 minütigen Patienteninterviews. Jedes Item wird auf einer Skala von 3-5 beurteilt, für die jeweils eine Kurzbeschreibung vorgegeben ist. Der zeitliche Bezugsrahmen der erfragten Symptomatik gilt für die letzten Tage oder Wochen vor dem Interview. Die Bearbeitungsdauer liegt im Mittel bei 15 Minuten.

Da Zeit und Kosten oft eine wichtige Rolle im Klinikalltag spielen, wurde auch versucht, den Hamilton zu verkürzen. Man konzentrierte sich auf die Hauptsymptome der Depression und entfernte sowohl die Items, die sich auf die Nebenwirkungen von Medikamenten beziehen wie auch jene, die nicht sensitiv für die Veränderung und die Schwere der Depression stehen. So verkürzte sich die benötigte Zeit von ca. 10-15 min auf nur noch 2-5 Minuten. Auch wenn die Sensitivität weiter gut war, litt die Spezifität unter dieser Verkürzung. (Helmreich et al., 2015)

### *MADRS*

Der MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression. Er besteht aus 10 Items. Entwickelt wurde er von Asberg et al 1978. Es wurden die 10 Items genommen, die sich in einer Studie am änderungssensitivsten erwiesen haben. Diese 10 Items werden 7-stufig vom Untersucher nach dem Patientengespräch gewertet. Der Gesamtwert beträgt zwischen 0 und 60 Punkten. (Strauß & Schumacher, 2004)

Der MADRS zeigt, dass er eine bessere Fähigkeit hat, um zwischen Responder und nicht Responder auf antidepressive Therapien zu unterscheiden als der HDRS (Hamilton Depression Rating Scale). Der MADRS hat klare und ausführliche Definitionen seiner Variablen und Skaleneinteilung, eine Eigenschaft, welche die Reliabilität steigert. Es wurde gezeigt, dass die Reliabilität der MADRS sehr gut ist. Die selbstbeurteilende Form ist der MADRS-S und besteht aus nur neun Items. Auch die selbstbeurteilende Version hat gezeigt, dass sie ein hoher

Konkordanz mit dem Original im Bezug auf psychiatrische Patienten mit Depressionen oder Angststörungen hat. (Svanborg & Asberg, 2001)

### *PHQ-D*

Der Gesundheitsfragebogen ist als Fremdbeurteilungsfragebogen entwickelt worden, wird aber zunehmend auch als Selbstbeurteilungsfragebogen genutzt. Er dient zur Diagnostik verschiedener psychischer Störungen wie Depressionen, Angststörungen, somatische Störungen, Essstörungen und Alkoholabusus. Die Kurzform des PHQ-D ist speziell für Depressionen und deren Schweregrad konzipiert worden. Diese Kurzform besteht aus 15 Items, die Symptome werden auf zwei, drei oder vier Beantwortungsstufen bewertet. Der PHQ-D gilt als objektiv, die interne Konsistenz für das Depressionsmodul liegt bei  $r(A)=.88$ . Für eine Major Depression liegt die Sensitivität bei 98% und die Spezifität bei 88%. Außerdem besitzt er eine gute Änderungssensitivität. (Strauß & Schumacher, 2004)

## **1.4 Fragestellung und Hypothese**

Early Improvement ist momentan einer der besten Prädiktoren zum Therapieerfolg bei Depressionen. In den meisten Studien ist Early Improvement definiert als eine Reduzierung des zum Startzeitpunkt gemessenen Gesamtscores um mindestens 20 % nach zwei Wochen. Verwendet werden hierzu verschiedene Rating Skalen, insbesondere den HAMD oder Montgomery Asberg Depression Rating Skale. (Helmreich et al., 2015)

Der HAMD wird wegen seiner Abhängigkeit zum Untersucher immer wieder kritisiert. Auch beansprucht er relativ viel Zeit und eine hohe Qualifikation des Untersuchers sowohl für das Patientengespräch als auch für die Auswertung. Könnte der BDI-II eine Alternative zum HAMD sein?

- Kann mit Hilfe des BDI-II schon frühzeitig (nach einer oder zwei Wochen) der Erfolg bzw. Misserfolg der antidepressiven Therapie, also dieses Early Improvement erkannt werden?
- Und wenn Early Improvement erkannt werden kann, ab wann kann man dies feststellen? Welche Zeitpunkte der Datenerhebung sind sinnvoll?
- Um wie viel Prozent muss sich der Punktewert verbessern, damit eine valide Aussage über den weiteren Verlauf getroffen werden kann?

Dies wäre insbesondere für die ambulanten Psychiater und auch Hausärzte bei denen eine große Zahl Depressionen behandelt werden sehr hilfreich, da er schnell und unkompliziert in der Handhabung ist. Dann würde auch die Behandlung durch den Hausarzt praktikabler, da im gerade im ländlichen Bereich Psychiater häufig lange Wartezeiten für Termine haben. Durch diese Zeiteinsparung können sowohl die Kosten als auch das Leiden der Patienten mit Depression gesenkt werden. Auch im stationären Setting ist der BDI-II sehr gut einzusetzen und würde im Klinikalltag, eingesetzt anstelle des HAMD-17 zur Detektion von Early Improvement, enorm viel Zeit sparen.

Nullhypothese: Es ist nicht möglich mit Hilfe des BDI-IIs ein Early Improvement zu erkennen und ist somit als Prädiktor für den weiteren Therapieverlauf ungeeignet.

Alternativhypothese: Es ist möglich mit Hilfe des BDI-IIs ein Early Improvement zu erkennen und ist somit als Prädiktor für den weiteren Therapieverlauf geeignet.

## 1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob man ein Early Improvement auch mit dem BDI-II erkennen kann. Bislang wurde das Early Improvement (mit dem frühen Zeitpunkt von ein bis zwei Wochen) mit Fremdbeurteilungsfragebögen beurteilt. Der BDI-II wird verwendet um die Schwere der Depression einzuschätzen und den langfristigen Therapieverlauf zu dokumentieren.

Des Weiteren wird in dieser Studie das Early Improvement mit dem BDI-II genauer definiert. Es wird untersucht, welche Zeitpunkte zur Erhebung aussagekräftig sind. Dazu werden die Auswertungen des BDI-II nach einer Woche mit denen nach zwei Wochen verglichen. Außerdem wird der optimale Cut-Off-Wert bestimmt. Es wird untersucht, um wie viel Prozent sich ein Patient bessern muss, um eine gute Vorhersage über den weiteren Verlauf und eine mögliche Remission treffen zu können.

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 205 Patienten der psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München beobachtet. Alle Patienten wurden stationär auf der Station C1 behandelt. Im Verlauf konnten 102 Patienten mit einem stationären Aufenthalt von mindestens 4 Wochen, sowie 32 Patienten mit einem Aufenthalt von zwei Wochen in diese Studie eingeschlossen werden. Dropouts gab es aufgrund von zu kurzer Aufenthaltsdauer, unvollständiger Daten oder einer Nichtbestätigung der Diagnose Depression. Letzteres kann zweierlei bedeuten: Entweder wurde die Punktzahl von mindestens 9 Punkten auf dem BDI-II Fragebogen und somit die erforderliche Schwere der Depression nicht erreicht oder eine andere Diagnose, wie eine bipolare Störung oder Angststörung, wurde im Verlauf des Aufenthaltes als Hauptdiagnose gestellt.

<b>Gesamt:</b>	<b>205</b>
Ausschluss wegen zu kurzem Aufenthalt:	29
Ausschluss wegen unvollständiger Daten:	14
Ausschluss wegen anderer Diagnose:	28
Patienten mit 2 Wochen Aufenthalt eingeschlossen:	32
Patienten mit 4 Wochen Aufenthalt eingeschlossen:	102
<b>Gesamt eingeschlossen:</b>	<b>134</b>

#### *Ein- und Ausschlusskriterien*

Insgesamt wurde bei der durchgeführten Studie ein breit gefächertes Patientenkollektiv mit wenigen Ausschlusskriterien gewählt.

Einschlusskriterien:

- Freiwilliger stationärer Aufenthalt in der Klinik
- Alter von 18 bis 88 Jahren

- Unipolare Depression, von einem Facharzt diagnostiziert
- BDI-II von mindestens 9 Punkten zu Beginn der Beobachtung
- Mindestens zwei Wochen Aufenthalt, mehrheitlich vier Wochen

Ausschlusskriterien:

- Relevante organische Erkrankungen, welche die Depression besser erklären
- Diagnose einer bipolaren Depression
- Alkohol- oder Substanzabhängigkeit bei Studieneinschluss (mit Ausnahme von Koffein- oder Nikotinabhängigkeit)
- Mangelhafte Deutschkenntnisse

## 2.2 Studiendesign

Für die beschriebene Fragestellung wurde eine prospektive klinische Studie durchgeführt. Die deskriptive Beobachtungsstudie dauerte insgesamt 15 Monate, wobei jeder einzelne Patient über mindestens 2 Wochen, meist jedoch 4 Wochen beobachtet wurde.

*Beobachtungszeitraum insgesamt*

Beginn: März 2016

Ende: Juni 2017

*Durchführung*

Allen Patienten wurden am Tag der Aufnahme oder spätestens am dritten Tag nach Aufnahme ein BDI-II Fragebogen ausgehändigt. Im Verlauf wurden die Daten anonymisiert. Die Patienten wurden über den BDI-II und die Studie aufgeklärt und stimmten der Teilnahme an der Studie mündlich zu.

Zeigte die Auswertung des ersten BDI-II mindesten 9 Punkte und somit eine Depression an, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Verlauf nach einer Woche, nach zwei Wochen und nach vier Wochen einen weiteren BDI-II.

Timeline:

0	I	II	IV
Baseline	nach einer Woche	nach zwei Wochen	nach vier Wochen
BDI-II 0	BDI-II 1	BDI-II 2	BDI-II 4

Zu jedem Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Die genaue Aufenthaltsdauer mit Aufnahmedatum und Entlassdatum
- Hauptdiagnose und etwaige psychiatrische Nebendiagnosen
- somatische Krankengeschichte
- Vitalparameter: Größe, Gewicht, BMI, Blutdruck, Puls
- Soziodemografische Daten der Patienten: Alter, Geschlecht, Familienstand, Wohnsituation, Schulbildung, Ausbildung, Beruf, Arbeitssituation
- Krankheitsverlauf:  
Datum der ersten Episode, Anzahl der Vorepisoden, Dauer der aktuellen Episode
- Aktuelle Suizidalität und Suizidanamnese
- Familienanamnese
- Medikamentenanamnese:  
alle psychiatrischen Medikamente in der Vorgeschichte der Patienten und psychiatrische Medikamente in Art und Dosierung bei Aufnahme
- Psychiatrische Medikation in Art und Dosierung für jede Woche während des stationären Aufenthaltes
- Nicht-psychiatrische Medikation
- Weitere Behandlungen wie EKT, Ketamininfusionen, tDCS, Schlafentzug

Zum regulären Stationsablauf gehörten regelmäßige Visiten durch die behandelnden Ärzte. Alle Patienten erhielten während ihres Aufenthaltes mindestens einmal die Woche eine Psychotherapiestunde bei den hausinternen Psychotherapeuten. Für jeden Patienten wurden nach

individuellen Bedürfnissen weitere Therapiesitzungen wie z.B. Ergotherapie oder Teilnahme an der „Mutgruppe“ in den Behandlungsplan integriert. Außerdem fand zweimal die Woche eine gruppentherapeutische Sitzung mit psychologischer Betreuung zur Bewältigung von Depressionen auf der Station statt. Des Weiteren erhielten fast alle Patienten eine psychiatrische Medikation, welche deren individuellen Bedürfnissen entsprach. Da diese Studie in einem naturalistischen Setting durchgeführt wurde, hatte die Studie keinerlei Einfluss auf die Behandlungsentscheidungen der jeweiligen Ärzte und Patienten.

#### *Frage einer ethischen Beratungspflicht der Untersuchung*

Für alle Patienten, deren Daten in der vorliegenden Studie untersucht wurden, galten die „Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) der LMU, mit denen sich der Patient bei Aufnahme im Rahmen des Behandlungsvertrags schriftlich einverstanden erklärt und in denen Folgendes zu „Aufzeichnung und Daten“ festgehalten ist:

*„4. Die Verarbeitung der Daten einschließlich ihrer Weitergabe erfolgt unter Beachtung der gesetzlichen Regelungen, insbesondere der Bestimmungen über den Datenschutz, der ärztlichen Schweigepflicht und des Sozialgeheimnisses.*

*Zur Erfüllung der Aufgaben des Klinikums in der Krankenversorgung und zur Behandlungsabrechnung sowie zu Zwecken der Lehre und Forschung werden Patientendaten verarbeitet und genutzt, insbesondere mit Hilfe der Datenverarbeitung gespeichert, verändert, übermittelt, gesperrt und gelöscht.*

*Die Verarbeitung und Nutzung von Patientendaten erfolgt unter Beachtung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und der Datenschutzgesetze, insbesondere im Rahmen des Art. 27 Bayer. Krankenhausgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28.03.2007 (GVBI S. 288 BayRS 2126-8-A).*

*Auf die von Patienten erhobenen Daten (ggf. auch Bilddaten) kann für wissenschaftliche und statistische Zwecke, zu Zwecken der Forschung und Lehre vom Klinikum dann zurückgegriffen werden, wenn diese anonymisiert bzw. pseudonymisiert (ohne einfachen Bezug zu meiner Person) verarbeitet oder genutzt werden...“*

Zweifellos handelt es sich bei der Erhebung der depressiven Symptomatik mit Hilfe eines Selbstratings (Beck Depressionsinventar, BDI-II) um ein Messinstrument der klinischen Routine und dient der allgemeinen Qualitätskontrolle der Behandlung psychiatrischer Patienten. So

enthalten sämtlich Arztbriefe unserer Klinik zur Behandlung depressiver Patienten den BDI-Summenscore zu Beginn, im Verlauf und am Ende der Behandlung, ohne dass dies einer Genehmigung durch die Ethikkommission bedarf. Ausnahmen sind Patienten, die aufgrund einer Sprachbarriere nicht dazu in der Lage sind, den BDI-II mehrfach im Verlauf der Behandlung auszufüllen. Die Verpflichtung zur Qualitätssicherung (z.B. mit Erfassung der depressiven Symptomatik im Verlauf mit Hilfe des BDI-II) ergibt sich aus § 135a SGB V – Verpflichtung zur Qualitätssicherung („Die Leistungserbringer sind zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen verpflichtet. Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden.“). Daten zum Ausmaß der Depressivität und der Suizidalität im Verlauf, wie sie der Erhebung von klinischen Routinedaten entsprechen, wurden ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung der untersuchten Patienten erhoben. Es erfolgte keine Follow-up Untersuchung, die über die stationäre Behandlung der Patienten hinausging. Es ist also festzuhalten, dass alle Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, aufgrund der klinikinternen Behandlungsroutine pharmakologische und nichtpharmakologische Therapieformen erhielten (einige Patienten wurden ausschließlich psychotherapeutisch behandelt) und weder therapeutisch noch diagnostisch separate, forschungsabhängige Interventionen erfolgten, wobei die Behandlung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der therapeutischen Praxis folgte.

Die Anfertigung der Doktorarbeit erfolgte nach alter Promotionsordnung, d.h. die mittlerweile gültige Promotionsordnung Human- und Zahnmedizin, Humanbiologie vom 27. September 2018, die für alle Promotionsvorhaben gültig ist, die ab dem 01.10.2018 angemeldet wurden, kommt hier nicht zur Anwendung. Ebenso kommen Besonderheiten der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO, Anwendung ab dem 25.05.2018) nicht zur Anwendung, da die darin enthaltenden Daten in den Jahren 2016/2017 erhoben wurden. Außerdem haben, wie bereits dargestellt, alle Patienten im Rahmen des Behandlungsvertrags ihre Einverständnis mit den AVB der LMU und den darin enthaltenen Aussagen zur Verwendung anonymisierter bzw. pseudonymisierter Daten für wissenschaftliche und statistische Zwecke sowie zu Zwecken der Forschung und Lehre gegeben.

Aus den genannten Gründen war für die vorliegende Untersuchung keine ethische Beratungspflicht gegeben.

## 2.2.1 Das Bias Problem

Im Verlauf der Studie musste festgestellt werden, dass der systematische Ausschluss der Patienten mit zu kurzer Aufenthaltsdauer die Anzahl der Improver und späteren Responder verringert hat. Einige Patienten wurden bereits nach zwei oder drei Wochen entlassen da sie sich klinisch deutlich besserten. Diese Patienten hätten sich mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Respondern entwickelt. Um hier einen *Bias* auszuschließen, wurde die LOCF-Methode angewendet (Last-Out-Carried-Forward). Auch Patienten mit nur zwei Wochen stationärem Aufenthalt wurden in die Studie aufgenommen, allerdings mit etwas abweichenden Kriterien (siehe unten).

Einschlusskriterium	Responder	Non-Responder
Bereits eingeschlossen N=102	19	83
Improver N=43	15	28
Non-Improver N=59	4	55
Bias-Patienten N=32		
als Improver N=20	15	5
als Non-Improver N=12	0	12
Gesamt N=134	34	100
Improver N=63	30	33
Non-Improver N=71	4	67

### Spezifität und Sensitivität

Spezifität und Sensitivität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert wurden folgendermaßen definiert:

	Response	keine Response	
Testergebnis positiv Improvement	Richtig positiv Improvement, Response	Falsch positiv Improvement, keine Response	Positiv prädiktiver Wert: $\frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$ Improvement und Response/ alle Improvement
Testergebnis negativ kein Improvement	Falsch negativ kein Improvement, Response	Richtig negativ kein Improvement, keine Response	Negativ prädiktiver Wert: $\frac{\text{richtig negativ}}{\text{falsch negativ} + \text{richtig negativ}}$ kein Improvement und keine Response/alle ohne Improvement
	Sensitivität: $\frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$ Improvement mit Response/ alle Response	Spezifität: $\frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$ kein Improvement und keine Response /alle keine Response	

## 2.3 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung erfolgte mit dem Programm G\*Power (Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A., 2007). Dabei wurde von einer Teststärke von .80, einer schwachen Effektstärke von .25 und einem Alpha-Fehler von .05 ausgegangen. Die Berechnungen ergaben, dass eine Fallzahl von 101 Probanden insgesamt notwendig sei.

Bei einer Gruppeneinteilung in Responder und Nonresponder bzw. Improver und Non-Improver kann man von einem stärkerem Effekt ausgehen. Diese Berechnung wurde mit einer Effektstärke von .35, bei gleich bleibender Teststärke und gleichem Alphafehler berechnet und ergab eine Fallzahl von 52 Patienten pro Gruppe. Bei einer Effektstärke 0,5 würden dann 28 Patienten ausreichen.

## 2.4 Gruppeneinteilung

Im Verlauf der statistischen Analysen werden die Patienten in verschiedene Gruppen unterteilt:

Definition: Improver (I) und Non-Improver (NI):

Improver (I) sind Patienten, die nach einer kurzen Zeit eine bestimmte Verbesserung zeigen. Auch hier wird der BDI-II im Verlauf des stationären Aufenthaltes betrachtet. Es werden im Folgenden verschiedene Zeitpunkte für Improvement als Prädiktor für spätere Response untersucht. Außerdem werden auch verschiedene Cut-Off-Werte für den Prozentsatz der Besserung untersucht.

Non-Improver (NI) sind Patienten die diese Verbesserung nicht zeigen.

Definition: Responder und Non-Responder

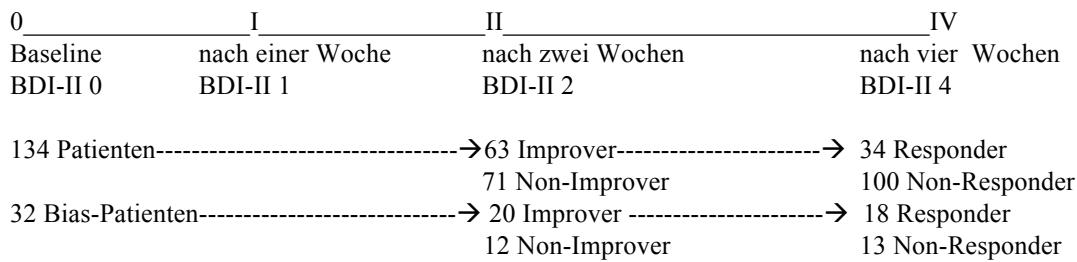
Als Responder werden Patienten angesehen, die nach vier Wochen eine Besserung um mindestens 50 % des Ausgangswertes des BDI-II's Fragebogen erreichen konnten.

Non-Responder blieben somit nach vier Wochen bei einer Besserung unter 50 %.

## Bias-Patienten:

Für Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von unter vier Wochen liegt kein direkter BDI-II-Wert aus Woche vier vor. Diese Patienten, gelten dennoch als Responder, wenn sie nach zwei Wochen Improver waren und keine mittlere oder schwere Depression mehr aufweisen. Man muss davon ausgehen, dass diese Patienten sich klinisch soweit gebessert haben, dass sie als Responder angesehen werden können. Wurden sie allerdings ohne eine signifikante Besserung entlassen oder lag zum Entlassungszeitpunkt noch eine mittlere oder schwere Depression vor, so muss davon ausgegangen werden, dass diese Patienten eher verlegt wurden oder sich auf eigenen Wunsch selbst entlassen haben. Sie gelten daher als Non-Responder.

## Timeline:



## Abkürzungen

Improvement = I

kein Improvement = NI

Zeitpunkt der Messung = erste Ziffer

Prozentsatz der Besserung = (Zahl)

## Beispiel:

Improvement nach zwei Wochen mit einer Besserung um mind. 20 % = I<sub>2(20)</sub>

kein Improvement nach einer Wochen mit einer Besserung um mind. 30 % = NI<sub>1(30)</sub>

## Medikationsgruppen

Die Patienten werden auch bezüglich ihrer Medikation untersucht und hierzu in vier Gruppen eingeteilt. In Gruppe eins sind Patienten die keinerlei psychiatrische Medikation nehmen. Gruppe zwei beinhaltet Patienten die genau ein Antidepressivum nehmen. Die Patienten aus Gruppe drei

nehmen ein Antidepressivum plus Augmentation. In der vierten Gruppe besteht die Medikation aus einer Kombination von verschiedenen Antidepressiva.

## **2.5 Statistische Analysen**

### *Patientenkollektiv*

Zunächst werden die deskriptiven Daten vorgestellt. Das gesamte Patientenkollektiv wird hierbei mit den Respondern und den Non-Respondern anhand der soziodemografischen Daten und Krankheitsverlauf verglichen. Mit dem ANOVA, dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem Fishers Exakt Test und Kreuztabellen werden hier Unterschiede gesucht.

### *Medikationsgruppen*

Es wird aufgezeigt, wie sich die Patienten wöchentlich in die einzelnen Medikationsgruppen aufteilen. Auch hier wurde zusätzlich unterteilt in Responder und Non-Responder, um Unterschiede zu finden.

### *Auswertung der BDI Fragebögen*

Die BDI-II Fragebögen werden deskriptiv dargestellt, und in Responder und Non-Responder eingeteilt. Diese Gruppen werden jeweils mit dem gesamten Patientenkollektiv verglichen.

### *ROC-Kurven*

Die Patienten werden wieder in Responder und Non-Responder aufgeteilt und als abhängige Variable angenommen. Anschließend werden ROC-Kurven mit dem Prozentsatz der Besserung erstellt. Dabei werden die Kurven für Early Improvement nach einer und nach zwei Wochen verglichen. Im Anschluss wird der ideale Cut-Off-Wert für Early Improvement optisch bestimmt. Es wird ermittelt welcher Prozentsatz sich als operationabel erweist. Mit der AUC wird die Trennschärfe beurteilt.

### *Early Improvement – Response*

Die Untersuchung des Early Improvements gestaltet sich folgendermaßen: Early Improvement wird im ersten Abschnitt als eine Verbesserung um mindestens 20 % auf dem BDI-II definiert. Dabei werden die Patienten in Improver und Non-Improver eingeteilt. Untersucht werden dabei zwei Zeitpunkte für das Improvement (nach einer und nach zwei Wochen). Wie gestalten sich die

Zusammenhänge zwischen Improvement und Response, bzw. Non-Improvement und Non-Response? Zu welchem Zeitpunkt kann man die zuverlässigere Vorhersage treffen?

### *Vierfeldertafel*

Die statistischen Analysen versuchen im Folgenden aufzuzeigen, dass mittels des BDI-II eine Therapieprädiktion getroffen werden kann. Hierbei werden Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert ermittelt.

### *Programme*

Die Datenerfassung und erste Berechnungen wurden mit Excel erstellt. Diagramme wurden größtenteils ebenso mit Excel erstellt, einige auch mit Adobe Illustrator. Es wurde SPSS als Programm für statistische Tests verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p \leq 0.05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Daten

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

###### *Gesamtzahl:*

Es werden insgesamt 134 Patienten eingeschlossen. Davon sind am Ende des Beobachtungszeitraums 34 Responder und 100 Non-Responder.

###### *Alter und Geschlecht:*

Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 51,6 Jahren, mit einer Standardabweichung von 14,7. Patienten unter 18 und über 88 Jahren wurden ausgeschlossen. Somit war der jüngste Proband 19 Jahre alt und der Älteste 87 Jahre alt. Mit einem Anteil von 54 % weiblicher Probanden sind die Daten in Bezug auf die Geschlechterverteilung relativ ausgeglichen. Alter und Geschlecht weisen keine signifikanten Unterschiede bei Respondern und Non-Responder auf.

###### *Krankheitsverlauf:*

Die Aufenthaltsdauer der Patienten hat bei einem Mittelwert von 43,2 Tagen eine Standardabweichung von 21,7. Die Aufenthaltsdauer unterscheidet sich signifikant: Responder haben mit durchschnittlich 29,3 Tagen eine kürzere Aufenthaltsdauer als Non-Responder (47,9 Tage).

Der Krankheitsverlauf ist bei 60 % der Patienten bereits länger als fünf Jahre. Die Indexdauer beschreibt die Dauer der aktuellen depressiven Episode. Bei der Mehrheit der Patienten, nämlich bei 61 % liegt die aktuelle Indexdauer zwischen einem und sechs Monaten. Die Anzahl der Vorepisoden liegt durchschnittlich bei 2,4 Episoden.

Das Alter bei Krankheitsbeginn liegt bei einem Mittelwert von 39 Jahren.

13 % der Patienten hatten während des stationären Aufenthaltes passive Suizidgedanken, 21 % hatten in ihrer Vergangenheit zumindest einen Suizidversuch.

Bis auf die längere Aufenthaltsdauer der Non-Responder ergaben keine anderen Werte des Krankheitsverlaufes signifikante Unterschiede zwischen Responder und Non-Respondern.

*Vgl. Tabelle 1 im Anhang.*

*Soziodemografische Daten:*

46 % aller Patienten sind während des Beobachtungszeitraumes verheiratet oder leben in einer festen Partnerschaft. 40 % der Patienten sind ledig, 13 Patienten leben getrennt und 6 Patienten sind verwitwet. 55 % aller Probanden haben ein oder mehrere Kinder. 51 % der Probanden leben allein, 45 % leben mit ihrer Familie und sechs Patienten in einer Wohngemeinschaft.

40 % der Patienten haben Abitur. 30,4 % aller Patienten haben studiert. 52 % der Patienten sind erwerbstätig. Keine dieser soziodemografischen Daten zeigen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Klassifizierung von Responder und Non-Responder.

*Vgl. Tabelle 2 im Anhang*

*Vitalparameter: Gewicht, Größe, BMI, RR, Herzfrequenz*

	Alle Patienten N=134	Responder n=34	Non-Responder n=100
Blutdruck			
systolisch	134	135	134
diastolisch	83	85	83
Herzfrequenz	79	77	79
Größe	171	171	171
Gewicht	77	78	76
BMI	26	27	26

Diese Daten liegen alle im Normbereich und es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

*Hauptdiagnosen*

Diagnosen aller Patienten	Alle Patienten N=134	Responder n=34	Non-Responder n=100
Hauptdiagnose			
rezidivierende Depression	113 (84 %)	29 (85 %)	84 (84 %)
nicht rezidivierende Depression	21 (16 %)	5 (15 %)	16 (16 %)
Psychiatrische Nebendiagnose			
keine	90 (67 %)	24 (71 %)	66 (66 %)
eine	36 (27 %)	8 (24 %)	28 (28 %)
zwei oder mehr	8 (6 %)	2 (6 %)	6 (6 %)

Bei der Hauptdiagnose Depression wurde, wie im medizinischen Alltag üblich zwischen rezidivierend und nicht rezidivierend unterschieden. Mit 84 % wurden die rezidivierenden depressiven Störungen am häufigsten diagnostiziert. Es bestehen keine signifikanten

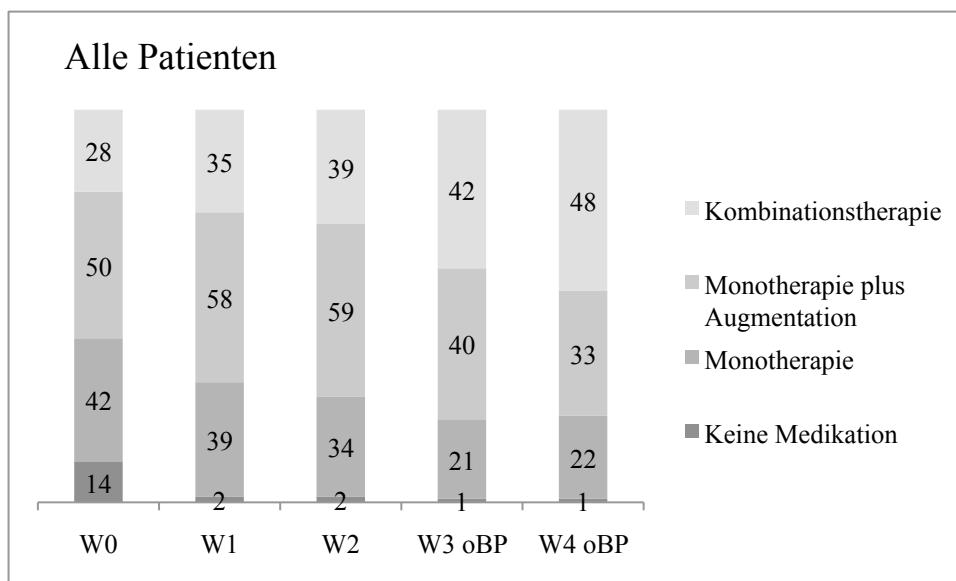
Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Weiterhin wurde die Anzahl der psychiatrischen Nebendiagnosen wie zum Beispiel Angststörungen registriert. Es gab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Häufigkeit der psychiatrischen Nebenerkrankungen und der Response.

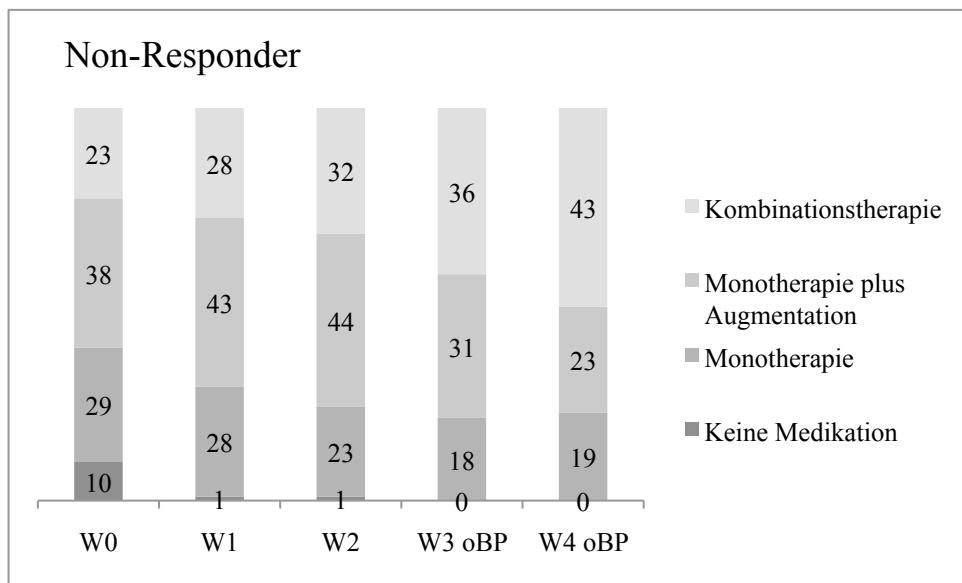
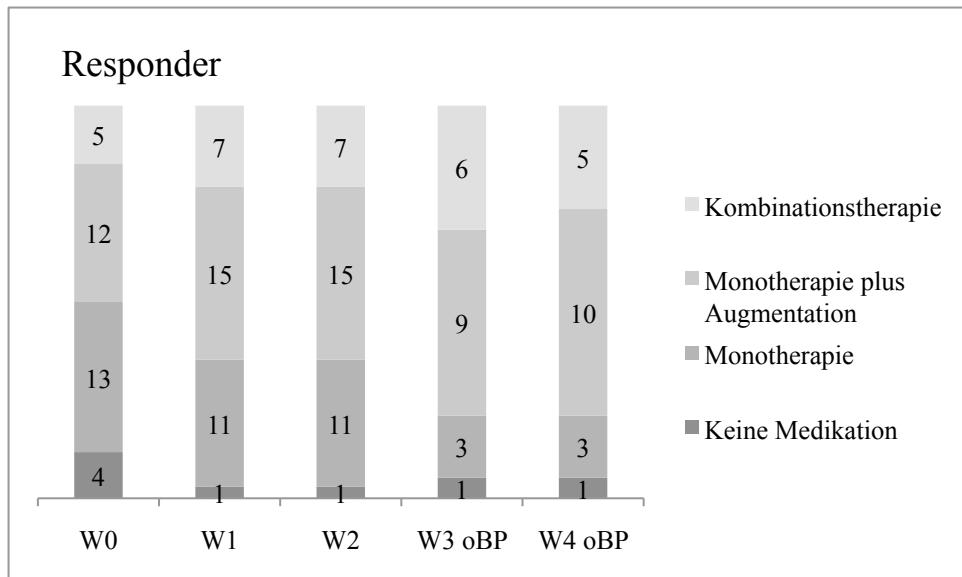
### 3.1.2 Medikation

#### *Psychiatrische Medikamente:*

Die Patienten hatten eine individuelle Medikation. Sie wurden wie im Methodenteil bereits beschrieben in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Im Folgenden ist dargestellt wie sich das gesamte Patientenkollektiv, die Responder und die Non-Responder auf die einzelnen Medikamentengruppen aufteilen:

Für die ersten beiden Wochen konnten noch für alle Patienten die Medikation erfasst werden. Da in Woche drei und vier die Bias-Patienten nicht mehr stationär waren, konnten für diese Zeiträume keine Medikamente mehr erfasst werden.





Die psychiatrische Medikation in Woche vier zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit Response. So besteht die Therapie der Responder am häufigsten aus einer Monotherapie mit Augmentation während unter den Non-Respondern die meisten Patienten eine Kombinationstherapie aus mehreren Antidepressiva erhalten.

*Vgl. Tabelle 4 im Anhang*

*Nichtpsychiatrische Dauermedikation:*

Unter allen Patienten nahmen 42 Patienten (31 %) nur psychiatrische Medikamente ein. 54 Patienten (40 %) erhielten ein bis drei nichtpsychiatrische Medikamente und 38 Patienten (28 %)

hatten eine Medikation mit mehr als drei nichtpsychiatrischen Medikamenten. Daraus ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

*Vgl. Tabelle 5 im Anhang*

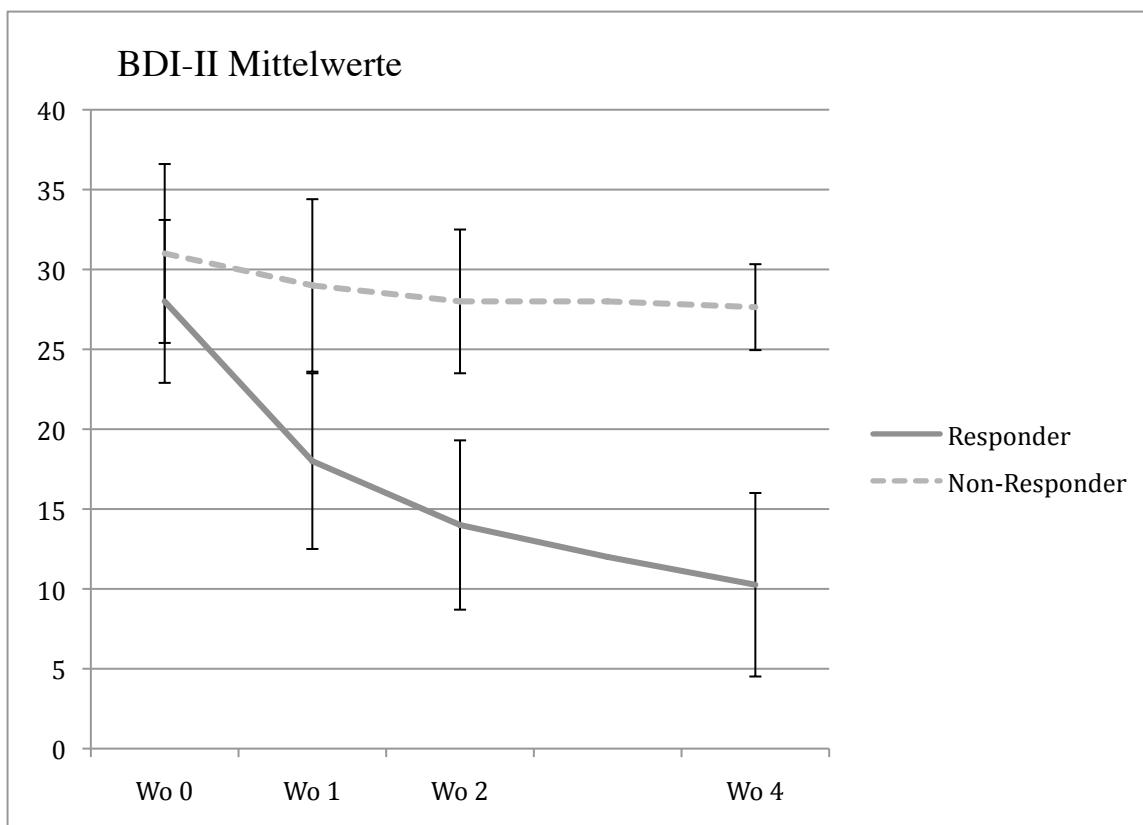
### 3.2 Auswertung der BDI-II Fragebögen

#### *BDI-II Summenwerte*

Höhe der BDI-II-Punktwerte im Verlauf aller Probanden:

Betrachtet man die absoluten Punktzahlen der BDI-II-Fragebögen aller Patienten, so erkennt man, dass sich alle Patienten innerhalb der vier Wochen des stationären Aufenthaltes verbessern, die Responder allerdings viel stärker.

Summenwerte der BDI-II Auswertung:



Der BDI-II Punktwert zum Aufnahmezeitpunkt lag in allen Gruppen durchschnittlich zwischen 28 und 31 Punkten. In der Gruppe der Responder zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung nach einer Woche um 10 Punkte auf 18 Punkte. Nach zwei Wochen bereits um 14 Punkte auf 14 Punkte.

Während auch in der gesamten Stichprobe eine Verbesserung der Probanden klar zu sehen war, erkennt man in der Gruppe der Non-Responder ab der zweiten Woche eine durchgängige Stagnation der absoluten BDI-II-Werte. In dieser Gruppe konnten sich die Patienten im Durchschnitt lediglich um etwas mehr als 3 Punkte verbessern. Im ANOVA-Test zeigen sich dabei signifikante Unterschiede.

*Vgl. Tabelle 6 im Anhang*

#### *BDI-II: Prozentuale Veränderungen*

Die Prozentsätze der Besserung in Bezug auf die Anfangs-BDI-II ergeben ähnliche Verhältnisse: Bereits nach einer Woche ist ersichtlich, dass sich die Responder wesentlich stärker bessern. Sie konnten sich um 33,0 % verbessern. Die Non-Responder lediglich um 3,3 %. Nach zwei Wochen erreichen die Responder bereits eine Besserung von 48,6 %. Nach vier Wochen lässt sich schließlich erkennen, dass die Non-Responder nur eine Gesamtverbesserung von 8,6 % erreichen, die Responder dagegen erreichen 65,1 % Verbesserung.

*Vgl. Tabelle 7 im Anhang*

### **3.3 Cut-Off Bestimmung durch ROC-Kurven**

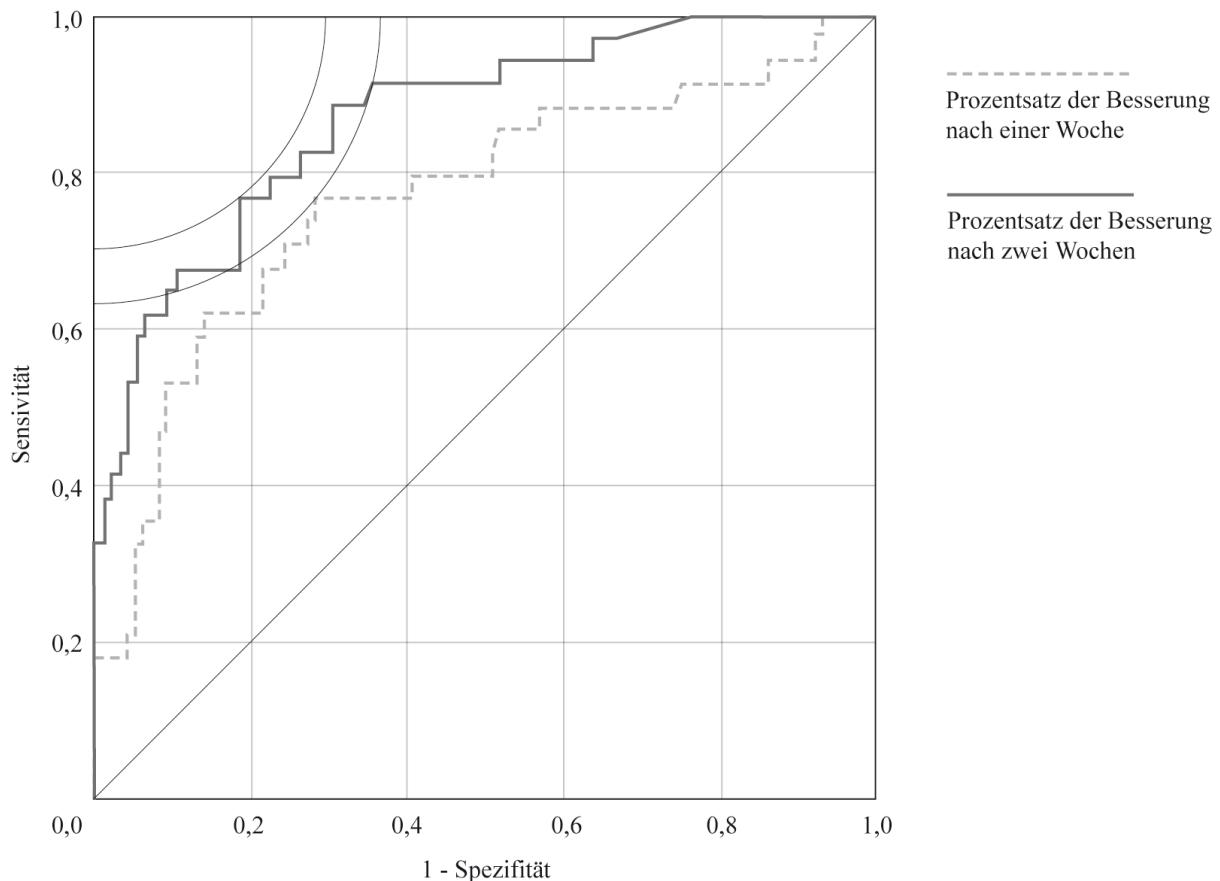
Nun wird der bestmögliche Cut-Off, also der optimale Prozentsatz der Besserung für ein Improvement als Prädiktor für Response gesucht. Es geht um die Frage, um wie viel Prozent sich ein Patient in der ersten bzw. zweiten Woche verbessert haben muss, damit eine zuverlässige Aussage über eine spätere Response getroffen werden kann. Hierzu wird im Folgenden die ROC Kurve benutzt. Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve ist eine Methode, die visuell die Sensitivität und Spezifität eines Parameters darstellt.

### 3.3.1 ROC-Kurven

In der Kurve werden die Sensitivität und 1-Spezifität für jeden Prozentsatz der Besserung nach einer bzw. zwei Wochen gegeneinander aufgetragen. Die beste Kombination aus Sensitivität und 1-Spezifität befindet sich auf der Kurve links oben. Hier ist die Trennschärfe am höchsten.

ROC-Kurven:

Abhängige Variable ist die Response, also die Besserung um mindestens 50 % nach vier Wochen. Die gestrichelte Linie zeigt die Sensitivität/Spezifität eines Prozentsatzes nach einer Woche. Die durchgezogene Linie zeigt diese Wertepaare nach zwei Wochen.



#### Fläche unter der Kurve

Die *Area under the curve* zeigt ab Werten von größer 0,7 eine gute Trennschärfe an. In medizinischen Studien sind Werte höher als 0,9 eher selten (Czeschik & Diez, 2017). Für die Kurve der Woche eins liegt dieser Wert bei 0,769, für die der Woche zwei bei 0,871. Beide Werte sind mit .000 signifikant (SPSS). Somit ist zu beiden Zeitpunkten eine gute Trennschärfe zu beobachten.

## *Trennschärfe*

Die diagonale Bezugslinie dient zur Orientierung. Auf dieser Linie würde sich keine Trennschärfe zeigen. Man könnte bei diesem Prozentsatz der Verbesserung gar nicht auf eine zukünftige Response tippen. In der linken oberen Ecke im Koordinatensystem befindet sich die optimale Kombination aus Sensitivität und 1-Spezifität. Man erkennt deutlich, dass die Trennschärfe wächst, da sie nach zwei Wochen weiter im Eck ist als nach einer Woche. Man kann also nach zwei Wochen eine zuverlässigere Aussage über die spätere Response treffen als nach einer Woche. Schwieriger wird es, den Punkt zu lokalisieren, der tatsächlich am weitesten oben links zu finden ist. Sprich, den exakten Prozentsatz. Dazu müssen im Verlauf nun mehrere Prozentsätze untersucht werden. Nach einer Woche scheinen 15 %, 20 % und 25 % die beste Trennschärfe zu besitzen. Für die Wertepaare nach zwei Wochen werden 15 %, 20 %, 25 %, 30 % und 35 % untersucht.

## *Umsetzung der möglichen Cut-Off-Werte*

### *Nach einer Woche*

Aus den obigen ROC-Kurven ergeben sich letztlich mehrere Punkte, die sich sehr nahe der Kreislinie im linken oberen Eck befinden. SPSS beschreibt mehrere Wertepaare die zwischen 15 % und 22 % Besserung liegen. Daher werden im Folgenden die für Early Improvement nach einer Woche folgende Cut-Off-Werte dargestellt: 15 %, 20 % und 25 %. Es wird dargelegt, wie viele Responder bzw. Non Responder durch den jeweiligen Prozentsatz richtig erkannt werden können.

Improvement	Alle Patienten N=133	Responder N=34	Non-Responder N=100
Improver I <sub>1(15)</sub>	58	25 (43,1 %)	33 (56,9 %)
Non-Improver NI <sub>1(15)</sub>	75	9 (12,0 %)	66 (88,0 %)
Improver I <sub>1(20)</sub>	51	24 (47,1 %)	27 (52,9 %)
Non-Improver NI <sub>1(20)</sub>	82	10 (12,2 %)	72 (87,8 %)
Improver I <sub>1(25)</sub>	42	21 (50,0 %)	21 (50,0 %)
Non-Improver NI <sub>1(25)</sub>	91	13 (14,3 %)	78 (85,7 %)

### *Nach zwei Wochen*

Rein optisch bzw. aus den von SPSS ausgegebenen Wertepaaren ergibt sich dieser Punkt nach zwei Wochen: 1-Spezifität = 1-0,192 und Sensitivität = 0,765 das heißt: Spezifität = 80,8 und Sensitivität 76,5. Hier läge dann der Prozentsatz der Besserung bei 31,71.

Aber auch hier sind es mehrere Punkte, also eher ein Bereich, der sich links oben befindet. Deswegen werden auch hier mehrere Prozentsätze für das Detektieren eines geeigneten Cut-Offs veranschaulicht: 15 %, 20 %, 25 %, 30 % und 35 %

	Sensitivität	Spezifität
Prozentsatz = 31,71	0,765	0,808

Improvement	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
Improver I <sub>2(15)</sub>	68	31 (45,6 %)	37 (54,4 %)
Non-Improver NI <sub>2(15)</sub>	66	3 (4,5 %)	63 (95,5 %)
Improver I <sub>2(20)</sub>	63	30 (47,6 %)	33 (52,4 %)
Non-Improver NI <sub>2(20)</sub>	71	4 (5,6 %)	67 (94,4 %)
Improver I <sub>2(25)</sub>	55	28 (50,9 %)	27 (49,1 %)
Non-Improver NI <sub>2(25)</sub>	79	6 (7,6 %)	73 (92,4 %)
Improver I <sub>2(30)</sub>	49	26 (53,1 %)	23 (46,9 %)
Non-Improver NI <sub>2(30)</sub>	85	8 (9,4 %)	77 (90,6 %)
Improver I <sub>2(35)</sub>	39	23 (59,0 %)	16 (41,0 %)
Non-Improver NI <sub>2(35)</sub>	95	11 (11,6 %)	84 (88,4 %)

### *Exemplarische Ausführung für 20 % Besserung*

Nach einer Woche zeigen 51 Patienten ein Early Improvement I<sub>I(20)</sub>. Von ihnen werden später 47 % dann auch Responder. Von den 82 Non-Improvern zeigen sogar 87,8 % auch nach vier Wochen keine Response.

Nach zwei Wochen gibt es 63 Improver I<sub>II(20)</sub>, von denen 52 % zu Respondern werden. Von den 71 Non-Improvern entwickeln sich 94,4 % zu Non-Respondern.

### **3.3.2 Sensitivität und Spezifität**

Zur Entscheidung wann welcher Cut-Off nun am besten geeignet ist, werden noch Spezifität, Sensitivität sowie der negative und positive prädiktive Wert benötigt. Im Folgenden zeigen dies die Vierfeldertafeln.

## Woche 1

	Response	keine Response	
Testergebnis positiv Improvement	Richtig positiv Improvement, Response I <sub>I(15)</sub> : 25 I <sub>I(20)</sub> : 24 I <sub>I(25)</sub> : 21	Falsch positiv Improvement, keine Response I <sub>I(15)</sub> : 33 I <sub>I(20)</sub> : 27 I <sub>I(25)</sub> : 21	Positiv prädiktiver Wert: richtig positiv / (richtig positiv + falsch positiv) Improvement und Response / alle Improvement ppW <sub>I(15)</sub> : 0,431 ppW <sub>I(20)</sub> : 0,471 ppW <sub>I(20)</sub> : 0,5
Testergebnis negativ kein Improvement	Falsch negativ kein Improvement, Response NI <sub>I(15)</sub> : 9 NI <sub>I(20)</sub> : 10 NI <sub>I(25)</sub> : 13	Richtig negativ kein Improvement, keine Response NI <sub>I(15)</sub> : 66 NI <sub>I(20)</sub> : 72 NI <sub>I(25)</sub> : 78	Negativ prädiktiver Wert: richtig negativ / (falsch negativ + richtig negativ) kein Improvement und keine Response / alle ohne Improver npW <sub>I(15)</sub> : 0,88 npW <sub>I(20)</sub> : 0,878 npW <sub>I(25)</sub> : 0,857
	Sensitivität: richtig positiv / (richtig positiv + falsch negativ) Improvement mit Response / alle Response Sensitivität <sub>I(15)</sub> : 0,735 Sensitivität <sub>I(20)</sub> : 0,706 Sensitivität <sub>I(25)</sub> : 0,618	Spezifität: richtig negativ / (richtig negativ + falsch positiv) kein Improvement und keine Response / alle keine Response: Spezifität <sub>I(15)</sub> : 0,667 Spezifität <sub>I(20)</sub> : 0,728 Spezifität <sub>I(25)</sub> : 0,788	

## Woche 2

	Response	keine Response	
Testergebnis positiv Improvement	Richtig positiv Improvement, Response I <sub>2(15)</sub> : 31 I <sub>2(20)</sub> : 30 I <sub>2(25)</sub> : 28 I <sub>2(30)</sub> : 26 I <sub>2(35)</sub> : 23	Falsch positiv Improvement, keine Response I <sub>2(15)</sub> : 37 I <sub>2(20)</sub> : 33 I <sub>2(25)</sub> : 27 I <sub>2(30)</sub> : 23 I <sub>2(35)</sub> : 16	Positiv prädiktiver wert: richtig positiv / (richtig positiv + falsch positiv) Improvement und Response / alle Improvement ppW <sub>2(15)</sub> : 0,456 ppW <sub>2(20)</sub> : 0,476 ppW <sub>2(25)</sub> : 0,509 ppW <sub>2(30)</sub> : 0,531 ppW <sub>2(35)</sub> : 0,590
Testergebnis negativ kein Improvement	Falsch negativ kein Improvement, Response NI <sub>2(15)</sub> : 3 NI <sub>2(20)</sub> : 4 NI <sub>2(25)</sub> : 6 NI <sub>2(30)</sub> : 8 NI <sub>2(35)</sub> : 11	Richtig negativ kein Improvement, keine Response NI <sub>2(15)</sub> : 63 NI <sub>2(20)</sub> : 67 NI <sub>2(25)</sub> : 73 NI <sub>2(30)</sub> : 77 NI <sub>2(35)</sub> : 84	Negativ prädiktiver Wert: richtig negativ / (falsch negativ + richtig negativ) kein Improvement und keine Response / alle ohne Improver npW <sub>2(15)</sub> : 0,955 npW <sub>2(20)</sub> : 0,944 npW <sub>2(25)</sub> : 0,924 npW <sub>2(30)</sub> : 0,906 npW <sub>2(35)</sub> : 0,988
	Sensitivität: richtig positiv / (richtig positiv + falsch negativ) Improvement mit Response / alle Response Sensitivität <sub>2(15)</sub> : 0,912 Sensitivität <sub>2(20)</sub> : 0,882 Sensitivität <sub>2(25)</sub> : 0,823 Sensitivität <sub>2(30)</sub> : 0,765 Sensitivität <sub>2(35)</sub> : 0,676	Spezifität: richtig negativ / (richtig negativ + falsch positiv) kein Improvement und keine Response / alle keine Response Spezifität <sub>2(15)</sub> : 0,63 Spezifität <sub>2(20)</sub> : 0,67 Spezifität <sub>2(25)</sub> : 0,73 Spezifität <sub>2(30)</sub> : 0,77 Spezifität <sub>2(35)</sub> : 0,84	

Umso niedriger der Prozentsatz der Besserung angesetzt wird, desto höher ist die Zahl der Non-Improver unter den Respondern. Dies entspricht dem negativ prädiktiven Wert. Dieser Wert ist auch der entscheidende, um eine Therapieumstellung rechtfertigen zu können.

Übersicht für Verbesserung um 20%:

Nach einer Woche I<sub>1(20)</sub>:

Sensitivität: 70,6 %  
Spezifität: 72,8 %  
ppW: 47,1 %  
npW: 87,8 %

Nach zwei Wochen I<sub>2(20)</sub>:

Sensitivität: 88,2 %  
Spezifität: 67,0 %  
ppW: 47,6 %  
npW: 94,4 %

Ist nach der ersten Woche noch die Spezifität höher als die Sensitivität, steigt dagegen in der zweiten Woche die Sensitivität deutlich an, während die Spezifität etwas fällt.

Der ppW stagnierte sowohl in der ersten als auch in der zweiten Woche auf mittlerem Niveau. Der npW ist allerdings in der ersten Woche bereits mit 87,8 % hoch und in der zweiten Woche sogar bei 94,4 %. Dieser Wert entspricht der Therapieprädiktion, der vor allem die Therapieversager frühzeitig ausfindig macht um rechtzeitig entsprechende Maßnahmen zu treffen.

Übersicht für Verbesserung um 30 % Besserung nach zwei Wochen I<sub>2(30)</sub>:

Sensitivität: 76,5 %  
Spezifität: 77 %  
ppW: 53,1 %  
npW: 90,1 %

Wählt man also Improvement als mindestens 30 % Verbesserung nach zwei Wochen I<sub>2(30)</sub> sinkt die Sensitivität. Man filtert zwar mehr Patienten raus die Improvement mit Response zeigen, gleichzeitig verdoppelt sich allerdings die Zahl der Responder ohne Improvement, also die falsch negativ getesteten.

Die Spezifität steigt. Das heißt, es zeigen sich mehr Non-Improver unter den Non-Respondern. Gleichzeitig gibt es weniger falsch positive, sprich Patienten, die zunächst Improvement I<sub>2(30)</sub> zeigen, dann aber doch nicht zu Respondern werden.

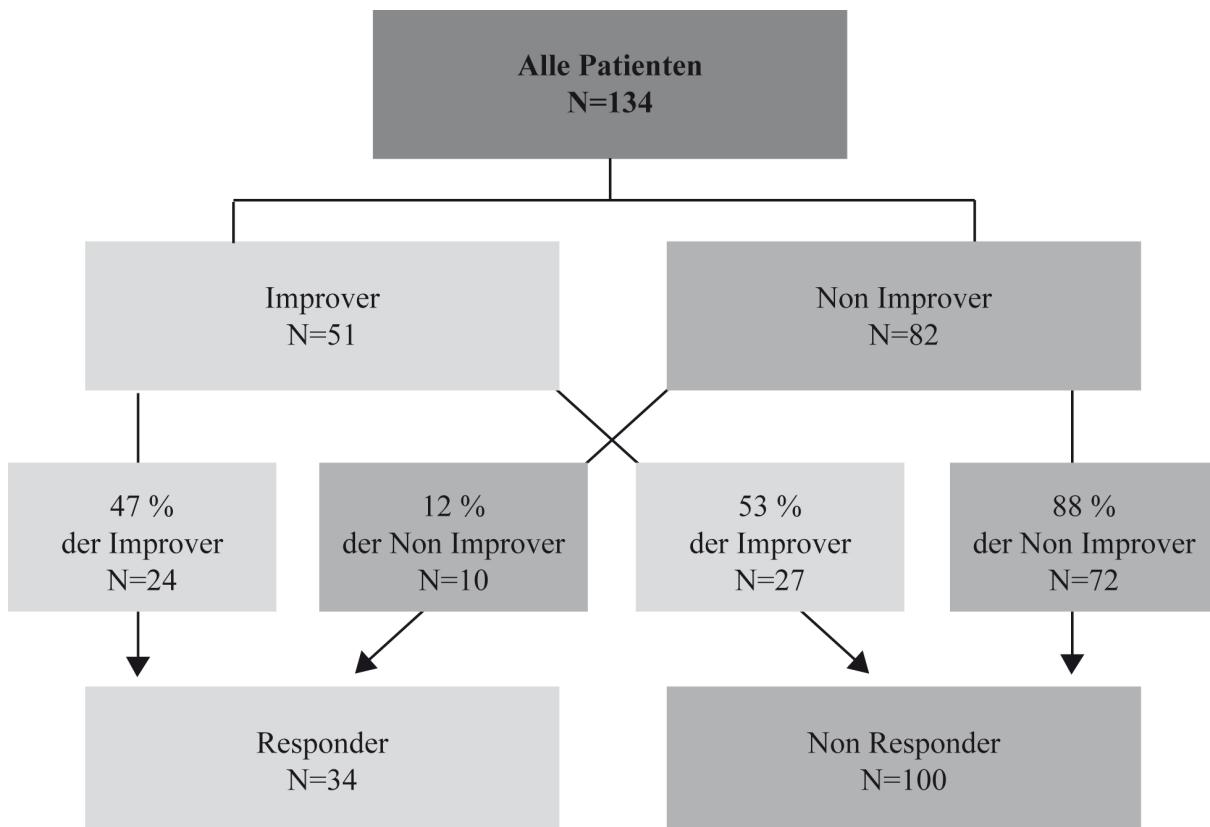
Bei der vorliegenden Studie soll in erster Linie die Vorhersage untersucht werden. Das Augenmerk liegt somit auf dem prädiktiven Wert. Es gilt vor allem viele Non-Improver herauszufiltern die keine Responder werden und dabei gleichzeitig die Zahl der Non-Improver die dann doch zu Respondern werden möglichst niedrig zu halten. Das beschreibt der npW: hier

sind die Patienten ohne Improvement und ohne Response. Dieses Verhältnis läge für  $I_{2(30)}$  niedriger (bei 90,1 % statt bei 94,4 % für  $I_{2(20)}$ ). Das heißt man findet mehr potenzielle Therapieversager, allerdings würde man im Verhältnis auch mehr Patienten übertherapieren.

Die absoluten Zahlen sehen bei  $I_{2(30)}$  eindeutiger aus. Das Verhältnis und somit die Trefferquote ist allerdings bei  $I_{2(20)}$  höher. Der negative prädiktive Wert ist also bei 20 % Besserung als Improvement Kriterium der überlegene Wert.

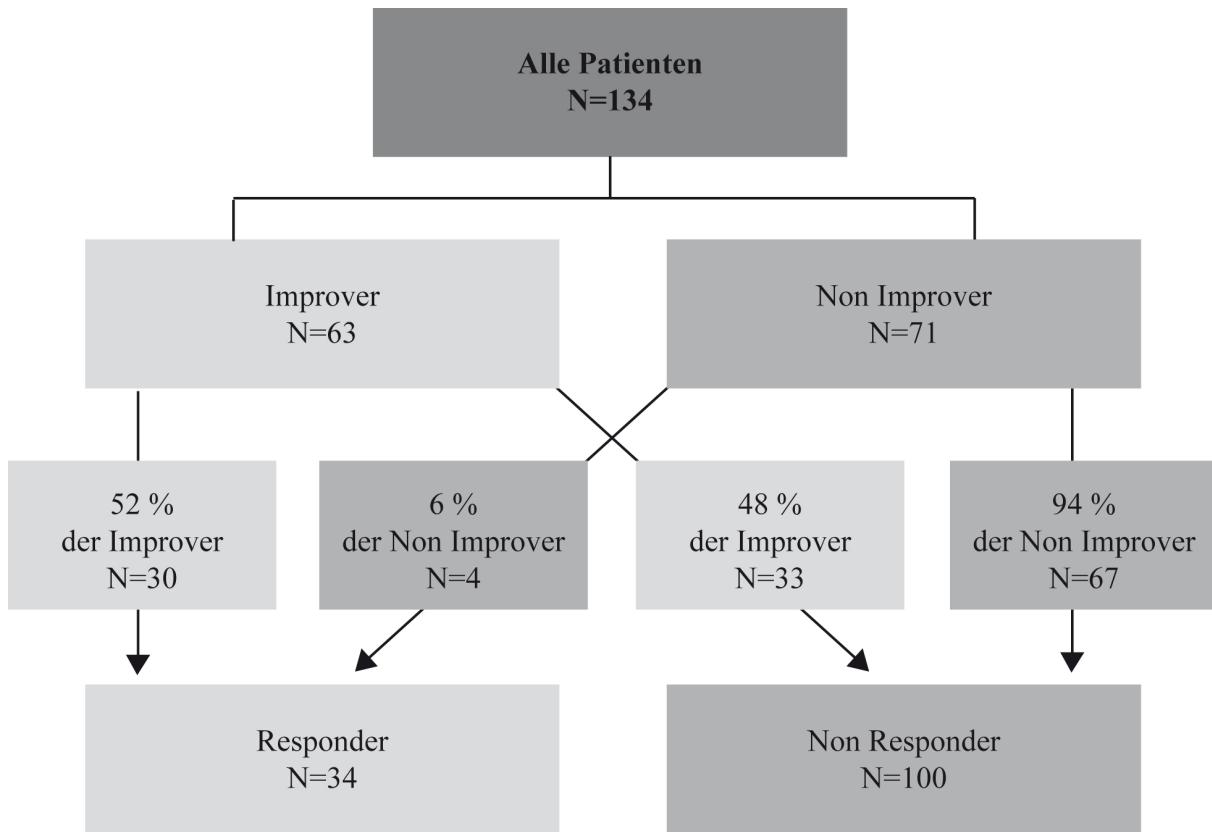
### 3.3.3 Patientenflow

Visualisierung der Entwicklung der Patienten von Improver  $I_{1(20)}$ /Non-Improver  $NI_{1(20)}$  zu Responder/ Non-Responder nach einer Woche:



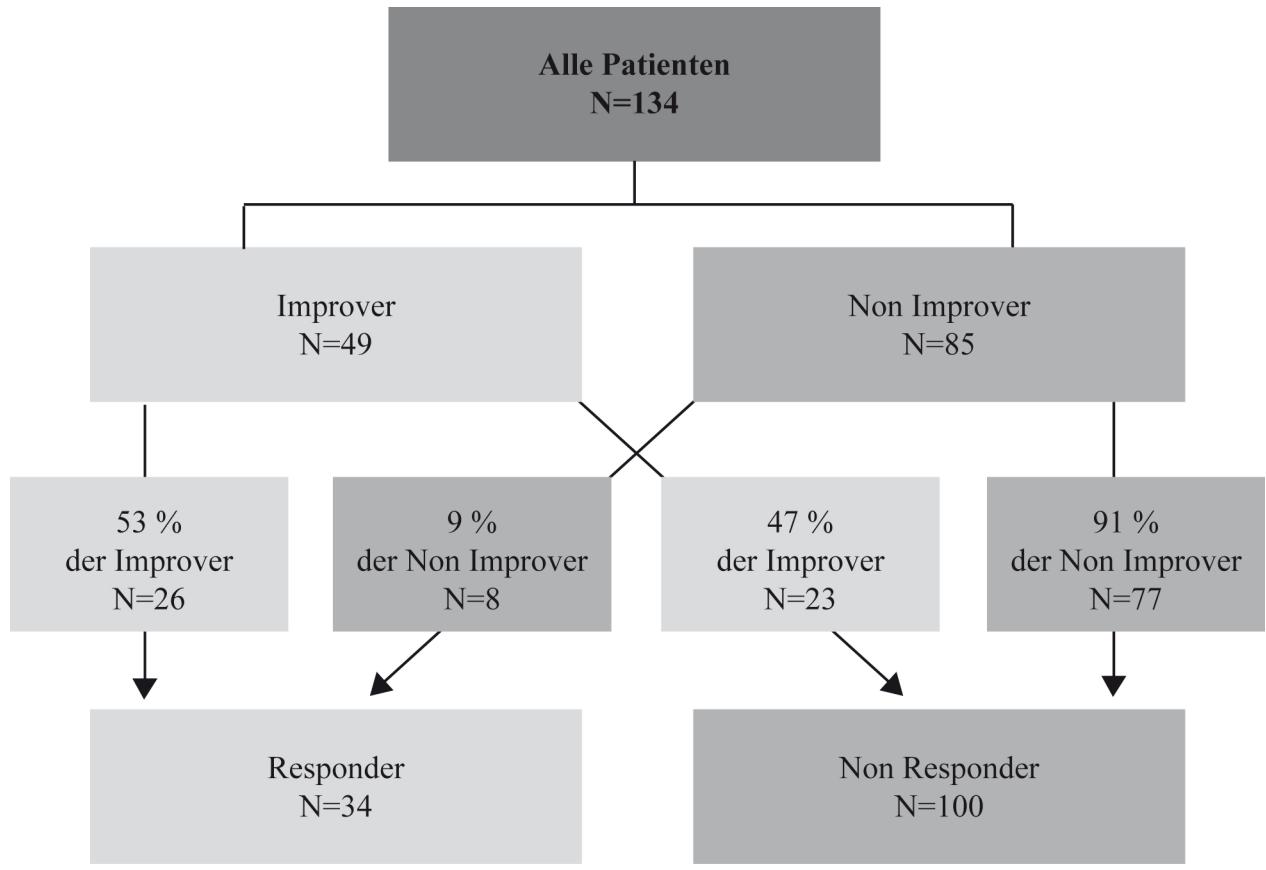
Entwicklung der Patienten: Improver  $I_{1(20)}$  werden zu Respondern oder Non-Responder. Non-Improver  $NI_{1(20)}$  entwickeln sich häufig zu Non-Respondern.

Visualisierung der Entwicklung der Improver  $I_{2(20)}$  /Non-Improver  $NI_{2(20)}$  zu Responder/ Non-Responder nach zwei Wochen:



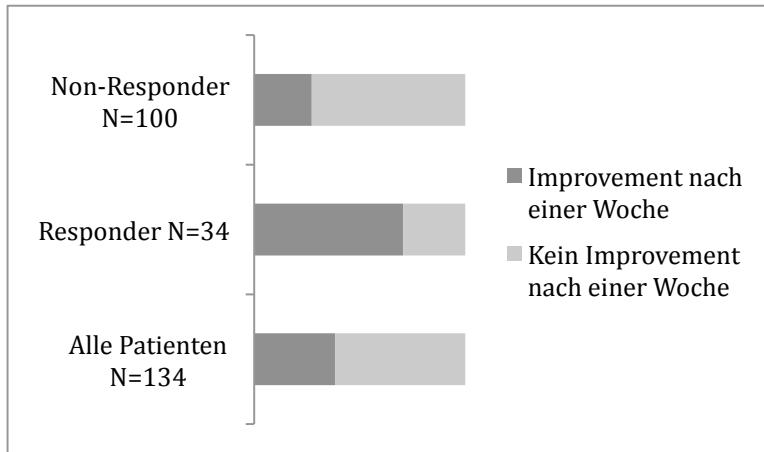
Entwicklung der Patienten: Improver  $I_{2(20)}$  werden teils zu Respondern, teils zu Non-Respondern. Non-Improver  $NI_{2(20)}$  entwickeln sich zu 94 % zu Non-Respondern.

Visualisierung der Entwicklung der Improver I<sub>2(30)</sub> /Non-Improver NI<sub>2(30)</sub> zu Responder/ Non-Responder nach zwei Wochen:

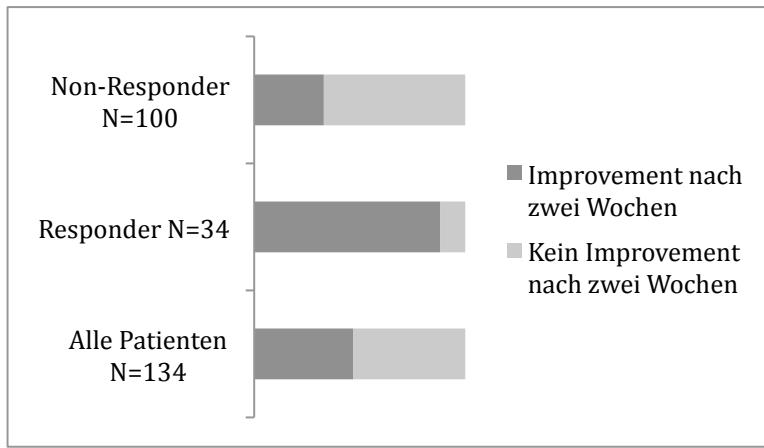


Hier noch mal eine weitere Darstellung:

Der Anteil der Improver  $I_{1(20)}$  /Non-Improver  $NI_{1(20)}$  innerhalb der Gruppen der Responder, Non-Responder und aller Patienten (nach einer Woche):



Anteil der Improver  $I_{2(20)}$  /Non-Improver  $NI_{2(20)}$  innerhalb der Gruppen der Responder, Non-Responder und aller Patienten (nach zwei Wochen):



Von den 51 Patienten, die nach einer Woche ein Improvement  $I_{1(20)}$  zeigten, wurden 24 Patienten nach vier Wochen zu Respondern (47 %).

Unter den 82 Patienten ohne Improvement  $NI_{1(20)}$  nach einer Woche, zeigten auch 72 Patienten (88 %) nach vier Wochen keine Response. Nur 10 Patienten (12 %) ohne Improvement  $NI_{1(20)}$  konnten am Ende doch noch eine Response erreichen.

Nach zwei Wochen zeigen 63 Patienten mit einer Besserung um mindestens 20 % ein Improvement  $I_{2(20)}$ . Lediglich 30 von ihnen werden später auch zu Respondern. 71 Patienten

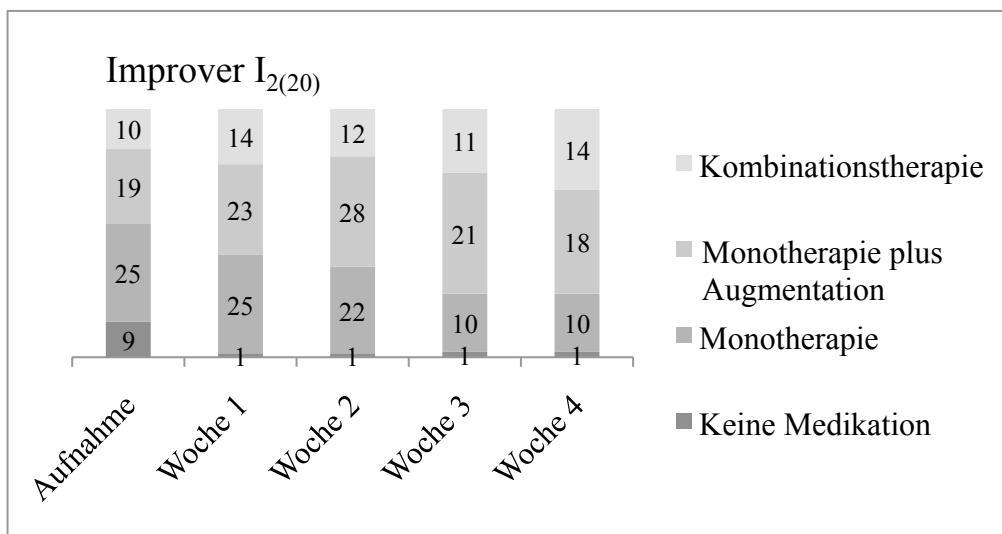
zeigen kein Improvement NI<sub>2(20)</sub>. Von diesen Non-Improvern NI<sub>2(20)</sub> wurden tatsächlich auch nur 4 Patienten (6 %) im Verlauf noch zu Respondern. 94 % der Non-Improver NI<sub>2(20)</sub> zeigten auch nach 4 Wochen keine Response.

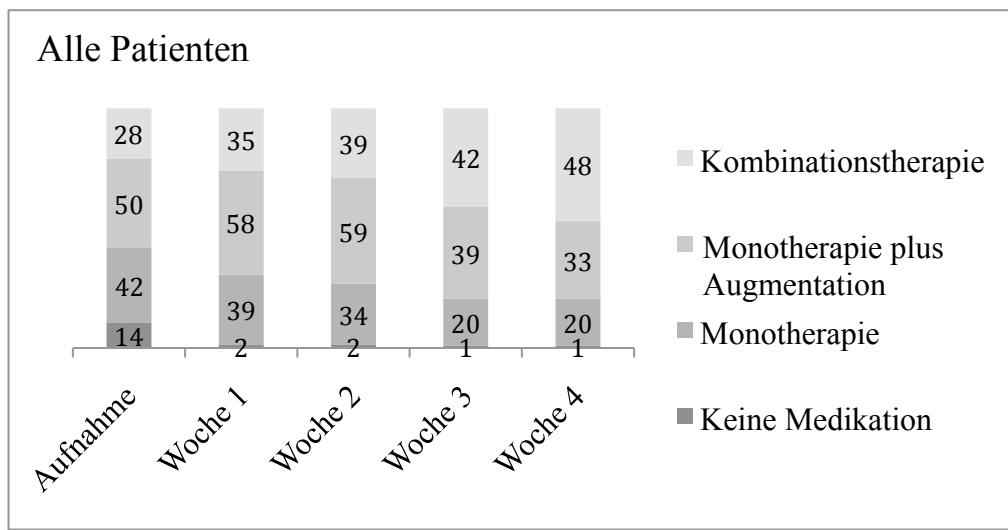
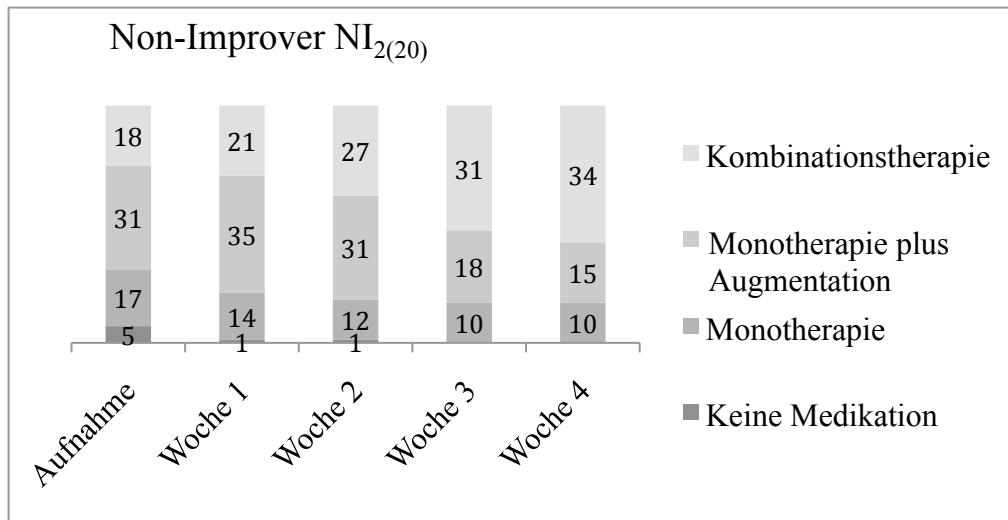
### 3.4 Auswirkungen der Medikation

Die Patienten haben während ihres stationären Aufenthalts selbstverständlich auch eine Therapie erhalten. Die Meisten erhielten Medikamente, alle Patienten haben eine begleitende Gesprächstherapie bekommen. Einige Patienten erhielten weitere Therapien wie Ketamininfusionen oder EKT. Haben die unterschiedlichen Therapien auch unterschiedliche Auswirkungen auf die Ergebnisse der BDI-II-Punktwerte? Jede Woche wurde die Medikation der Patienten erfasst und die Patienten so in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt. Jetzt wird untersucht, ob diese Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens von Improvement zeigen. Gibt es einen Unterschied im Outcome?

*Aufteilung nach Improvement I<sub>2(20)</sub> /Non-Improvement NI<sub>2(20)</sub>*

*Vgl. Tabelle 10 im Anhang: Medikation*





Lineare Zusammenhänge mit Improvement I<sub>2(20)</sub> nach zwei Wochen zeigen sich zu der Medikation bei Aufnahme, Woche zwei, drei und vier; nicht bei Woche eins.

Der Qui-Quadrat-Test zeigt bei Medikation der Woche 3 einen signifikanten Zusammenhang (0,038) mit Improvement I<sub>2(20)</sub>.

*Nicht-psychiatrische Medikation:*

Vgl. Tabelle 11 im Anhang

Haben nicht-psychiatrische Medikamente einen Einfluss auf Improvement oder Response? Von den 71 Patienten ohne Improvement erhielten 23 (32,4 %) nur psychiatrischen Medikamente. 28 Patienten (39,4 %) nahmen ein bis drei nichtpsychiatrische Medikamente und 20 Patienten (28,2 %) mehr als drei verschiedene nichtpsychiatrische Medikamente ein.

Die 63 Patienten mit Improvement teilen sich wie folgt auf: 19 (30,2 %) Patienten erhielten nur psychiatrische Medikamente, 26 (41,3 %) Patienten erhielten ein bis drei verschiedene nichtpsychiatrische Medikamente und 18 (28,6 %) Patienten erhielten mehr als drei verschiedene nichtpsychiatrische Medikamente.

Die nichtpsychiatrische Zusatzmedikation ergab keine signifikanten Zusammenhänge zu Improvement oder Response.

### *Weitere Behandlungen*

*Vgl. Tabelle 12 im Anhang:*

Es erhielten viele Patienten weitere Behandlungen. Stehen diese im Zusammenhang mit Improvement oder Response? Auch wenn mehr Patienten, die keine weitere Therapie wie EKT, tDCS oder Ketamin bekamen, eher Improver oder Responder wurden, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich.

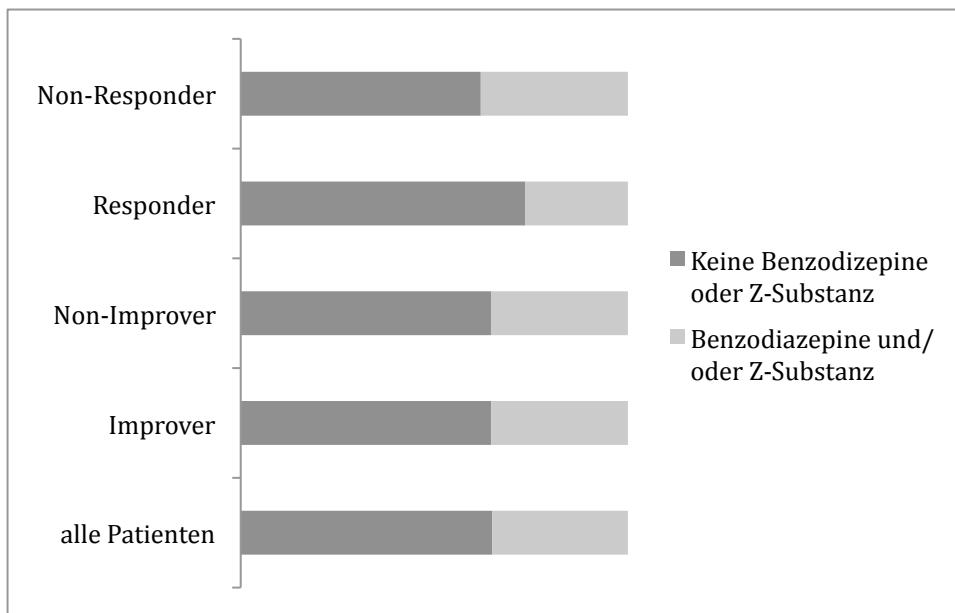
Die Fallzahlen sind zu gering um einen signifikanten Unterschied zu erreichen.

### *Korrelation von Benzodiazepinen und Improvement*

Viele Patienten erhalten gerade in der Akutphase der Therapie Benzodiazepine. Gibt es einen Zusammenhang von Early Improvement und der Einnahme von Benzodiazepinen? Auch die Einnahme von Z-Substanzen, Derivate von Benzodiazepinen, die häufig als Schlafmedikation bei depressiven Patienten eingesetzt werden, könnten einen Einfluss auf das Improvement und die spätere Response haben. Die Patienten sind in Gruppen mit und ohne Improvement eingeteilt, um sie nach der Einnahme von Benzodiazepinen oder Z-Substanz zu unterscheiden.

### I<sub>1(20)</sub> und Response mit und ohne Einnahme von Benzodiazepine/Z-Substanz

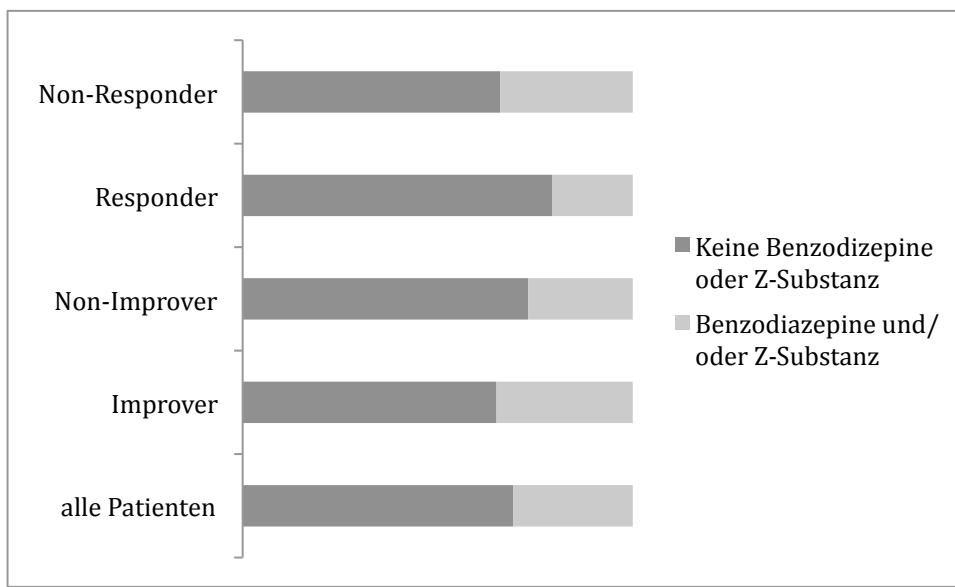
*Vgl. Tabelle 13 im Anhang*



Hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

#### I<sub>2(20)</sub> und Response mit und ohne Einnahme von Benzodiazepine/Z-Substanz

Vgl. Tabelle 14 im Anhang



SPSS erkennt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Benzodiazepinen bis Woche zwei und Improvement I<sub>2(20)</sub>, auch nicht zur Response.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob und wie man Early Improvement als Prädiktor für den Therapieverlauf von Depressionen mit dem BDI-II erkennen kann. Es gibt viele Therapieversager in der Depressionstherapie. Wichtig ist es, möglichst früh Non-Responder zu erkennen um möglichst schnell die Therapie umstellen zu können. Es gibt wenige Prädiktoren, die vorhersagen können ob eine Therapie anschlägt. Ein Vielversprechender ist das frühe Ansprechen der Therapie: Early Improvement. Dies wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Es gab dazu unterschiedliche Studiendesigns. Early Improvement nach einer bzw. zwei Wochen wurde noch nicht mit dem BDI-II untersucht.

Diese Studie konnte zeigen, dass man Early Improvement mit dem BDI-II erkennen kann. Auch wenn der BDI-II eigentlich auf den Zeitraum von vier Wochen konzipiert ist, zeigt er auch schon in der kurzen Zeitspanne von insgesamt vier Wochen signifikant unterschiedliche Verläufe bei den Patienten. Es konnte ein deutlicher Unterschied der absoluten Höhe der BDI-II in den Gruppen der Responder bzw. Non-Responder gezeigt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Verlauf des BDI-II schon sehr früh eine Prädiktion über den weiteren Verlauf der Depression eines Patienten zulässt. Es wurde zudem ermittelt, welcher Cut-Off-Wert für Early Improvement sinnvoll ist.

### 4.2 Unterschied zu anderen Studien

Bislang wurde das EI meist mit Fremdbeurteilungsfragebögen erkannt. Der BDI-II wurde bislang hauptsächlich verwendet, um die Schwere der Depression einzuschätzen und den langfristigen Therapieverlauf zu dokumentieren.

#### *Messzeitpunkte*

Die Messzeitpunkte waren in dieser Untersuchung zum Zeitpunkt Null, nach einer Woche, nach zwei Wochen und schließlich nach vier Wochen.

In anderen Studien liegen die Zeitpunkte relativ ähnlich. So nimmt Szegedi 2003 (Szegedi et al., 2003) die Messzeitpunkte wöchentlich über 6 Wochen. Response wird ab Woche vier gewertet.

In einer großen Metaanalyse mit 6562 Probanden verwendet Szegedi et al 2009 (Szegedi et al., 2009) schließlich den Zeitpunkt nach zwei Wochen als Early Improvement und nach vier Wochen als Response. Er konnte hier ein beeindruckendes Ergebnis zeigen: insbesondere der negative prädiktive Wert, also das Fehlen eines Early Improvements zeigt nur eine geringe Chance auf spätere Response. Dies konnte in vorliegender Arbeit im Wesentlichen auch anhand des BDI-II gezeigt werden.

Eine Studie (Zuercher-Huerlimann et al., 2014), die auch mit BDI-II Fragebogen durchgeführt wurde, legte die Messzeitpunkte nach 20 und nach 30 Tagen, sowie nach 3-6 Monaten fest. Hier zeigte der BDI-II allerdings nur nach 30 Tagen einen zuverlässigen Behandlungseffekt, die Ergebnisse nach 20 Tagen als Early Improvement zeigten sich nicht als ausreichende prädiktiv für spätere Response. Ein Trend konnte allerdings auch hier gezeigt werden. Die Zeitpunkte sind jedoch wesentlich weitläufiger gesteckt als in der vorliegenden Studie.

In der vorliegenden Dissertation wurden die Messzeitpunkte für Early Improvement früh gewählt, um ein möglichst frühes Überdenken der Therapie möglich zu machen. Nachteil des frühen Zeitpunktes ist allerdings, dass viele Medikamente zu diesem Zeitpunkt ihre volle Wirkung noch nicht entfaltet haben.

### *Fragebögen*

Während insbesondere die großen Studien (Szegedi 2003, Szegedi 2009, Tadic 2010, Kim 2011) mit Fragebögen wie Hamilton in verschiedenen Ausführungen arbeiten, gibt es nur eine Studie die den BDI-II verwendet (Zuercher-Huerlimann et al., 2014). Der BDI-II hat wie oben bereits erwähnt den entscheidenden Vorteil, dass er ohne ärztliche Begleitung vom Patienten selbst ausgeführt werden kann. Im klinischen Alltag also eine große Entlastung darstellt. Dass dieser allerdings nicht für die Feststellung eines Early Improvement verwendet wird, liegt mitunter daran, dass die Fragen des BDI-II sich auf einen Zeitraum der letzten vier Wochen beziehen und somit eine Änderung der Punktzahl nach bereits einer oder zwei Wochen nicht zu erwarten wäre. Doch die vorliegende Studie kann zeigen, dass auch nach kürzeren Zeitintervallen bereits signifikante Unterschiede zu sehen sind.

### *Setting*

Die durchgeführte Studie wurde in einem naturalistischen Setting durchgeführt. Die Patienten wurden in einer klinischen Alltagssituation beobachtet und die Studie hatte keinen Einfluss auf die Entscheidungen der Therapieform. So gibt es auch keine einheitliche Medikation anhand derer die Patienten eingeteilt werden wie in anderen Studien (Szegedi 2003, Tadic 2010).

Alle Patienten befanden sich während der Beobachtungszeit durchgehend in stationärer Behandlung. Dies ist in anderen Studien zu diesem Thema sehr unterschiedlich: einige beobachten nur ambulante Patienten (Szegedi 2003), andere mixen ambulante mit stationären Patienten (Szegedi 2009). Ausschließlich stationäre Patienten zu beobachten hat den Vorteil, äußere Einflüsse zum Beispiel den familiären Hintergrund etwas zu minimieren und zumindest im aktuellen Umfeld mehr Homogenität in das Kollektiv zu bringen.

#### **4.3 Fallzahl, Patientenkollektiv, Sozialanamnese**

##### *Fallzahl*

Letztendlich konnten 134 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wobei die vollen vier Wochen Beobachtungszeitraum nur 102 Patienten erfüllten. Die Fallzahl ist ausreichend, aber zu relativieren, da das Patientenkollektiv schwer erkrankt ist (bei 58 % liegt eine schwere Depression vor, bei den meisten Patienten ist die Depression bereits rezidivierend) und auch in Bezug auf die Therapie sehr heterogen ist. Mit g\*power berechnet, reicht dies dennoch aus. In anderen Studien, die sich mit Early Improvement befassen, reichen die Fallzahlen von 67 (Sueki 2016) bis 795 (Henkel, 2009). Die Fallzahl der Meta-Analyse von Szegedi (Szegedi 2009) liegt mit 6562 Patienten freilich wesentlich höher.

##### *Patientenkollektiv*

Bei den Studienteilnehmern waren die Merkmale der Patienten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, RR, HF) weitestgehend homogen verteilt und wiesen auch keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Gruppen (Responder, Non-Responder, Improver, Non-Improver) auf. In anderen Studien war der Frauenanteil etwas höher. Beim weiblichen Geschlecht wird etwa doppelt so häufig die Diagnose Depression gestellt (Girgus & Yang, 2015). Dies spiegelt sich in vorliegender Studie nicht wider.

##### *Sozialanamnese*

In einigen Studien zum Beispiel MARS (J. M. Hennings et al., 2009) wird diskutiert, ob die Sozialanamnese und die demografischen Daten als Prädiktoren herangezogen werden können.

In vorliegender Studie zeigen sich die Probanden eher gut gebildet, 40,2 % haben Abitur. Im Jahr 2017 hatten laut statistischen Bundesamt 31,9 % der Bevölkerung über 15 Jahren Fachhochschul- oder Hochschulreife. Die meisten Patienten der vorliegenden Studie, 47,1 % sind erwerbstätig.

#### **4.4 Aufenthaltsdauer, Diagnose und Verlauf**

##### *Aufenthaltsdauer*

Die Aufenthaltsdauer hatte eine relative hohe Varianz mit einem Mittelwert von 50,3 Tagen und einer Standardabweichung von 19,9 wenn man nur die Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mindestens 4 Wochen betrachtet. Rechnet man die Bias-Patienten mit ein, ergeben sich freilich kürzere Zeiten. Hier sieht man zudem Unterschiede in den einzelnen Gruppen: Die Non-Responder haben eine längere Liegedauer, da häufig auch nach vier Wochen noch kein zufrieden stellender Therapieerfolg eingetreten ist. Die Responder können früher wieder entlassen werden. Insbesondere die Bias-Responder, die bereits vor Beendigung der vier Wochen die Klinik verlassen konnten, senken die durchschnittliche Verweildauer der Responder.

##### *Diagnose und Verlauf*

Die Diagnose „rezidivierende depressive Störung“ wurde am häufigsten gestellt. Fast 84 % der Patienten leiden an rezidivierenden Depressionen. Dies schließt darauf, dass der Großteil der Patienten eher schwer erkrankt ist, weswegen auch der stationäre Aufenthalt indiziert ist. Zudem ist die Station C2 der psychiatrischen Klinik auf besonders schwer verlaufende Depressionen spezialisiert. Das spiegelt sich auch in der durchschnittlichen Anzahl der Vorepisoden (2,3 Episoden) wider. Hier ist die Standardabweichung allerdings relativ hoch (2,8). Des Weiteren ist der gesamte Verlauf der Depression bei 60 % der Probanden bereits länger als fünf Jahre. Die Indexdauer, also die Dauer der aktuellen Episode liegt bei den meisten Patienten bei 1-6 Monaten, bei den Restlichen eher noch länger, nur bei wenigen ist die aktuelle Episode kürzer als einen Monat. Ähnliche Zahlen zeigen sich in einer großen niederländischen Studie. Hier wurde eine mediane Dauer einer Episode bei drei Monaten beschrieben. Zwar ist die Hälfte der Patienten nach drei Monaten genesen, allerdings haben auch 20 % der Patienten sogar nach 24 Monaten die depressive Episode noch nicht überstanden. (Spijker et al., 2002)

#### **4.5 Medikation**

Auch wenn es in dieser Studie nicht direkt um Medikamente und deren Wirkung geht, sollte man doch zumindest einen Blick auf die Medikation der Patienten werfen. Die Anzahl nichtpsychiatrische Medikamente zeigt keine Unterschiede in den verschiedenen Gruppen und hat somit wohl auch keinen Zusammenhang mit dem Verlauf der Depressionen.

120 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits psychiatrische Medikamente ein. So hat man eigentlich nicht den wirklichen Nullpunkt der aktuellen Episode. Im Verlauf haben dann fast alle Patienten eine Medikation erhalten und viele wurden auch bereits in den vier Wochen augmentiert oder umgestellt. Am Ende der Beobachtungszeit erhielt fast die Hälfte der Patienten eine Kombination aus mehreren psychiatrischen Medikamenten. Lediglich 5 von ihnen waren unter den Respondern zu finden. Die Responder erhielten überwiegend (zu 53 %) eine Monotherapie plus Augmentation. Es zeigt sich also, dass die Non-Responder trotz erweiterter Therapie keine ausreichende Besserung zeigen. In der Gruppe der Non-Responder erhalten außerdem bereits 23 % der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Kombinationstherapie. Nur etwa 10 % aller Patienten beginnen ihren stationären Aufenthalt ohne Medikation. Dies ist wahrscheinlich dadurch begründet, dass leichtere Depressionen zunächst im ambulanten Setting therapiert werden. Erst bei rezidivierenden Depressionen oder bei besonders schweren Episoden ist eine stationäre Aufnahme indiziert.

#### **4.6 Der BDI-II im Verlauf**

##### *Aufnahme BDI-II (Baseline)*

Alle Patienten haben zum Aufnahmezeitpunkt den BDI-II ausgefüllt. Mit durchschnittlich 30 Punkten zeigen die Patienten hier eine schwere Depression. Im Vergleich dazu sind es in der Studie von Zurcher Huerlimann im Mittel 25,6 Punkte. Die Patienten sind dort also weniger schwer erkrankt. Interessant ist, dass sich die Responder und die Non-Responder nur relativ wenig unterscheiden: die Responder zeigen nur 3 Punkte weniger im Aufnahme BDI-II. In der Studie von Zuercher Huerlimann verhält sich das ähnlich: Auch hier zeigen die Early Improver im Baseline BDI-II nur einen Unterschied von 3 Punkten, die Non-Improver haben einen höheren Punktewert beim BDI-II. Das bedeutet, dass zum Aufnahmezeitpunkt die Depression bei allen Patienten ähnlich schwer ist. Trotz des ansonsten in vielen Punkten recht heterogenen Patientenkollektivs, scheint hier eine gemeinsame Basis zu sein. Auch wenn durch eine relativ hohe Standardabweichung trotzdem noch eine gewisse Einschränkung zu treffen ist. So zeigen bei den Non-Respondern 62 % bei Aufnahme eine schwere Depression an. Bei den Respondern sind es nur 44 %. Bei Szegedi 2009 zeigen etwa je ein Drittel der Probanden eine milde, eine mittlere und eine schwere Depression an.

## *Verlauf BDI-II*

Im Verlauf werden die Unterschiede dann sehr schnell und sehr deutlich sichtbar. Bereits nach einer Woche konnten sich die späteren Responder bereits um 10 Punkte auf der Skala des BDI-II verbessern. Das entspricht hier einer Besserung von 33,0 %. Die Non-Responder zeigen lediglich eine Verbesserung um 2 Punkte, dies entspricht 3,3 %. Die Responder verbessern sich also in der ersten Woche 10 Mal stärker.

Nach zwei Wochen haben sich die Responder dann bereits um 48,6 % gegenüber dem Punktewert des Aufnahme-BDI-II verbessern können. Das entspricht fast schon einer Response. Hingegen zeigen die Non-Responder auch in der zweiten Woche nur eine Verbesserung um 7,6 % zum Ausgangswert, wobei hier auch die Standardabweichung hoch ist. Dies liegt mitunter auch daran, dass es Patienten in dieser Gruppe gibt, die sich auch noch weiter verschlechtert haben.

Nach vier Wochen konnten sich alle Patientengruppen insgesamt verbessern. Allerdings zeigte sich eine Response nach vier Wochen lediglich bei 40 Patienten. Mit 71,6 % ist der Anteil der Non-Responder relativ hoch. In der großen Metaanalyse von Szegedi zeigten 56 % keine Response nach 4 Wochen. Allerdings eine Woche früher, in Woche drei, war der Anteil der Non-Responder noch bei 66,7 %. Die Entwicklung kann also sehr schnell verlaufen und in nur wenigen Tagen kann der Prozentsatz der Non-Responder deutlich fallen. Möglicherweise ist der hohe Anteil der Non-Responder somit auch der Kürze der Studie geschuldet.

Man sieht bei den Respondern insgesamt eine rasche Besserung der Depression. Am Ende der Beobachtungszeit zeigt sich schließlich eine Besserung um 65,1 % auf durchschnittlich 10 Punkte. Dieser Punktewert entspricht lediglich einer minimalen Depression bei der BDI-II Auswertung.

Die Non-Responder zeigen nach vier Wochen Beobachtungszeitraum einen Punktewert von durchschnittlich 28 Punkten, nur 3 Punkte besser als zu Beginn. Dazu kommt eine relative hohe Standardabweichung von 11,5. Die geringe Verbesserung ist mitverschuldet durch die Verschlechterung einiger Patienten während der Beobachtungsstudie.

Mit Hilfe des BDI-II konnten also bereits bei den rein deskriptiven Daten erhebliche Unterschiede in den Verläufen in Bezug zum Outcome gezeigt werden. Die Responder verbessern sich nicht nur um einen deutlich höheren Prozentsatz, sondern auch in einem kürzeren Zeitintervall. Die BDI-II-Werte der Non-Responder stagnieren nahezu während des Beobachtungszeitraumes. Bei den Respondern kann mit dem BDI-II ein Early Improvement erkannt werden:

### *Improvement I<sub>2(20)</sub>:*

Nach zwei Wochen zeigt der BDI-II von 63 Patienten ein Improvement I<sub>2(20)</sub>, davon werden 30 Patienten zu Respondern.

Diese 30 Responder besserten sich um durchschnittlich 65,1 % (SD 14,3). Bei 52 % dieser Patienten konnte das Improvement auf eine spätere Response deuten. Die anderen 33 Patienten haben trotz einer anfänglich guten Verbesserung keine Response nach vier Wochen zeigen können.

Das entspricht einem positiv prädiktiven Wert von 47,6 %. Somit kann bei knapp der Hälfte der Patienten das Outcome anhand des BDI-II richtig vorhergesagt werden.

In der Studie von Szegedi 2009 zeigte sich der positiv prädiktive Wert zwischen 19 und 60 %

### *Non-Improvement NI<sub>2(20)</sub>*

Nach zwei Wochen zeigt der BDI-II von 71 Patienten kein Improvement NI<sub>2(20)</sub>, davon werden 67 zu Non-Respondern.

Bei 53 % aller Patienten zeigt der BDI-II kein Improvement an und von ihnen konnten tatsächlich auch 94 % keine Response nach vier Wochen erreichen. Wenn ein Patient anhand des BDI-II kein Improvement I<sub>2(20)</sub> zeigt, hat er relativ schlechte Chancen im Verlauf doch noch zu einem Responder zu entwickeln. Wer sich nicht innerhalb der ersten zwei Wochen verbessern kann, wird auch keine Response nach vier Wochen erzielen können. Patienten mit weniger als 20 % Verbesserung in der initialen Behandlungsphase stellen somit die Ärzte vor eine besondere Herausforderung. Lediglich 4 Non-Improver (6 %) konnten sich noch zu Responer entwickeln.

Vergleichbare Berechnungen macht Szegedi auch hierzu: der negativ prädiktive Wert für Response bzw. Remission ermittelt diese Metaanalyse (Szegedi et al., 2009) zwischen 82 % und 100 %.

## **4.7 Bestimmung von Cut-Off und Zeitpunkt für Early Improvement**

Bisher konnte anhand des BDI-II gezeigt werden, dass bei einem Patienten der ein Early Improvement aufzeigt keine sehr gute Aussage darüber gemacht werden kann, ob dieser im Verlauf auch tatsächlich eine Response zeigen wird. Wenn der Patient allerdings kein Early

Improvement anhand des BDI-II zeigt, dann wird er auch in den folgenden zwei Wochen sehr wahrscheinlich keine Response zeigen. Aber wann genau sind diese Kriterien erfüllt? Response ist bereits relativ fest in der Literatur bei 50 % Besserung im Bezug zum Ausgangswert bestimmt. Bei der Definition für Early Improvement sieht das anders aus. Zudem wurde Early Improvement bisher nur wenig mit dem BDI-II bestimmt. Es stellt sich also die Frage, welcher Prozentsatz nun geeignet ist. Auch der Zeitpunkt für Early Improvement ist bisher nicht hinreichend untersucht.

### *ROC-Kurven*

Sind 20 % Besserung des BDI-II-Scores als Early Improvement wirklich der beste Cut-Off? In vielen Studien werden 20 % Besserung Early Improvement angesehen. (Szegedi et al., 2009; Tadic et al., 2010) Aber es wird auch 30 % Besserung als Kriterium verwendet (Zuercher-Huerlimann et al., 2014). Welcher Cut-Off ist für das Early Improvement gemessen mit dem BDI-II operabel?

Um dies genauer zu untersuchen wurden ROC-Kurven erstellt. Als abhängige Variable wurde die Response nach vier Wochen gewählt. Als beeinflussende Kovariaten wurde die Prozentsätze der Besserung der BDI-Punktwerte im Vergleich zum Ausgangspunktwert genommen. Einmal für die Prozentsätze der Besserung nach einer Woche und einmal nach zwei Wochen. Anhand der Grafik in der Sensibilität gegen 1-Spezifität aufgetragen ist, kann nun visuell der beste Cut-Off ablesen werden.

Auf den ersten Blick ist zu erkennen, dass die durchgezogene Linie, also die Prozentsätze der zweiten Wochen weiter oben verläuft als die Werte der ersten Woche. Dies bedeutet, dass hier die bessere Trennschärfe ist. Aber auch die Kurve der ersten Woche liegt bereits deutlich über der grünen Diagonale und zeigt somit auch schon eine gewisse Trennschärfe an. Schaut man sich die dazugehörigen Werte der Area under the curve an, so bekommt man für Woche eins 0,769 und für Woche zwei 0,871. Eine AUC von 0,5 würde bedeuten, dass das Instrument nicht die Möglichkeit hat, die abhängige Variable durch die Kovariaten zu trennen. Ab 0,7 zeigt sie allerdings eine gute Trennschärfe an, Werte über 0,9 sind bei medizinischen Studien eher selten. Das bedeutet also, dass die Prozentwerte nach einer Woche bereits eine ausreichende Trennschärfe erreichen.

Die Prozentwerte nach zwei Wochen eignen sich sogar sehr gut um eine Aussage über das Erreichen einer Response für diesen Patienten vorhersagen zu können. Die Trennschärfe die sich durch die AUC ergibt, ist eindeutig. Dies bedeutet, dass man anhand der Verbesserung des BDI-II-Scores nach zwei Wochen eine Prädiktion für den weiteren Verlauf des Patienten geben kann.

Es zeigen sich die Wertepaare wie folgt:

bei einem Improvement von 32,6 Prozent: Spezifität bei 82 %, Sensitivität bei 76 %

Sensitivität beschreibt die Responder unter den Improvern. Wenn man also Improvement als eine stärkere Besserung (30 %) ansetzte, hat man freilich auch mehr Responder. Wichtiger wäre es allerdings die Non-Responder, sprich die Spezifität ausfindig zu machen, weil bei denjenigen die Therapie umgestellt werden sollte. Wo sollte die Grenze gezogen werden?

Letztlich zeigt sich in den ROC-Kurven, dass 30 % Besserung des BDI-II-Scores als Cut-Off das bessere Verhältnis von Spezifität zu Sensitivität als 20 % bietet. Es werden dadurch mehr Therapieversager gefunden. Allerdings werden auch mehr Patienten zu „Therapieversagern“ die tatsächlich am Ende des Beobachtungszeitraums noch zu Respondern werden. Diese Patienten wären dann wahrscheinlich übertherapiert worden. In absoluten Zahlen wären es 4 Patienten die übertherapiert würden. Dafür hätte man 10 Therapieversager mehr gefunden.

Was bedeutet dies für die Prädiktion? Wie verändert der höhere Cut-Off den prädiktiven Wert? Das beschreibt der npW: hier sind die Patienten ohne Improvement und ohne Response, sprich die Therapieversager im Verhältnis zu den falsch negativ getesteten. Und dieses Verhältnis läge bei einem Cut-Off von 30 % niedriger (bei 90,1 % statt bei 94,4 %). Man würde zwar mehr potenzielle Therapieversager finden, allerdings im Verhältnis auch mehr Patienten übertherapieren.

Insgesamt werden bei einem Cut-Off von mindestens 30 % Besserung des BDI-II-Scores 31 Patienten falsch getestet. Bei einem Cut-Off von 20 % werden 37 Patienten falsch getestet. Der höhere negative prädiktive Wert ist aber bei 20 %.

Letztlich bleibt die Entscheidung, ob man eine Therapieumstellung einleitet oder nicht eine klinische Entscheidung im Einzelfall. Trotzdem sollte man bei einer Verbesserung von unter 30 % in den ersten beiden Wochen der Therapie dies dringend in Erwägung ziehen.

Was eindeutig gezeigt werden konnte ist, dass mit Hilfe des BDI-II ein Early Improvement erkannt werden kann und er somit der BDI-II als Prädiktor für den weiteren Therapieverlauf geeignet ist.

#### 4.8 Einfluss von Medikamenten

Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass die Patienten eine unterschiedliche medikamentöse Therapie bekommen. Durch das stationäre Setting sind die äußereren Umstände und die nicht-medikamentöse Therapie ähnlich gestaltet. Die Medikation ist aber individuell dem Patienten angepasst und wird auch während der Therapie geändert. Hat dies Einfluss auf das Early Improvement bzw. auf die Response?

Werden die Patienten aufgeteilt nach ihrer Medikamenteneinnahme so zeigte sich, dass die Patienten, die genau ein Antidepressivum einnahmen, am häufigsten Early Improvement zeigten. Am ehesten kein Early Improvement zeigten die Patienten, die eine Kombination aus mehreren Antidepressiva einnahmen. Also gibt es eine Tendenz dahingehend, dass Patienten die mehr Medikamente einnehmen auch eher kein Early Improvement zeigten. Das liegt am ehesten daran, dass in dieser Gruppe wohl auch die krächtesten Patienten anzutreffen sind. Da zunächst mit einer Monotherapie begonnen wird, und erst im Verlauf weitere Medikamente hinzugezogen werden ist auch von einem bereits länger bestehenden Krankheitsverlauf auszugehen.

Schaut man sich allerdings das Outcome nach vier Wochen an, so findet man die meisten Responder in der Gruppe derer, die ein Antidepressivum plus Augmentation einnahmen. Die Patienten mit Einnahme mehrerer Medikamente unter den Respondern sind diejenigen, die die niedrigste Response erreichten.

Auffällig ist auch, dass wenn man die Patienten nach Response unterteilt, die meisten Non-Responder (über 50 %) eine Kombination aus mehreren Antidepressiva nehmen. Auch hier sind das vermutlich die Patienten mit schwereren Krankheitssymptomatik.

Über den einen Patienten der gar keine medikamentöse Therapie erhielt, ist keine Aussage zu treffen.

#### *Benzodiazepine*

Benzodiazepine und Z-Substanzen werden häufig in der Akuttherapie von Depressionen eingesetzt. Benzodiazepine sind als Tranquillizer durch anxiolytische Wirkung mit Gleichmütigkeit, Entspanntheit und Ausgeglichenheit schnell wirksam (Karow & Lang-Roth, 2001). Haben speziell diese Medikamente Einfluss auf den frühen Therapieverlauf der Patienten? Es zeigt sich nach einer Woche, dass in der Gruppe der Non-Improver 60,3 % keine Benzodiazepine eingenommen haben. Die Improver haben in 52,9 % keine Benzodiazepine oder Z-Substanzen eingenommen. Hier zeigt sich bereits ein Trend, dass ohne Einnahme dieser Medikamente ein Improvement unwahrscheinlicher ist.

Nach zwei Wochen werden die Unterschiede deutlicher: 71,2 % der Non-Improver nahmen zu diesem Zeitpunkt keine Benzodiazepine oder eine Z-Substanz ein. Bei den Improvern sind nur 51,2 % ohne diese Medikamente. Knapp die Hälfte der Improver bekommt also diese Medikation. Somit könnten diese Medikamente zumindest dazu beitragen ein Early Improvement zu erleichtern. Auch die statistischen Tests sehen hier einen Zusammenhang. Auf das Auftreten von Response haben diese Medikamente jedoch keinen Einfluss. Also selbst wenn das Early Improvement ein Nebeneffekt der Einnahme von Benzodiazepine ist, ist es nicht entscheidend für das spätere Outcome. Eine weitere Studie hierzu wäre allerdings sicherlich interessant.

Nicht psychiatrische Medikamente sind in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Es gibt keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Einnahme von nicht psychiatrischen Medikamenten und dem Therapieverlauf depressiver Patienten.

Die Fallzahlen zu den weiteren Behandlungen wie EKT, tDCS und Ketamin und deren Einfluss auf den Therapieverlauf sind zu gering um eine Aussage treffen zu können.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Doktorarbeit wurde die Effektivität des etablierten Depressionsfragebogens BDI-II zum frühzeitigen Erkennen von therapierefraktären Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass es möglich ist, bei Patienten bereits im frühen Behandlungsverlauf eine unzureichende Verbesserung der depressiven Symptomatik mit dem BDI-II fest zu stellen, wodurch im weiteren Verlauf auf eine Nonresponse geschlossen werden kann.

In dieser prospektiven klinischen Studie wurden 134 Patienten über einen Zeitraum von 4 Wochen beobachtet. 94 % der mit dem BDI-II ermittelten Non-Improver NI<sub>2(20)</sub>, können auch später keine Response erreichen. Der negative prädiktive Wert liegt im oberen Bereich des in der Literatur beschriebenen Intervalls. Der BDI-II steht den anderen Fragebögen somit in nichts nach. Er erkennt genauso gut Early Improvement und vor allem das Ausbleiben des Early Improvements mit der folgenden Non-Response, wie dies z.B. mit dem Fremdbeurteilungsfragebogen Hamilton in anderen Studien gezeigt werden konnte. Die vorliegende Dissertation konnte somit also zeigen, dass nicht nur mit einem Fremdbeurteilungstool die Prädiktion durch Early Improvement nachweisbar ist, sondern auch mit dem Selbstbeurteilungsfragebogen BDI-II. Das ist für die Praxis eine enorme Zeitsparnis und eine wichtige Erkenntnis in der Forschung zur Behandlung von Depressionen.

In der vorliegenden Studie wurden zunächst die erfassten soziodemografischen Daten und die Epikrise ausgewertet. In den Sozialanamnesen gab es keine besonderen Auffälligkeiten und sie sind im wesentlichen normal verteilt. Der Krankheitsverlauf zeigte sich im bei den meisten Patienten recht gravierend: Die Patienten hatten meist schon mehrere Vorepisoden (im Mittel 2,4) und der Verlauf zeigte sich bei 60 % der Patienten bereits länger als fünf Jahre. Die Daten wurden auf einer Station erhoben, welche spezialisiert ist auf therapieresistente Depressionen, bei denen im Vorfeld der Aufnahme mehrere medikamentöse Behandlungsversuche nicht erfolgreich waren. Dementsprechend zeigen sich auch die Probanden der Studie als schwer erkrankt. Auch konnten lediglich 34 Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums eine Response zeigen.

Es wurden zu verschiedenen Zeitpunkten die BDI-II- Werte ermittelt. Die Probanden erhielten zu Beginn sowie nach einer, nach zwei und nach vier Wochen einen Fragebogen zum Ausfüllen. Bereits in der deskriptiven Auswertung zeigte sich der unterschiedliche Verlauf von Non-Respondern und Respondern. Mit dem BDI-II zu Beginn der stationären Therapie wurde bei allen Patienten eine mittelschwere bis schwere Depression diagnostiziert (bei den Respondern im Schnitt 28 Punkte bei den Non-Respondern 31 Punkte). Der Ausgangspunkt war somit im

Durchschnitt für alle Patienten ähnlich. Die späteren Responder konnten sich allerdings dann wesentlich schneller und stärker verbessern. Bei den Non-Respondern konnte man in der ersten Woche lediglich eine Verbesserung um 3,3 % beobachten. Bis zum Ende der Beobachtungszeit konnten sie sich insgesamt auch nur um 8,6 Prozentpunkte verbessern.

Bereits nach einer Woche zeigte sich hier also ein signifikanter Unterschied: Die späteren Non-Responder hatten jetzt bereits die höheren Werte im Fragebogen und somit eine ausgeprägte Depression mit nur weniger Besserung. Der Zeitpunkt zur Erhebung der Prädiktion nach zwei Wochen zeigte sich schließlich als sehr aussagekräftig: 94 % der jetzigen Non-Improver konnten am Ende des Beobachtungszeitraum auch keine Response zeigen.

Nun wird eine Vierfeldertafel erstellt und die Sensitivität und Spezifität sowie der negativ und positiv prädiktive Wert ermittelt. Die Sensitivität beschreibt hier, ob der Test die Responder unter den Improvern erkennt. Die Spezifität beschreibt die nachgewiesenen Non-Responder unter den Non-Improvern. Der positiv prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass die Improver unter den Respondern erkannt werden. Der negative prädiktive Wert beschreibt das Maß für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Non-Improver eine Response ausschließt. Dieser liegt somit je nach Zeitpunkt und Prozentsatz recht hoch. Zum Beispiel nach zwei Wochen und 20 % Besserung:  $npW_{2(20)}$ : 0,944. Somit kann hier eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit dafür angegeben werden, dass der BDI-II die Non-Responder unter den Non-Improvern erkennt.

Diese Ergebnisse werden zur Veranschaulichung in einem Patientenflow dargestellt. Von 134 Patienten entwickeln sich nach einer Woche 82 und nach zwei Wochen 71 Patienten zu Improvern. Am Ende des Beobachtungszeitraums zeigen dann 88 % der Improver  $I_{1(20)}$  und 94 % der Improver  $I_{2(20)}$  keine Response.

Im Weiteren soll gezeigt werden, um wie viel Prozent sich ein Patient bessern muss, um eine Aussage über den weiteren Therapieverlauf machen zu können.

- Ab wie viel Prozent ist eine Therapieprädiktion möglich?
- Zu welchem Zeitpunkt ist diese Prädiktion zuverlässig?
- Ist eine zuverlässige Aussage bereits nach einer oder erst nach zwei Wochen möglich?

Zur Cut-Off-Ermittlung wurden ROC-Kurven erstellt. Für jeden Prozentsatz der Besserung wurden Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen, die abhängige Variable ist die Response. Visuell wird bestimmt, welcher Prozentsatz sich am Besten eignet. Es zeigen sich

mehrere Prozentsätze mit einer guten Trennschärfe. Diese liegen zwischen 20 % und 30 %. In den ROC-Kurven zeigt sich auch, dass die Kurve mit den Werten nach zwei Wochen die bessere Trennschärfe hat als die Werte nach einer Woche. Es kann also nach zwei Wochen klarer erkannt werden, ob ein Nonimprovement auch tatsächlich zu einer Nonresponse führt.

### Auswirkung der Medikamente

Zur Komplettierung der Studie wurde auch die Medikation der Patienten untersucht. Auch wenn die Fragestellung den BDI-II und Early Improvement untersucht, sollte auch ein Blick auf die Art und Dosierung der Medikation und deren eventuellen Einfluss auf den Verlauf des BDI-II geworfen werden. Es wurde die Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme erfasst. Bereits jetzt hatten die meisten Patienten eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Depression erhalten. Es spiegelt sich hier also nicht der Anfang der Therapie wider, sondern der Anfang des stationären Aufenthaltes. Die Medikation wurde für jede Woche erfasst. Nach vier Wochen erhielt fast die Hälfte der Patienten eine Kombination aus mehreren psychiatrischen Medikamenten. Lediglich 5 von ihnen waren unter den Respondern zu finden. Die Responder erhielten überwiegend (zu 53 %) eine Monotherapie plus Augmentation. Es zeigt sich also, dass die Non-Responder trotz erweiterter Therapie keine ausreichende Besserung zeigen.

Zusätzlich wurden nun explizit die Benzodiazepine analysiert, da diese Medikamente zu einer raschen Linderung der Symptomatik führen. 71,2 % der Non-Improver nahmen nach zwei Wochen keine Benzodiazepine oder eine Z-Substanz ein. Bei den Improvern sind nur 51,2 % ohne diese Medikamente. Somit könnten diese Medikamente zumindest dazu beitragen ein Early Improvement zu erleichtern. Auf das Auftreten von Response haben diese Medikamente jedoch keinen Einfluss.

### Fazit für die klinische Praxis

Es konnte also in der Studie gezeigt werden, dass es möglich ist Early Improvement mit dem BDI-II zu erkennen. Es wurde auch der geeignete Prozentsatz der Besserung bei der Anwendung des BDI-II ermittelt. Es zeigte sich, dass die Verbesserung um 20 % im Vergleich zum Aufnahmewert nach zwei Wochen eher niedrig gewählt ist. Bei 30 % werden noch mehr Therapieversager ausfindig gemacht, allerdings kommt es dann häufiger zur Übertherapie von Patienten. Das Therapieschema von Patienten mit einer nur geringen Verbesserung nach zwei Wochen sollte dringend überdacht werden, da bei diesen Patienten eine Besserung der Symptomatik im weiteren Behandlungsverlauf unwahrscheinlich ist. Diese geringe oder gar

ausbleibende Besserung in der Frühphase der Therapie ist mit dem BDI-II zu erkennen. Zudem konnte gezeigt werden, dass dieses Early Improvement bereits nach einer Woche zu sehen ist, die Zahlen nach zwei Wochen sind hier noch eindeutiger. Es muss also nicht zwingend eine Therapiedauer von vier oder mehr Wochen abgewartet werden, um zu erkennen, ob die antidepressive Therapie erfolgreich sein wird. Es kann also schon früh über eine Erweiterung der medikamentösen Therapie entschieden werden und somit den Erfolg der antidepressiven Therapie optimieren.

## 6 Tabellenverzeichnis

### Tabellen:

Tabelle 1

	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
<b>Geschlecht N=134</b>			
Weiblich	72 (54 %)	19 (56 %)	53 (53 %)
Männlich	62 (46 %)	15 (44 %)	47 (47 %)
<b>Alter N=134</b>			
	51,6 ±14,7	52,5 ±15,5	51,2 ±14,4
<b>Aufenthaltsdauer N=134</b>			
	43,2 ±21,7	29,26 ±10,6	47,9 ±22,441
<b>Hauptdiagnose N=134</b>			
Rezidivierend	113 (84 %)	29 (85 %)	84 (84 %)
nicht rezidivierend	21 (16 %)	5 (15 %)	16 (16 %)
<b>Alter bei Krankheitsbeginn N=128</b>			
	39,2 ±16,0	38,9 ±16,8	39,3 ±15,9
<b>Vorepisoden N=118</b>			
	2,4 ±2,8	2,4 ±3,1	2,4 ±2,7
<b>Krankheitsverlauf N=132</b>			
Erste Episode	27 (21 %)	8 (24 %)	19 (19 %)
Verlauf unter fünf Jahren	26 (20 %)	5 (19 %)	21 (21 %)
Verlauf über fünf Jahren	79 (60 %)	20 (61 %)	59 (60 %)
<b>Indexdauer N=128</b>			
Kürzer als ein Monat	16 (13 %)	6 (18 %)	10 (11 %)
Ein bis sechs Monate	78 (61 %)	17 (52 %)	61 (64 %)
länger als sechs Monate	15 (12 %)	5 (15 %)	10 (11 %)
länger als ein Jahr	19 (15 %)	5 (15 %)	14 (15 %)
<b>Aktuelle Suizidalität N=134</b>			
Keine	117 (87 %)	32 (94 %)	85 (85 %)
Passiv	17 (13 %)	2 (6 %)	15 (15 %)
<b>Suizidversuche N=134</b>			
0 Suizidversuche	105 (78 %)	27 (79 %)	78 (78 %)
mindestens ein Versuch	29 (22 %)	7 (21 %)	22 (22 %)

Tabelle 2: soziodemografische Daten

	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
<b>Familienstatus</b>			
Ledig	53 (40 %)	17 (32 %)	36 (36 %)
Verheiratet	62 (46 %)	14 (41 %)	48 (77 %)
getrennt lebend	13 (10 %)	3 (9 %)	10 (10 %)
verwitwet	6 (5 %)	0 (0 %)	6 (6 %)
Kinder	73 (55 %)	21 (61 %)	52 (52 %)
keine Kinder	61 (45 %)	13 (38 %)	48 (48 %)
<b>Wohnsituation</b>			
Allein	68 (51 %)	19 (56 %)	49 (49 %)
mit Familie	60 (45 %)	13 (38 %)	47 (47 %)
Wohngemeinschaft	6 (5 %)	2 (6 %)	4 (4 %)
<b>Schulbildung</b>			
unklar	13 (10 %)	4 (12 %)	9 (9 %)
keine	4 (3 %)	1 (3 %)	3 (3 %)
Hauptschule	30 (22 %)	6 (18 %)	24 (24 %)
Realschule	34 (25 %)	10 (29 %)	24 (24 %)
Abitur	53 (40 %)	13 (38 %)	40 (40 %)
<b>Ausbildung</b>			
Keine	20 (15 %)	6 (18 %)	14 (14 %)
Lehre	55 (41 %)	12 (35 %)	43 (43 %)
Meisterschule	19 (14 %)	6 (18 %)	13 (13 %)
Studium	40 (30 %)	10 (29 %)	30 (30 %)
<b>Erwerbstätigkeit</b>			
Nicht erwerbstätig	25 (19 %)	5 (15 %)	20 (20 %)
erwerbstätig	70 (52 %)	20 (59 %)	50 (50 %)
Rente	34 (25 %)	8 (24 %)	26 (26 %)
Sozialhilfe	5 (4 %)	1 (3 %)	4 (4 %)

Tabelle 4: psychiatrische Medikation

	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
<b>Medikation bei Aufnahme</b>			
keine Medikation	14 (10 %)	4 (12 %)	10 (10 %)
Monotherapie	42 (31 %)	13 (38 %)	29 (29 %)
Monotherapie plus Augmentation	50 (37 %)	12 (35 %)	38 (38 %)
Kombinationstherapie	28 (21 %)	5 (15 %)	23 (23 %)
<b>Medikation in Woche eins</b>			
keine Medikation	2 (2 %)	1 (3 %)	1 (1 %)
Monotherapie	39 (29 %)	11 (32 %)	28 (28 %)
Monotherapie plus Augmentation	58 (43 %)	15 (44 %)	43 (43 %)
Kombinationstherapie	35 (26 %)	7 (21 %)	28 (28 %)
<b>Medikation in Woche zwei</b>			
keine Medikation	2 (2 %)	1 (3 %)	1 (1 %)
Monotherapie	34 (25 %)	11 (32 %)	23 (23 %)
Monotherapie plus Augmentation	59 (44 %)	15 (44 %)	44 (44 %)
Kombinationstherapie	39 (29 %)	7 (21 %)	32 (32 %)
<b>Medikation in Woche drei</b>			
keine Medikation	1 (1 %)	1 (5 %)	0 (0 %)
Monotherapie	20 (20 %)	3 (16 %)	17 (21 %)
Monotherapie plus Augmentation	39 (38 %)	9 (47 %)	30 (36 %)
Kombinationstherapie	42 (41 %)	6 (32 %)	36 (43 %)
<b>Medikation in Woche vier</b>			
keine Medikation	1 (1 %)	1 (5 %)	0 (0 %)
Monotherapie	20 (20 %)	3 (16 %)	17 (21 %)
Monotherapie plus Augmentation	33 (32 %)	10 (53 %)	23 (28 %)
Kombinationstherapie	48 (47 %)	5 (26 %)	43 (52 %)

Tabelle 5: nichtpsychiatrische Medikation:

	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
<b>Keine nicht psychiatrischen Medikamente</b>			
	42 (31 %)	7 (21 %)	35 (35 %)
<b>Ein bis drei nichtpsychiatrische Medikamente</b>			
	54 (40 %)	15 (44 %)	39 (39 %)
<b>Mehr als drei nichtpsychiatrischen Medikamenten</b>			
	38 (28 %)	12 (35 %)	26 (26 %)

Tabelle 6: BDI Summenwerte

	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
Bei Aufnahme	30 ±10,7	28 ±11,8	31 ±10,2
Nach einer Woche	26 ±11,9	18 ±10,9	29 ±11,0
Nach zwei Wochen	24 ±11,9	14 ±9,0	28 ±10,5
Nach vier Wochen	24 ±12,6	10 ±5,4	28 ±11,5

Tabelle 7: Besserung der BDI-II Punktswerte (in Prozent)

	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
Nach einer Woche	10,9 ±41,45	33,0 ±28,05	3,3 ±42,67
Nach zwei Wochen	18,0 ±39,48	48,6 ±26,12	7,6 ±37,87
Nach vier Wochen	19,1 ±42,24	65,1 ±14,29	8,6 ±39,38

Tabelle 8: Schweregrad der Depression bei Aufnahme

Schweregrad der Depression bei Aufnahme	Alle Patienten N=134	Responder N=34	Non-Responder N=100
Minimale Depression	6 (5 %)	4 (12 %)	2 (2 %)
Leichte Depression	18 (13 %)	6 (18 %)	12 (12 %)
Mittlere Depression	33 (25 %)	9 (27 %)	24 (24 %)
Schwere Depression	77 (58 %)	15 (44 %)	62 (62 %)

Tabelle 10: Medikation mit Einteilung nach Improvement I<sub>2(20)</sub>

Medikation	Alle Patienten N=134	Improver I <sub>2(20)</sub> n=63	Non-Improver I <sub>2(20)</sub> n=71
Medikation bei Aufnahme			
keine Medikation	14 (10,4 %)	9 (14,3 %)	5 (7 %)
Monotherapie	42 (31,3 %)	25 (39,7 %)	17 (23,9 %)
Monotherapie plus Augmentation	50 (37,3 %)	19 (30,2 %)	31 (43,7 %)
Kombinationstherapie	28 (20,9 %)	10 (15,9 %)	18 (25,4 %)
Medikation in Woche eins			
keine Medikation	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)
Monotherapie	39 (29,1 %)	25 (39,7 %)	14 (19,7 %)
Monotherapie plus Augmentation	58 (43,3 %)	23 (36,5 %)	35 (49,3 %)
Kombinationstherapie	35 (26,1 %)	14 (22,2 %)	21 (29,6 %)
Medikation in Woche zwei			
keine Medikation	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)
Monotherapie	34 (25,4 %)	22 (34,9 %)	12 (16,9 %)
Monotherapie plus Augmentation	59 (44,0 %)	28 (44,4 %)	31 (42,7 %)
Kombinationstherapie	39 (29,1 %)	12 (19 %)	27 (38,0 %)
Medikation in Woche drei	N=102	N=43	N=59
keine Medikation	1 (0,7 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)
Monotherapie	20 (14,9 %)	10 (15,9 %)	10 (18 %)
Monotherapie plus Augmentation	39 (29,1 %)	21 (33,3 %)	18 (25,4 %)
Kombinationstherapie	42 (31,3 %)	11 (17,5 %)	31 (43,7 %)
Medikation in Woche vier	N=102	N=43	N=59
keine Medikation	1 (0,7 %)	1 (1,6 %)	0 (0 %)
Monotherapie	20 (14,9 %)	10 (15,9 %)	10 (14,1 %)
Monotherapie plus Augmentation	33 (24,6 %)	18 (28,6 %)	15 (21,1 %)
Kombinationstherapie	48 (35,8 %)	14 (22,2 %)	34 (47,9 %)

Tabelle 11: nicht-psychiatrische Medikation

Medikation	Alle Patienten N=134	Improver I <sub>2(20)</sub> N=63	Non-Improver NI <sub>2(20)</sub> N=71
Keine nicht-psychiatrischen Medikamente	42 (31,3 %)	19 (30,2 %)	23 (32,4 %)
1-3 nicht-psychiatrische Medikamente	54 (40,3 %)	26 (41,3 %)	28 (39,4 %)
mehr als 3 nicht-psychiatrische Medikamente	38 (28,4 %)	18 (28,6 %)	20 (28,2 %)

Tabelle 13: I<sub>1(20)</sub> Einnahme von Benzodiazepine/ Z-Substanz

Woche 1	Alle Patienten N=134	Improver N=51	Non- Improver N=82	Responder N=34	Non-Responder N=100
Keine Benzodiazepine oder Z-Substanz					
in Woche eins	87 (64,9 %)	33 (38,4 %)	53 (61,6 %)	25 (28,7 %)	62 (71,3 %)
Benzodiazepine und/oder Z-Substanz					
in Woche eins	47 (35,1 %)	18 (38,3 %)	29 (61,7 %)	9 (19,2 %)	38 (80,8 %)

Tabelle 14: I<sub>2(20)</sub> Einnahme von Benzodiazepine/ Z-Substanz

Woche 2	Alle Patienten N=134	Improver N=63	Non- Improver N=71	Responder N=34	Non-Responder N=100
Keine Benzodiazepine und /oder Z-Substanz					
in Woche zwei	93 (69,4 %)	41 (44,1 %)	52 (55,9 %)	27 (29,0 %)	66 (71,0 %)
Benzodiazepine und/oder Z-Substanz					
in Woche zwei	41 (30,6 %)	22 (53,7 %)	19 (46,3 %)	7 (17,1 %)	34 (82,9 %)

## Beck Depression Inventory (BDI-II)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch und suchen Sie die jeweilige Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich am heutigen Tag fühlen. Markieren Sie diese Aussagen in der zweiten Spalte. Lesen Sie bitte auf jeden Fall erst alle Aussagen durch, bevor Sie Ihre Wahl treffen!

⊗ Bitte ankreuzen

- |  |   |  |
|--|---|--|
| 1  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Ich bin nicht traurig.  | 0 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich bin oft traurig.  | 1 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich bin ständig traurig.  | 2 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.                    | 3 |  |
| 2  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.   | 0 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.   | 1 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.                 | 2 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.       | 3 |  |
| 3  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Ich fühle mich nicht als Versager.  | 0 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe häufiger Versagensgefühle.   | 1 |  |
| <input type="checkbox"/> Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.                             | 2 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe das Gefühl, als Mensch ein volliger Versager zu sein.                      | 3 |  |
| 4  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.                                 | 0 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.                               | 1 |  |
| <input type="checkbox"/> Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.            | 2 |  |
| <input type="checkbox"/> Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen. | 3 |  |
| 5  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.  | 0 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.  | 1 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.   | 2 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe ständig Schuldgefühle.   | 3 |  |
| 6  |   |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.                              | 0 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.                                 | 1 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich erwarte, bestraft zu werden.  | 2 |  |
| <input type="checkbox"/> Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.  | 3 |  |

7	O Ich halte von mir genauso viel wie immer.	0
	O Ich habe Vertrauen in mich verloren.	1
	O Ich bin von mir enttäuscht.	2
	O Ich lehne mich völlig ab.	3
8	O Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.	0
	O Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.	1
	O Ich kritisiere mich für all meine Mängel.	2
	O Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.	3
9	O Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.	0
	O Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.	1
	O Ich möchte mich am liebsten umbringen.	2
	O Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.	3
10	O Ich weine nicht öfter als früher.	0
	O Ich weine jetzt mehr als früher.	1
	O Ich weine beim geringsten Anlass.	2
	O Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.	3
11	O Ich bin nicht unruhiger als sonst.	0
	O Ich bin unruhiger als sonst.	1
	O Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.	2
	O Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.	3
12	O Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.	0
	O Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.	1
	O Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.	2
	O Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren.	3
13	O Ich bin so entschlussfreudig wie immer.	0
	O Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.	1
	O Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.	2
	O Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.	3
14	O Ich fühle mich nicht wertlos.	0
	O Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.	1
	O Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.	2
	O Ich fühle mich völlig wertlos.	3

15	O Ich habe so viel Energie wie immer.	0
	O Ich habe weniger Energie als sonst.	1
	O Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.	2
	O Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.	3
16	O Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.	0
	O Ich schlafe etwas mehr als sonst.	1a
	O Ich schlafe etwas weniger als sonst.	1b
	O Ich schlafe viel mehr als sonst.	2a
	O Ich schlafe viel weniger als sonst.	2b
	O Ich schlafe fast den ganzen Tag.	3a
	O Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.	3b
17	O Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0
	O Ich bin reizbarer als sonst.	1
	O Ich bin viel reizbarer als sonst.	2
	O Ich fühle mich dauernd gereizt.	3
18	O Mein Appetit hat sich nicht verändert.	0
	O Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.	1a
	O Mein Appetit ist etwas größer als sonst.	1b
	O Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.	2a
	O Mein Appetit ist viel größer als sonst.	2b
	O Ich habe überhaupt keinen Appetit.	3a
	O Ich habe ständig Heißhunger.	3b
19	O Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.	0
	O Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.	1
	O Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgendetwas zu konzentrieren.	2
	O Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.	0
20	O Ich fühle mich nicht müder oder erschöpfter als sonst.	0
	O Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.	1
	O Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.	2
	O Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.	3
21	O Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.	0
	O Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.	1
	O Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.	2
	O Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.	3

(Beck et al., 1961)

## 7 Literaturverzeichnis

- Aan het Rot, M., Collins, K. A., Murrough, J. W., Perez, A. M., Reich, D. L., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2010). Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 67(2), 139-145. doi:10.1016/j.biopsych.2009.08.038
- Angst, J., Angst, F., & Stassen, H. H. (1999). Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 2, 57-62; discussion 75-56, 113-116.
- Baghai, T. C., & Moller, H. J. (2008). Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(1), 105-117.
- Bauer, M., Severus, E., Kohler, S., Whybrow, P. C., Angst, J., & Moller, H. J. (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*, 16(2), 76-95. doi:10.3109/15622975.2014.1001786
- Bauer, M., Whybrow, P. C., Angst, J., Versiani, M., & Moller, H. J. (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 3(1), 5-43.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47(4), 351-354.
- Breitenstein, B., Scheuer, S., & Holsboer, F. (2014). Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug Discov Today*, 19(5), 539-561. doi:10.1016/j.drudis.2014.02.002
- Czeschik, C., & Diez, C. (2017). *Die medizinische Doktorarbeit: nicht nur ein Ratgeber zum effektiven Computereinsatz*: Lehmanns Media.
- Dilling, H. (2015). *Internationale klassifikation psychischer störungen*.
- Ebmeier, K. P., Donaghey, C., & Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367(9505), 153-167. doi:10.1016/s0140-6736(06)67964-6
- Friemel, S., Bernert, S., Angermeyer, M. C., & Konig, H. H. (2005). [The direct costs of depressive disorders in Germany]. *Psychiatr Prax*, 32(3), 113-121. doi:10.1055/s-2004-834611
- Funaki, K., Nakajima, S., Suzuki, T., Mimura, M., & Uchida, H. (2016). Early improvements in individual symptoms to predict later remission in major depressive disorder treated with mirtazapine. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(9), 1111-1119.
- Girgus, J. S., & Yang, K. (2015). Gender and depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 53-60. doi:<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.01.019>
- Group, T. U. E. R. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 361(9360), 799-808.
- Gunther, O. H., Friemel, S., Bernert, S., Matschinger, H., Angermeyer, M. C., & Konig, H. H. (2007). [The burden of depressive disorders in Germany - results from the European

- Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD)]. *Psychiatr Prax*, 34(6), 292-301. doi:10.1055/s-2006-940066
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hautzinger M, K. F., Kühner CH.). *BDI II Beck Depression-Inventar Manual*.
- Helmreich, I., Wagner, S., Konig, J., Kohnen, R., Szegedi, A., Hiemke, C., & Tadic, A. (2015). Hamilton depression rating subscales to predict antidepressant treatment outcome in the early course of treatment. *J Affect Disord*, 175, 199-208. doi:10.1016/j.jad.2014.12.043
- Henkel, V., Seemuller, F., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Mundt, C., . . . Riedel, M. (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. doi:10.1016/j.jad.2008.10.011
- Hennings, J. M., Owashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., . . . Lucae, S. (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. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.05.002
- Hennings, J. M., Owashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., . . . Lucae, S. (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. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.05.002>
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2001). Pharmakologie und Toxikologie. *Auflage ed. Druckerei F. Hansen, Bergisch-Gladbach*.
- Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Kranz, G. S., Souery, D., . . . Kasper, S. (2018). Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*. doi:10.1111/acps.12959
- Keller, M. B. (2003). Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *Jama*, 289(23), 3152-3160. doi:10.1001/jama.289.23.3152
- Kim, J. M., Kim, S. Y., Stewart, R., Yoo, J. A., Bae, K. Y., Jung, S. W., . . . Jun, T. Y. (2011). Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: the CRESCEND study. *J Affect Disord*, 129(1-3), 183-190. doi:10.1016/j.jad.2010.09.007
- Kuhner, C., Burger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*, 78(6), 651-656. doi:10.1007/s00115-006-2098-7
- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl, 28-34.
- Martensson, B., Pettersson, A., Berglund, L., & Ekselius, L. (2015). Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. *J Affect Disord*, 182, 1-7. doi:10.1016/j.jad.2015.04.013
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3(11), e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
- Melander, H., Salmonson, T., Abadie, E., & van Zwieten-Boot, B. (2008). A regulatory Apologia — A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology*, 18(9), 623-627. doi:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.06.003>

- Moller, H. J. (2003). Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(418), 73-80.
- Mulder, R., Boden, J., Carter, J., Luty, S., & Joyce, P. (2017). Ten month outcome of cognitive behavioural therapy v. interpersonal psychotherapy in patients with major depression: a randomised trial of acute and maintenance psychotherapy. *Psychol Med*, 47(14), 2540-2547. doi:10.1017/s0033291717001106
- Nierenberg, A. A., McLean, N. E., Alpert, J. E., Worthington, J. J., Rosenbaum, J. F., & Fava, M. (1995). Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry*, 152(10), 1500-1503. doi:10.1176/ajp.152.10.1500
- Papakostas, G. I., Perlis, R. H., Scalia, M. J., Petersen, T. J., & Fava, M. (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.
- Pollack, M. H., Kornstein, S. G., Spann, M. E., Crits-Christoph, P., Raskin, J., & Russell, J. M. (2008). Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res*, 42(14), 1176-1184. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.02.002
- Riedel, M., Moller, H. J., Obermeier, M., Adli, M., Bauer, M., Kronmuller, K., . . . Seemuller, F. (2011). Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *J Affect Disord*, 133(1-2), 137-149. doi:10.1016/j.jad.2011.04.007
- Rush, A. J., Warden, D., Wisniewski, S. R., Fava, M., Trivedi, M. H., Gaynes, B. N., & Nierenberg, A. A. (2009). STAR\* D. *CNS drugs*, 23(8), 627-647.
- Schneider, F., Härter, M., & Schorr, S. (2017). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression.
- Sobocki, P., Jonsson, B., Angst, J., & Rehnberg, C. (2006). Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*, 9(2), 87-98.
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., & Nolen, W. A. (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. doi:10.1192/bjp.181.3.208
- Stamm, K., Reinhard, I., & Salize, H. J. (2010). [Long-term health insurance payments for depression in Germany - a secondary analysis of routine data]. *Neuropsychiatr*, 24(2), 99-107.
- Strauß, B., & Schumacher, J. (2004). *Klinische Interviews und Ratingskalen*: Hogrefe Verlag.
- Subica, A. M., Fowler, J. C., Elhai, J. D., Frueh, B. C., Sharp, C., Kelly, E. L., & Allen, J. G. (2014). Factor structure and diagnostic validity of the Beck Depression Inventory-II with adult clinical inpatients: Comparison to a gold-standard diagnostic interview. *Psychological assessment*, 26(4), 1106.
- Sueki, A., Suzuki, E., Takahashi, H., & Ishigooka, J. (2016). Does early improvement in depressive symptoms predict subsequent remission in patients with depression who are treated with duloxetine? *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 1269-1273. doi:10.2147/ndt.s103432
- Svanborg, P., & Asberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord*, 64(2-3), 203-216.
- Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., van der Meulen, E., Stassen, H. H., & Thase, M. E. (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.
- Szegedi, A., Muller, M. J., Anghescu, I., Klawa, C., Kohnen, R., & Benkert, O. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 64(4), 413-420.
- Tadic, A., Helmreich, I., Mergl, R., Hautzinger, M., Kohnen, R., Henkel, V., & Hegerl, U. (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. doi:10.1016/j.jad.2009.04.014
- Tadic, A., Wachtlin, D., Berger, M., Braus, D. F., van Calker, D., Dahmen, N., . . . Lieb, K. (2016). Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression--The EMC trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26(4), 705-716. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.02.003
- Taylor, M. J., Freemantle, N., Geddes, J. R., & Bhagwagar, Z. (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63(11), 1217-1223.
- Uher, R., & Pavlova, B. (2016). Long-term effects of depression treatment. *Lancet Psychiatry*, 3(2), 95-96. doi:10.1016/s2215-0366(15)00578-7
- van Calker, D., Zobel, I., Dykierk, P., Deimel, C. M., Kech, S., Lieb, K., . . . Schramm, E. (2009). Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *J Affect Disord*, 114(1-3), 243-253. doi:10.1016/j.jad.2008.07.023
- Van, H. L., Schoevers, R. A., Kool, S., Hendriksen, M., Peen, J., & Dekker, J. (2008). Does early response predict outcome in psychotherapy and combined therapy for major depression? *J Affect Disord*, 105(1-3), 261-265. doi:10.1016/j.jad.2007.04.016
- van Loo, H. M., Cai, T., Gruber, M. J., Li, J., de Jonge, P., Petukhova, M., . . . Kessler, R. C. (2014). Major depressive disorder subtypes to predict long-term course. *Depress Anxiety*, 31(9), 765-777. doi:10.1002/da.22233
- Vermeiden, M., Kamperman, A. M., Vulink, M. E., van den Broek, W. W., & Birkenhager, T. K. (2015). Early improvement as a predictor of eventual antidepressant treatment response in severely depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(8), 1347-1356. doi:10.1007/s00213-014-3765-1
- Volz, H.-P. (2019). Neue Erkenntnisse aus der Depressionsforschung. *DNP - Der Neurologe & Psychiater*, 20(5), 16-17. doi:10.1007/s15202-019-2270-0
- Worboys, M. (2013). The Hamilton Rating Scale for Depression: The making of a "gold standard" and the unmaking of a chronic illness, 1960-1980. *Chronic Illn*, 9(3), 202-219. doi:10.1177/1742395312467658
- Wu, J. C., & Bunney, W. E. (1990). The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*, 147(1), 14-21. doi:10.1176/ajp.147.1.14
- Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Posternak, M. A., Friedman, M., Attiullah, N., & Boerescu, D. (2006). How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*, 163(1), 148-150. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.148
- Zuercher-Huerlimann, E., Grosse Holtforth, M., & Hermann, E. (2014). Long-term effects of the treatment of depressive female inpatients in a naturalistic study: is early

improvement a valid predictor of outcome? *Depress Res Treat*, 2014, 780237.  
doi:10.1155/2014/780237

## **8 Danksagung**

Mein Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Schüle für die Bereitstellung des Themas sowie die ausführliche Betreuung und Beratung.

Danke an Dr. med. Leah Braun für die Hilfestellungen und Korrekturen.

Des Weiteren danke ich meinem Vater Dr. med. Georg Kithil für die stete Motivation und meinem Ehemann Adam Hensel für seine Geduld.