

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Campus Benjamin Franklin

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Prädiktoren für das Therapieansprechen bei stationär  
behandelten Patienten mit Depression**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Maria Nagel  
aus Wedel

Datum der Promotion: 18.09.2020

Gewidmet

A.S.

## **Vorwort**

Die Daten und Ergebnisse der im Rahmen der vorliegenden Promotion durchgeführten Studie wurden im April 2019 im *Journal of Affective Disorder* unter dem Titel

*Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression*

veröffentlicht, wobei die Promovendin als Zweitautorin genannt ist. Die genauen Anteile der Promovendin an der Publikation sind der beiliegenden Anteilserklärung zu entnehmen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Depression</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Definition und diagnostische Kriterien .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Verlauf von Depressionen.....	3
1.1.4 Pathophysiologie.....	4
1.1.4 Therapie.....	5
1.1.6 Depression im Rahmen einer bipolaren Störung.....	6
<b>1.2 Methoden zur Beurteilung des Therapieansprechens</b> .....	<b>7</b>
1.2.1 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) .....	7
1.2.2 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) .....	8
<b>1.3 Prädiktoren für das Therapieansprechen</b> .....	<b>8</b>
1.3.1 Demografische Prädiktoren .....	8
1.3.2 Psychiatrische Prädiktoren .....	9
1.3.3 Somatische Prädiktoren.....	13
<b>1.4 Forschungslücken und Fragestellung</b> .....	<b>15</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Studiendesign</b> .....	<b>17</b>
2.1.1 Ethische Aspekte.....	17
2.1.2 Datenerfassung.....	17
2.1.3 Probanden.....	18
<b>2.2 Methoden zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen</b> .....	<b>19</b>
2.2.1 MADRS .....	19
2.2.2 <i>Early Improvement</i> nach MADRS als Prädiktor.....	19

<b>2.3 Erhobene Parameter .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Demografische Variablen .....	19
2.3.2 Psychiatrische Variablen .....	20
2.3.3 Somatische Variablen.....	21
<b>2.4 Statistische Analyse .....</b>	<b>22</b>
2.4.1 Bivariate Analyse .....	22
2.4.2 Logistische Regressionsanalyse .....	22
2.4.3 Subgruppen-Analysen .....	23
2.4.4 Receiver Operating Characteristic (ROC).....	24
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Charakteristika der Stichprobe .....</b>	<b>27</b>
3.1.1 Soziodemografische Charakteristika .....	27
3.1.2 Klinische Charakteristika .....	28
3.1.3 Therapieansprechen nach MADRS.....	34
<b>3.2. Ergebnisse der bivariaten Analyse .....</b>	<b>35</b>
3.2.1 Vergleich Responder und Non-Responder .....	35
3.2.2 Vergleich Remitter und Non-Remitter .....	39
<b>3.3 Logistische Regressionsanalyse .....</b>	<b>45</b>
3.3.1 Aufstellung der Modelle.....	45
3.3.2 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse.....	46
3.3.4 Ergebnisse der Subgruppenanalysen.....	50
<b>3.4 ROC mit und ohne <i>Early Improvement</i>.....</b>	<b>54</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 Prädiktoren für Response .....</b>	<b>57</b>
4.1.1 Anzahl psychotroper Medikamente.....	57
4.1.2 MADRS bei Aufnahme.....	58
<b>4.2 Prädiktoren für Remission.....</b>	<b>59</b>
4.2.1 Anzahl depressiver Episoden .....	59
4.2.2 Chronische Depression.....	60
<b>4.4 Early Improvement .....</b>	<b>61</b>
<b>4.6 Limitationen .....</b>	<b>62</b>
4.6.1 Methodische Limitationen .....	63
4.6.2 Inhaltliche Limitationen .....	66
<b>4.7 Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>67</b>
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>

<b>Anhang .....</b>	<b>74</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>87</b>
<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....</b>	<b>88</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>89</b>
<b>Publikationen .....</b>	<b>90</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

APA	American Psychiatric Association
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften
BDI	Becks Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
CART	Classification and Regression Tree
DALYs	Disability Adjusted Life Years
DASS	Depression Anxiety Stress Scales
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
KI	Konfidenzintervall
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAO-I	Monoaminoxidase-Inhibitor
MARS	Munich Antidepressant Response Signature
MDD	Major Depressive Disorder
MDE	Major Depressive Episode
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
NRI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PDD	Persistent Depressive Disorder
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
RDoC	Research Domain Criteria
ROC	Receiver Operating Characteristic
SCL-90	Symptom Checklist 90
SD	Standardabweichung

SSNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
TRD-Score	Treatment Resistant Depression-Score
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
WHO	World Health Organisation
WMH-Survey	World Mental Health Survey

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemografische Charakteristika.....	27
Tabelle 2: Psychiatrische Anamnese.....	29
Tabelle 3: Charakterisierung der aktuellen Episode .....	31
Tabelle 4: Charakterisierung somatischer Komorbiditäten.....	33
Tabelle 5: Therapieansprechen nach MADRS (N=351) .....	34
Tabelle 6: Demografische und klinische Variablen bei Aufnahme und bivariate Analyse mit dem Outcome Response .....	35
Tabelle 7: Demografische und klinische Variablen bei Aufnahme und bivariate Analyse mit dem Outcome Remission .....	39
Tabelle 8: Prädiktoren für das Outcome Response: Binär logistische Regressionsanalyse (N=299) .....	47
Tabelle 9: Prädiktoren für das Outcome Remission: Binär logistische Regressionsanalyse (N=289) .....	49
Tabelle 10: Regressionsanalyse für Response mit Aufnahme-MADRS $\geq 20$ Punkte (N=231)....	50
Tabelle 11: Regressionsanalyse für Remission mit Aufnahme-MADRS $\geq 20$ Punkte (N=223) ..	51
Tabelle 12: Regressionsanalyse für Response mit Patienten ohne chronische Depression (N=191) .....	52
Tabelle 13: Regressionsanalyse für Remission mit Patienten ohne chronische Depression (N=179) .....	53
Tabelle 14: Häufigste psychiatrische Komorbiditäten .....	74
Tabelle 15: Anzahl verordneter Substanzklassen bei Aufnahme .....	75
Tabelle 16: Anzahl verordneter Substanzklassen bei Entlassung .....	76
Tabelle 17: Häufigste somatische Komorbiditäten .....	77
Tabelle 18 Bivariate Analyse für Response bei Patienten ohne chronische Depression .....	78
Tabelle 19: Bivariate Analyse für Remission bei Patienten ohne chronische Depression.....	80
Tabelle 20: Therapieresistenz bei Aufnahme nach Thase und Rush .....	82

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschlusskriterien und Drop-Out.....	26
Abbildung 2: Anzahl Patienten mit positive Familienanamnese für affektive Störung oder Suizid .....	37
Abbildung 3: Vergleich Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme.....	37
Abbildung 4: Vergleich MADRS bei Aufnahme.....	38
Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit positiver Familienanamnese für affektive Störungen oder Suizid.....	41
Abbildung 6: Vergleich Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme.....	42
Abbildung 7: Vergleich MADRS bei Aufnahme.....	43
Abbildung 8: Vergleich Dauer der aktuellen Episode .....	44
Abbildung 9: Anzahl Patienten mit chronischer Depression .....	44
Abbildung 10: Regressionsmodelle .....	46
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Prädiktoren für Response mittels Forest Plot .....	47
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Prädiktoren für Remission mittels Forest Plot .....	49
Abbildung 13: ROC-Kurven für die Regressionsmodelle zur Prädiktion von Response mit und ohne die Variable <i>Early Improvement</i> .....	55
Abbildung 14: ROC-Kurven für die Regressionsmodelle zur Prädiktion von Remission mit und ohne die Variable <i>Early Improvement</i> .....	56
Abbildung 15: TRD-Stadien .....	83
Abbildung 16: Zuteilung der antidepressiven Substanzklassen .....	84
Abbildung 17: Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) .....	85

## Zusammenfassung

Ein bedeutsamer Anteil von depressiven Patienten erreicht trotz einer angemessenen Behandlung kein Therapieansprechen im Sinne von Response oder Remission (Spijker *et al.* 2002). Die Suche nach Prädiktoren für das Therapieansprechen dieser Patienten könnte dazu beitragen, die derzeitigen Therapiestrategien zu optimieren. Zu diesem Zweck wurden stationär behandelte Patienten im Rahmen einer retrospektiven Analyse klinischer Routinedaten auf Prädiktoren für Response und Remission untersucht.

Von 351 zur stationären psychiatrischen Behandlung aufgenommenen Patienten mit einer uni- oder bipolaren Depression, wurden soziodemografische und klinische Variablen zum Aufnahmezeitpunkt erhoben. Der prädiktive Wert der Variablen hinsichtlich Response ( $\geq 50\%$  Reduktion im Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) vom Ausgangswert) und Remission ( $< 10$  Punkte im MADRS bei Entlassung) wurde mittels bivariater Analyse und logistischer Regression ausgewertet.

Die Einnahme einer geringen Anzahl psychotroper Medikamente und eine größere Depressionsschwere (MADRS Gesamtwert) bei Aufnahme waren Prädiktoren für Response. Die Remissionsrate war niedriger für Patienten mit chronischer Depression, weniger Episoden in der Vorgeschichte und einer höheren Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme. Eine frühe Besserung („Early Improvement“,  $\geq 20\%$  Reduktion des MADRS Gesamtwerts nach 2 Wochen) hatte zusätzlichen prädiktiven Wert für Response und Remission.

Die Schwere der Depression zum Aufnahmezeitpunkt könnte einen Indikator für einen weniger chronischen Verlauf darstellen und aus diesem Grunde mit einer höheren Responserate assoziiert sein. Eine geringe Anzahl vergangener Episoden und Polypharmazie, ihrerseits Indikatoren für Therapieresistenz und Chronizität, sagten eine geringere Remissionsrate voraus. Daher sollte die Prävention der Chronifizierung ein wichtiges Ziel der Depressionsbehandlung bilden.

## Abstract

Despite adequate treatment, many depressed patients do not achieve response or remission (Spijker *et al.* 2002). Predictors of outcome can contribute to the development of new therapeutic strategies for difficult-to-treat depression. Therefore, clinical predictors of response and remission were examined in a retrospective chart review of a naturalistic sample of inpatients.

Three hundred and fifty-one inpatients admitted for treatment of uni- and bipolar depression to a specialized psychiatry unit were characterized by a set of sociodemographic and clinical variables. Using bivariate analysis and logistic regression the predictive value of these variables for response ( $\geq 50\%$  decrease from baseline Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score) and remission (MADRS score at discharge  $< 10$ ) was explored.

Greater symptom severity and fewer psychotropic medications at admission predicted response. Remission rates were higher for patients with non-chronic depression, higher number of previous depressive episodes, fewer psychotropic medications and less severe depression at admission. Early Improvement ( $\geq 20\%$  decrease from baseline MADRS score after 2 weeks) showed additional predictive value for response and remission.

Depression severity at admission might be an indicator for a less chronic course, explaining why it is associated with greater response rates. Treatment-resistance and chronicity could be indicated through polypharmacy and fewer episodes in the past, as these predictors contribute to lower remission rates. In conclusion, the aim of depression treatment should therefore be to prevent a chronic course of depression.

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Depression<sup>1</sup>

Zur Einführung in das Krankheitsbild der Depression werden im Folgenden die aktuellen Diagnosekriterien, die Epidemiologie und die gängigsten Therapiemöglichkeiten dargestellt. Außerdem werden die Auswirkungen der Erkrankung auf individueller, nationaler und globaler Ebene erläutert.

### 1.1.1 Definition und diagnostische Kriterien

Was im allgemeinen Sprachgebrauch in der Regel als "Depression" bezeichnet wird, schließt im medizinischen Sinne eine Vielzahl an Diagnosen ein. Nach dem International Classification of Disease-Code (ICD-10) beschreibt eine "Depressive Episode" das Vorhandensein von gedrückter Stimmung, vermindertem Antrieb, fehlender Freude oder Interesse, verminderter Konzentration, Müdigkeit, Schlafstörungen, reduziertem Appetit, vermindertem Selbstwertgefühl, Schuldgefühlen und weiteren somatischen und ggf. psychotischen Symptomen. Dabei werden gedrückte Stimmung, Antriebsminderung und Interessensverlust als Hauptsymptome bezeichnet. Von diesen müssen mindestens zwei für die Diagnosestellung vorliegen. Je nach Anzahl der Symptome wird außerdem zwischen einer leichten (zwei Haupt- und zwei Nebensymptome), mittelgradigen (zwei Haupt- und vier Nebensymptome) und schweren (drei Haupt- und fünf Nebensymptome) depressiven Episode unterschieden (ICD-10 2016).

Nach dem Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5) lässt sich ein "Major Depressive Disorder" (MDD) mit einzelner oder rezidivierender Episode diagnostizieren, wenn gedrückte Stimmung oder Interessensverlust plus mindestens vier weitere Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen persistieren. Der Symptomkatalog entspricht im Wesentlichen dem ICD-10, wird allerdings durch Gewichtszunahme, Hypersomnie und Suizidalität ergänzt (APA 2013).

Außerdem existiert im DSM-5 der Begriff der atypischen Depression, welche durch eine teils noch erhaltene affektive Schwingungsfähigkeit, sowie Hyperphagie, Hypersomnie, Fatigue

---

<sup>1</sup> In dem Wissen, dass dies eine grobe Vereinfachung darstellt, soll im Folgenden zur Vermeidung einer Unterbrechung des Leseflusses der Begriff "Depression" als Oberbegriff für alle unter Kapitel 1.1.1 erläuterten Formen der depressiven Episode im Rahmen einer uni- oder bipolaren depressiven Störung, sowie für die rezidivierende depressiven Störung und atypische depressive Störung verwendet werden. (entsprechend ICD-10)

und erhöhter Vulnerabilität für soziale Zurückweisung gekennzeichnet ist (APA 2013). Darüber hinaus ist der Verlauf häufiger chronisch und die Erkrankung beginnt oft schon in der Kindheit oder frühen Jugend (Singh *et al.* 2006).

Grundvoraussetzung für die Diagnose einer depressiven Episode ist außerdem der Ausschluss anderer Ursachen für die Symptomatik, wie beispielsweise ein Substanzmissbrauch, eine psychotische Störung, eine Medikamentennebenwirkung oder eine andere somatische Erkrankung.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der depressiven Episode liegt aufgrund einer hohen Dunkelziffer vermutlich höher als in der Literatur angegeben (Wang *et al.* 2007). So konnte gezeigt werden, dass in Deutschland nur 40% der an schwerer Depression Erkrankten Hilfe im Gesundheitssystem suchten, von welchen sich wiederum nur 46% an einen Spezialisten wandten (Psychiater, Psychologe, Sozialarbeiter, spezialisierte Klinik oder spezialisierte telefonische Hotline). Eine der größten Erhebungen zu dieser Frage ist die World Mental Health (WMH-) Survey, welche mithilfe von auf dem damals gültigen DSM-4 basierten Interviews, für Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 9,9% und eine 12-Monats-Prävalenz von 3% ermitteln konnte. Dies würde bedeuten, dass ungefähr jeder Zehnte einmal in seinem Leben die Kriterien für eine depressive Episode nach DSM-4 erfüllt (Kessler *et al.* 2009).

Im 2010 publizierten Bundes-Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts wird die 12-Monats-Prävalenz sogar mit 10,9%, was einer Zahl von ca. 8 Millionen Betroffenen innerhalb eines Jahres entspräche, angegeben (Wittchen *et al.* 2010). Takayanagi *et al.* weisen außerdem darauf hin, dass die Lebenszeitprävalenz für psychiatrische Erkrankungen bei Querschnittsbefragungen, wie dem Bundesgesundheitsurvey, vermutlich unterschätzt wird (Takayanagi *et al.* 2014). Das höchste Risiko an einer Depression zu erkranken liegt in der ersten Lebenshälfte mit dem mittleren Erkrankungsgipfel im 25. Lebensjahr (Kessler *et al.* 2013).

Die Geschlechterverteilung liegt in allen Ländern ungefähr gleich verteilt bei einem Verhältnis von ca. 2:1, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Bromet *et al.* 2011). Jedoch haben Männer eine kürzere Lebenserwartung als Frauen und die Rate vollendeter Suizide liegt bei Männern höher als bei Frauen, wodurch der

Geschlechterunterschied in epidemiologischen Erhebungen leicht überschätzt wird (WHO 2014).

Die Folgen von Depression führen für die Betroffenen zu einer massiven Reduktion ihrer Lebensqualität. So zeigte die "Global Burden of Disease Study", in der die Einschränkung der Lebensqualität unter der Berücksichtigung von Sterblichkeit und Grad der Behinderung betrachtet und als sogenannte "Disability Adjusted Life Years" (DALYs) quantifiziert wurde, für die unipolare Depression in Europa einen Anteil von 6,1% an allen DALYs. Dies waren doppelt so viele wie beispielsweise für die Demenz, eine vergleichbar häufige neurodegenerative und unheilbare Erkrankung (Üstün *et al.* 2000).

Selbst unter einer Therapie kann eine Depression zum Suizid führen. Suizid ist weltweit die zweithäufigste Todesursache in der Gruppe der 15- bis 29-jährigen und war 2012 für 1,4% aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Obwohl die Suizidrate seit 2000 rückläufig ist, nahmen sich 2012 allein in Deutschland 10745 Menschen das Leben (WHO 2014). Unabhängig vom Suizid geht eine depressive Episode mit einer Reduzierung der Lebenserwartung um durchschnittlich neun Jahre einher, was in etwa dem gesundheitlichen Schaden entspricht, der durch starkes Rauchen verursacht wird (Chesney *et al.* 2014).

### **1.1.3 Verlauf von Depressionen**

Ab dem Auftreten einer zweiten depressiven Episode kann eine "Rezidivierende Depressive Störung" diagnostiziert werden. Die depressive Episode kann außerdem im Rahmen einer bipolar affektiven Störung auftreten, welche diagnostiziert werden kann, wenn mindestens einmal eine hypomanische, manische oder gemischte Episode vorlag (ICD-10 2016). Epidemiologisch betrachtet liegt das Lebenszeitrisiko nach der ersten Episode erneut zu erkranken bei 50% und steigert sich nach der zweiten Episode auf 80%, womit die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten nach der zweiten Episode einen rezidivierenden Verlauf mit immer wiederkehrender Symptomatik nimmt (Kupfer *et al.* 1991).

Wenn eine depressive Episode über zwei Jahre andauert, gilt die Depression nach DSM-4 als chronisch (APA 2000). Hiervon wird die Dysthymie abgegrenzt, welche nach DMS-4 eine über zwei Jahre anhaltende depressive Symptomatik, ohne Erfüllung der Kriterien für eine depressive Episode und somit für eine chronische Depression, bezeichnet. Liegt eine Dysthymie mit zusätzlich auftretenden depressiven Episoden vor, so spricht man von "Double Depression". Im DSM-5 werden die Diagnosen Chronische Depression und Dysthymie unter

dem Begriff "Persistent Depressive Disorder" (PDD) zusammengefasst. Um die Diagnose einer PDD zu stellen ist das Vorhandensein einer depressiven Grundstimmung und zwei weiterer Symptome über zwei Jahre ausreichend. Außerdem dürfen die Symptome innerhalb des Zeitraums nicht für mehr als zwei Monate sistieren (APA 2013).

Auch die chronische Depression mit einer Dauer über zwei Jahre ist nicht selten. Aus einer großen niederländischen Studie mit rund 7000 Teilnehmern ging 2002 hervor, dass 20%, also jeder Fünfte, zwei Jahren lang die Diagnosekriterien einer depressiven Episode erfüllte (Spijker *et al.* 2002).

Dies spiegelt wider, dass die bislang eingesetzten Therapiestrategien zur Akut- aber auch zur Erhaltungstherapie nur bei einem Teil der Patienten erfolgreich sind. Das konnte auch in der bislang größten prospektiven Studie zur ambulanten antidepressiven Behandlung - der *Sequenced Treatment Alternatives to Release Depression* Studie (STAR\*D) - gezeigt werden. Die Probanden durchliefen hier eine vierstufige Behandlung, beginnend mit dem Antidepressivum Citalopram. Bei Nichtansprechen auf diese Akuttherapie wurde die Therapie in der jeweils nächsten Stufe auf ein anderes Antidepressivum oder auf Psychotherapie umgestellt oder eine Augmentation mit einem weiteren Antidepressivum begonnen. Nach der ersten Stufe sprachen 27% der Patienten auf die Therapie an und von denen, die auf Stufe eins nicht angesprochen hatten, konnte in der zweiten Stufe von rund 30% ein Therapieerfolg erreicht werden. Ab der dritten Stufe sprachen nur noch zwischen 12% und 20% und in der vierten Stufe nur noch 7% bis 14% an. Insgesamt konnte für 67% des untersuchten Patientenkollektivs in der Akutphase ein Therapieerfolg erreicht werden. Allerdings stieg die Rückfallrate - und somit das Versagen der Erhaltungstherapie - im Follow-Up mit der Anzahl der in der Akuttherapie gescheiterten Therapieversuche (Gaynes *et al.* 2009).

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Trotz weltweiter Forschung ist die genaue Ätiologie und Pathogenese der Depression weiterhin unverstanden. Bisherige Ergebnisse deuten darauf hin, dass es bei den Patienten zu einer Veränderung der Kommunikation zwischen Nervenzellen im Gehirn, insbesondere unter der Beteiligung der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin kommt. In diesem Kontext werden auch die Stressregulation und das Immunsystem des Körpers beeinflusst und in ihrer Funktion verändert. Diese Veränderungen konnten bisher im Tiermodell und teilweise auch beim Menschen gezeigt werden. Auch genetische Zusammenhänge, welche aus epidemiologischen Studien bekannt sind, können mittels

Genomweiter Assoziationsstudien (sog. GWAS) immer besser mit der Depression in Verbindung gebracht werden. So konnten Howard *et al.* in einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von über 800.000 Patienten, 102 mit einer Depression assoziierte Polymorphismen identifizieren. Sie stellten dabei fest, dass diese Polymorphismen mit Genen in Verbindung standen, die sich auf die synaptische Aktivität insbesondere in den präfrontalen Hirnregionen auswirken (Howard *et al.* 2019). Das genaue Zusammenspiel dieser einzelnen Komponenten in der Entwicklung einer Depressiven Episode bleibt jedoch unklar und wird auch weiterhin Gegenstand präklinischer und klinischer Forschung bleiben (Otte *et al.* 2016).

#### **1.1.4 Therapie**

Die Nationale Versorgungsleitlinie Depression<sup>2</sup>, welche zuletzt 2015 unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN) neu herausgegeben wurde und in Deutschland als Leitfaden für die Therapie herangezogen wird, empfiehlt folgendes Vorgehen in der Behandlung einer depressiven Episode: Zunächst sollte der Patient über seine Erkrankung aufgeklärt werden, sodass er an der Therapieplanung aktiv teilnehmen kann. Im Falle einer leichten Episode ist es zulässig, zunächst zwei Wochen abzuwarten und die Situation dann erneut zu evaluieren ("watchful waiting"), wobei aber auch hier schon Maßnahmen zum Selbstmanagement und Gespräche im Rahmen einer psychiatrisch-psychotherapeutischen Grundversorgung angeboten werden sollten. Im Falle einer Persistenz der Symptome bzw. wenn schon zu Beginn eine mittelschwere bis schwere Symptomatik vorliegen, sollte mit der Akuttherapie begonnen werden (AWMF 2015; p.63).

Die Akuttherapie verläuft in der Regel über 6-12 Wochen und ist abhängig vom Schweregrad der Episode sowie der Vorgeschichte des Patienten. Bei leichter und mittelschwerer Episode sollte ein psychotherapeutisches Verfahren oder medikamentöse Therapie angeboten werden. Im Falle einer schweren Episode ist die Kombination aus Psychotherapie und medikamentöser Therapie der Anwendung eines einzelnen Verfahrens überlegen (AWMF 2015; p.70). Sollte der Patient auch nach dem Wechsel der Substanzklasse nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen, kann bei einer schweren Symptomatik die Durchführung einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erwogen werden. Bei dieser Methode wird der Patient in eine Kurznarkose versetzt und mittels uni- oder bilateraler Oberflächenelektroden ein generalisierter Krampfanfall provoziert. Ergänzend können bei

---

<sup>2</sup> Nationale Versorgungsleitlinie Depression verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/nvl/depression/> (Zugriff: 30.08.19)

allen Schweregraden Wachtherapie, Lichttherapie (v.a. im Rahmen einer saisonalen depressiven Störung), körperliches Training, Ergotherapie und Soziotherapie angeboten werden (AWMF 2015; pp.126-132).

Bei Ansprechen auf die Behandlung (im Sinne von Response, vgl. Kapitel 1.2.1) sollte im Anschluss eine Erhaltungstherapie über 4-9 Monate erfolgen, wobei die antidepressive Medikation in gleicher Dosierung und/oder die Psychotherapie fortgeführt wird. In Ausnahmefällen kann auch die EKT als Erhaltungstherapie fortgeführt werden (AWMF 2015; p.85).

### **1.1.6 Depression im Rahmen einer bipolaren Störung**

Joffe, Young und MacQueen verteidigen in einem Review zu der Frage, ob bipolare und unipolare Depression dieselbe Krankheitsentität darstellen, die Ansicht, dass auf Basis fehlender biologischer Unterschiede zwischen den Erkrankungen und nahezu gleicher klinischer Präsentation der depressiven Symptomatik uni- und bipolare Depression häufiger gemeinsam betrachtet und erforscht werden sollten (Joffe RT, Young LT, MacQueen GM. 1999). Cuellar, Johnson und Winters weisen in einem Review aus dem Jahr 2005 zu derselben Frage jedoch darauf hin, dass die bipolare Depression eher jüngere Patienten betrifft, die Patienten insgesamt mehr Episoden durchlaufen als Patienten mit unipolarer rezidivierender depressiver Störung und dass sich die bipolare Depression eher mit atypischen Symptomen wie z.B. Hypersomnie manifestiert. Unterschiede in Episodendauer und Depressionsschwere konnten die Autoren jedoch nicht feststellen. Außerdem weisen sie darauf hin, dass keine Unterschiede in psychosozialen Prädiktoren für den Ausbruch einer depressiven Episode zwischen unipolarer und bipolarer Depression gefunden werden konnten (Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. 2005).

Response- und Remissionsraten für depressive Episoden im Rahmen bipolarer Depression wurden bislang nicht ausreichend gesondert untersucht, scheinen sich aber nicht sonderlich von denen der unipolaren Depression zu unterscheiden. In der STEP-BD Studie konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Therapieform 58% der Patienten eine Remission erreichten, wobei davon wiederum 50% einen Rückfall innerhalb von 2 Jahren erlitten (Bowden *et al.* 2012). Diese Zahl ist etwas geringer als die Responserate von 67% in der bereits erläuterten STAR\*D Studie, in welcher unipolare Depression untersucht wurde (Gaynes *et al.* 2009). Betrachtet man Bipolarität als Prädiktor für das Therapieansprechen bei

der Depressionsbehandlung, so wirkt sich diese nicht auf Response oder Remission aus (Riedel *et al.* 2011).

## **1.2 Methoden zur Beurteilung des Therapieansprechens**

Im Folgenden sollen die beiden gängigsten Skalen zur Verlaufsbeurteilung bei diagnostizierter Depression dargestellt werden. In der vorliegenden Studie wurde zwar nur der MADRS verwendet, jedoch ist in der Literatur der HAMD mindestens genauso gebräuchlich und soll deshalb ebenfalls kurz vorgestellt werden.

Leider lassen sich HAMD und MADRS nicht ineinander umrechnen und es muss bei dem Vergleich von Studien zum Therapieansprechen auf die Definitionen für Response und Remission zurückgegriffen werden, welche im Folgenden erläutert werden.

### **1.2.1 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Die Evaluation des stationären Verlaufs und des Therapieergebnisses nach der stationären Behandlung wurde in der vorliegenden Kohorte mittels der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) durchgeführt. Dieses von Stuart Montgomery und Marie Åsberg 1979 veröffentlichte Instrument erlaubt es mittels 10 Fragen, welche sich auf die Symptomatik der vergangenen sieben Tage beziehen, den Schweregrad der depressiven Symptomatik eines Patienten einzuschätzen, sowie deren Verlauf über mehrere Wochen zu verfolgen. (Asberg M. Montgomery SA. 1978). Die Einschätzung erfolgt mittels eines Interviews und beinhaltet zehn Items zu den folgenden Bereichen: Gezeigte und berichtete Traurigkeit, innere Anspannung, Schlafstörungen, Appetitreduktion, Konzentrationsstörungen, Antriebslosigkeit, Interessens- und Affektverlust, pessimistisches Denkmuster und Suizidalität. Für jedes Item kann eine Punktzahl zwischen 0 und 6 vergeben werden, womit eine Höchstpunktzahl von 60 erreicht werden kann. Dabei bedeutet eine höhere Punktzahl mehr bzw. schwerere Symptome. Der MADRS-Fragebogen ist dem Anhang zu entnehmen (siehe Anhang Abbildung 17).

Für das Vorliegen einer klinischen Depression wird eine Mindestpunktzahl von 10 Punkten angenommen. Wird dieser Wert im Therapieverlauf unterschritten, gilt der Patient als von der depressiven Symptomatik remittiert. Eine Reduktion des Ausgangswerts um mindestens 50% wird als Response gewertet (Hawley *et al.* 2002).

## **1.2.2 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)**

Die 1960 von Max Hamilton entwickelte Hamilton Depression Rating Scale soll im Interview mit einem bereits diagnostizierten Patienten einer spezifischen Schweregradeinteilung dienen und fungiert somit auch als Verlaufsparemeter (Hamilton 1960). Die Skala ist aus 17 Items zusammengestellt, welche jeweils mit 0 bis 2 oder 0 bis 4 Punkten beurteilt werden und eine Höchstpunktzahl von 50 Punkten ergeben, wobei eine hohe Punktzahl eine schwerere Symptomatik bedeutet. Es sind allerdings auch Skalen mit 21 oder 24 Items in Gebrauch (Hamilton 1960). Zur Definition von Remission ist ein Cut-Off Wert von  $\leq 7$  Punkten gebräuchlich. Response wird als mindestens 50%ige Reduktion vom Ausgangswert bei Entlassung definiert (Riedel *et al.* 2011).

## **1.3 Prädiktoren für das Therapieansprechen**

### **1.3.1 Demografische Prädiktoren**

Da demografische Prädiktoren bei den meisten Patienten mittels Anamnese bereits bei Aufnahme zu einer stationären Behandlung einfach, schnell und kostengünstig zu erheben sind, wäre es für die Therapieplanung von großem Nutzen, solche Prädiktoren zu identifizieren. Starke Evidenz für einen Zusammenhang zwischen demografischen Prädiktoren und Therapieansprechen auf antidepressive Therapie liegt jedoch bislang nicht vor (Bagby *et al.* 2002).

#### **Alter**

Obwohl ein hohes Alter mit erhöhtem Suizidrisiko assoziiert ist, scheint diese Variable keinen Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben (WHO 2014; Bagby *et al.* 2002). In einer Metaanalyse von Tunvirachaisakul *et al.* ließ sich der Zusammenhang zwischen Alter und Therapieansprechen nicht bestätigen (Tunvirachaisakul *et al.* 2018). Man sollte jedoch bedenken, dass die meisten Studien mit Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren durchgeführt wurden und deshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass hohes Alter nicht doch einen Prädiktor darstellen könnte. De Carlo *et al.* weisen darauf hin, dass alle Studien, die einen Zusammenhang zwischen Alter und Therapieansprechen zeigen konnten, höheres Alter als Prädiktor für Non-Response identifizierten (De Carlo *et al.* 2016).

## **Ausbildung und Beschäftigungsverhältnis**

Ausbildung und Beschäftigungsverhältnis wurden in Metaanalysen nicht als Prädiktor für das Therapieansprechen identifiziert (Tunvirachaisakul *et al.* 2018). Ein positiver Zusammenhang zwischen der Variable *Beschäftigungsverhältnis* und dem Therapieansprechen konnte in zwei großen prospektiven Studien gezeigt werden (Ciudad *et al.* 2012, Jakubovski *et al.* 2014). Spätere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht replizieren (Balestri *et al.* 2016, Riedel *et al.* 2011). Hirschfeld *et al.* zeigten einen Zusammenhang zwischen höchstem akademischem Abschluss und gutem Therapieansprechen, untersuchten jedoch nicht das Beschäftigungsverhältnis zum Erkrankungs- bzw. Therapiezeitpunkt (Hirschfeld *et al.* 1998).

## **Partnerschaft**

Bagby *et al.* kommen in einem systematischen Review zu dem Ergebnis, dass sich das Zusammenleben mit einem Partner und längere zwischenmenschliche Beziehungen positiv auf Response auswirken (Bagby *et al.* 2002). Auch De Carlo *et al.* konnten in einer Metaanalyse die positive Auswirkung des Heiratsstatus für Remission nachweisen (De Carlo *et al.* 2016).

Hirschfeld *et al.* konnten zeigen, dass eine Partnerschaft einen positiven Zusammenhang mit Response aufweist, während Perlis *et al.* diese Variable mit der Einschränkung auf verheiratete Paare bestätigen konnten (Hirschfeld *et al.* 1998; Perlis *et al.* 2003). Mehrere andere Studien, die den MADRS als Messinstrument genutzt haben, konnten keinen Zusammenhang zwischen *Partnerschaft* und Therapieansprechen zeigen (Balestri *et al.* 2016, Ciudad *et al.* 2012, Jakubovski *et al.* 2014, Riedel *et al.* 2011). Auch in einem naturalistischen Studiendesign (Ciudad *et al.* 2012, Riedel *et al.* 2011) ließ sich *Partnerschaft* als Prädiktor für ein Therapieansprechen nicht bestätigen.

Zusammenfassend eignen sich demografische Variablen nur unzureichend zur Prädiktion des Therapieansprechens. Hohes Alter wirkt sich eventuell negativ (De Carlo *et al.* 2016), das Leben in einer Partnerschaft möglicherweise positiv (Bagby *et al.* 2002, Hirschfeld *et al.* 1998) auf Response und Remission aus.

### **1.3.2 Psychiatrische Prädiktoren**

Viele Studien zur Prädiktion des Therapieansprechens beschäftigen sich mit der Voraussagekraft psychiatrischer Variablen für Response oder Remission. In die Kategorie

psychiatrischer Variablen fallen die Charakteristika der vorliegenden Episode sowie die Vorgeschichte des Patienten bezüglich psychiatrischer Erkrankungen.

### **Chronische Depression und Dauer der Episode**

Wie bereits erwähnt, wird eine zwei Jahre andauernde Episode als *Chronische Depression* bezeichnet und tritt bei ca. 15-25% aller Erkrankten auf (Bschor *et al.* 2014). Viele Einzelstudien mit unterschiedlichem Design konnten einen negativen Zusammenhang zwischen *Chronischer Depression* und Response und Remission ermitteln (Riedel *et al.* 2011, Köhler *et al.* 2015, Rush *et al.* 2011), während dieser Zusammenhang für einen ähnlichen Prädiktor - *Dauer der Episode* - nur bei Balestri *et al.* unter Anwendung des MADRS in einer prospektiven Multicenter-Studie bestätigt werden konnte (Balestri *et al.* 2016). In anderen Studien konnte der prädiktive Wert für die *Dauer der Episode* nicht bestätigt werden (Hennings *et al.* 2009, Jakubovski *et al.* 2014, Riedel *et al.* 2011). Problematisch ist jedoch, dass die Studienpopulationen in Bezug auf die Dauer ihrer Erkrankung sehr heterogen waren. Die durchschnittliche Dauer der Episode betrug dabei zwischen 14 Wochen (Ciudad *et al.* 2012) und 3,5 Jahren (Perlis *et al.* 2003). Ein systematisches Review von De Carlo *et al.* konnte zeigen, dass bei Patienten mit therapieresistenten Depressionen eine längere *Dauer der Episode* zu Non-Response, jedoch nicht zu Non-Remission führte. Diese Diskrepanz wird hier damit begründet, dass Non-Remission mit residualen Symptomen in Zusammenhang zu bringen sei, während Non-Response eher einen Indikator für stärkere Therapieresistenz darstelle (De Carlo *et al.* 2016). In einer Metaanalyse von Tunvirachaisakul *et al.* ließ sich die Dauer der aktuellen Episode nicht als Prädiktor für das Therapieansprechen bestätigen (Tunvirachaisakul *et al.* 2018).

Ein möglicher Mediator des Effekts von Chronizität auf Therapieansprechen könnte sein, dass die Patienten mit einer chronischen Depression bereits mehrere Behandlungsversuche durchgemacht haben und sich somit auch in ihrer Therapieerfahrung von den Patienten mit kürzerer Episodendauer unterscheiden. Dazu wurde in mehreren Studien zusätzlich die Variable *Behandlungsresistenz* eingeführt, welche ebenfalls einen negativen Zusammenhang zum Outcome aufwies (Ciudad *et al.* 2012, Dombrowski *et al.* 2005, Hennings *et al.* 2009, Jakubovski *et al.* 2014, Joel *et al.* 2014). Problematisch ist hier, dass eine Korrelation der Variablen untereinander sehr wahrscheinlich ist.

Von Riedel *et al.* wird deshalb vorgeschlagen einen Score zur Quantifizierung der Therapieresistenz in zukünftige Erhebungen aufzunehmen (Riedel *et al.* 2011). Der hierfür

vorgeschlagene TRD-Score nach Thase and Rush enthält fünf Stadien und wird anhand der Anzahl durchgemachter Therapiearten berechnet (Fava *et al.* 2003, siehe Anhang, Abbildung 15).

### **Schwere der Episode**

Mit der *Schwere der Episode* ist hier die Schwere der Erkrankung im Sinne der aktuellen Symptomlast gemeint, welche z.B. mithilfe des MADRS oder mittels des Symptomkatalogs des DSM-5 bei Diagnosestellung erhoben werden kann. In mehreren Reviews und Metaanalysen konnte der Schweregrad der Erkrankung als Prädiktor identifiziert werden (Tunvirachaisakul *et al.* 2018, De Carlo *et al.* 2016).

Auch in Einzelstudien zeigt sich ein hoher Wert im MADRS bei Aufnahme als klarer Prädiktor für Non-Response und Non-Remission unter allen Therapieformen (Balestri *et al.* 2016, Hirschfeld *et al.* 1998, Joel *et al.* 2014). Riedel *et al.* kamen in ihrer Arbeit von 2011 jedoch zu dem Ergebnis, dass ein hoher Punktwert im MADRS bei Aufnahme Response prädiziert, während eine niedrige Punktzahl im MADRS bei Aufnahme Remission begünstigt (Riedel *et al.* 2011).

### **Psychiatrische Komorbiditäten**

De Carlo *et al.* bestätigen die negative Auswirkung einer komorbiden Angsterkrankung auf Response und Remission und weisen darauf hin, dass Angstsymptome ohne explizite Diagnose auch im Sinne von Residualsymptomen der depressiven Episode interpretiert werden könnten und somit Non-Remission bedingen (De Carlo *et al.* 2016). Das Ergebnis konnte auch in einer Metaanalyse bestätigt werden (Tunvirachaisakul *et al.* 2018). Insgesamt gibt es starke Evidenz dafür, dass sich eine komorbide Angsterkrankung negativ auf das Therapieansprechen depressiver Patienten auswirkt (Bagby *et al.* 2002). Neben den Angst- und Panikstörungen konnte keine andere psychiatrische Achse-I Störung<sup>3</sup> als Prädiktor identifiziert werden (De Carlo *et al.* 2016, Bagby *et al.* 2002). Allerdings ist anzumerken, dass komorbide Angsterkrankungen bei bis zu der Hälfte aller Patienten mit Depression vorkommen (Pollack MH. 2005), weshalb die Aussagekraft dieses Prädiktors nicht besonders hoch ist. Für komorbide Persönlichkeitsstörungen (sog. Achse-II Störungen) sind die

---

<sup>3</sup> Nach DSM-IV werden psychische Beschwerden auf mehreren Achsen klassifiziert. Achse I beschreibt dabei die klinische Störung, Achse II Persönlichkeitsstörungen, Achse III medizinische Krankheitsfaktoren, Achse IV psychosoziale Probleme und Achse V das Funktionsniveau (APA 2000).

Ergebnisse nicht eindeutig (Bagby *et al.* 2002) und könnten möglicherweise eher bei therapieresistenter Depression eine Rolle spielen (De Carlo *et al.* 2016).

In Einzelstudien wurde der Prädiktor *psychiatrische Komorbiditäten* wenig systematisch untersucht. So wurden dabei auf der einen Seite vorbekannte, nicht im Rahmen der Studie gestellte Diagnosen nach DSM-5 (Balestri *et al.* 2016), aber auch mithilfe von Fragebögen untersuchte Symptome, die keine eindeutige Diagnosestellung nach sich zogen (Papakostas *et al.* 2005), verwendet. Einzelstudien, welche explizit eine komorbide Angsterkrankung als Prädiktor untersuchten, konnten keinen oder einen negativen Zusammenhang mit Therapieansprechen zeigen (Hirschfeld *et al.* 1998; Riedel *et al.* 2011; Saveanu *et al.* 2015). Andere Studien arbeiteten mit dem sogenannten *HAMD anxiety/somatization factor*, welcher aus sechs Items des HAMD-17 zusammengesetzt ist, die im Rahmen einer Faktorenanalyse dafür abgeleitet wurden (Fava *et al.* 2008; McClintock *et al.* 2011).

Im Zusammenhang mit psychiatrischen Komorbiditäten sind auch Traumata in der Kindheit (sog. *early life stress*) zu erwähnen, welche eine Reihe von psychiatrischen Folgeschäden hervorrufen können. Traumatische Erfahrungen im Kindesalter stellen sowohl für chronische Depression als auch für therapieresistente Depression einen Risikofaktor dar (Nelson *et al.* 2017). In Einzelstudien konnte ein Kindheitstrauma in der Anamnese des Patienten als Risikofaktor für Therapieansprechen identifiziert werden (Hovens *et al.* 2015).

### **Frühes Therapieansprechen**

Das frühe Therapieansprechen - im Folgenden als *Early Improvement* bezeichnet - ist kein einheitlich definierter Begriff, auch wenn die meisten Autoren eine Reduktion um 20% vom Ausgangswert im HAMD oder MADRS innerhalb der ersten zwei Wochen ab Therapiebeginn hierfür verwenden. *Early Improvement* unterscheidet sich insofern maßgeblich von den anderen Prädiktoren, als dass es sich hier um einen Verlaufsparmeter handelt, der nicht zu Studienbeginn erhoben werden kann (Riedel *et al.* 2011). In der Analyse von Tunvirachaisakul *et al.* erwies sich *Early Improvement* jedoch nicht als Prädiktor für Response oder Remission (Tunvirachaisakul *et al.* 2018). Olgiati *et al.* konnten den Zusammenhang nur für Patienten bestätigen, die nicht unter einer therapieresistenten Depression litten und somit noch keinen erfolglosen Therapieversuch mit einem Antidepressivum durchlaufen hatten. Für die Subgruppe mit bekannter therapieresistenter Depression war frühes Therapieansprechen kein Prädiktor (Olgiati *et al.* 2018).

Bislang konnten die überwiegende Anzahl an Studien, die den Parameter *Early Improvement* untersucht haben, einen positiven Zusammenhang mit Response und Remission bestätigen (Ciudad *et al.* 2012, Jakubovski *et al.* 2014, Riedel *et al.* 2011). Es ist also möglicherweise von Vorteil, bereits nach zwei Wochen den Therapieerfolg zu evaluieren, sodass entsprechend die Behandlungsstrategie gewechselt und das Outcome verbessert werden kann (Hennings *et al.* 2009).

Zusammenfassend sind die wichtigsten vorbeschriebenen psychiatrischen Prädiktoren das Vorliegen chronischer Depression und Behandlungsresistenz, sowie die Schwere der Depression als negative Prädiktoren für Response und Remission (Tunvirachaisakul *et al.* 2018, Ciudad *et al.* 2012). Dabei könnte Non-Remission ein Indikator für residuale Symptome sein, während Non-Response eher mit Therapieresistenz assoziiert ist (De Carlo *et al.* 2016). Von den psychiatrischen Komorbiditäten fungieren vermutlich vor allem die Angsterkrankungen als negativer Prädiktor für Response und Remission (Riedel *et al.* 2011). Frühes Therapieansprechen prädiziert das Outcome möglicherweise nur bei Patienten ohne therapieresistente Depression (Olgiati *et al.* 2018).

### **1.3.3 Somatische Prädiktoren**

#### **Somatische Komorbidität**

Sowohl in einem systematischen Review als auch in einer Metaanalyse prädizierten somatischer Komorbiditäten nicht das Therapieansprechen (Bagby *et al.* 2002, Tunvirachaisakul *et al.* 2018). Auch bei Patienten mit therapieresistenter Depression scheinen sich somatische Komorbiditäten nicht auf das Therapieansprechen auszuwirken (De Carlo *et al.* 2016). Somatische Symptome (Ache-III-Störung) konnten zudem nicht als Prädiktor für Response oder Remission identifiziert werden (De Carlo *et al.* 2016).

Im Gegensatz dazu konnten Ciudad *et al.* in einer naturalistischen Studie an ambulanten Patienten somatische Komorbiditäten als negativen Prädiktor für Response und Remission identifizieren (Ciudad *et al.* 2012), während andere Studien diesen Zusammenhang unter rein pharmakologischer Therapie nicht bestätigen konnten (Balestri *et al.* 2016, Saveanu *et al.* 2015).

Die Studien zum Einfluss somatischer Beschwerden sind nur schlecht vergleichbar, da unterschiedliche Messinstrumente zur Quantifizierung der Beschwerden eingesetzt wurden. So konnten Burns *et al.* mit dem Item 12 aus der erweiterten Version des MADRS, sowie

Papakostas *et al.* mithilfe des SCL-90 (Symptom-Checklist-90) somatische Beschwerden als negativen Prädiktor für das Therapieansprechen identifizieren, während Dombrovski *et al.* mittels CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) und Riedel *et al.* mithilfe der Items 12, 13 und 14 aus dem HAMD keinen Zusammenhang finden konnten (Burns *et al.* 1995; Papakostas *et al.* 2008; Dombrovski *et al.* 2005; Riedel *et al.* 2011).

### **Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depression hat schon lange einen eigenen Forschungszweig hervorgebracht, dessen Ausführung an dieser Stelle zu umfangreich wäre. Deshalb sollen hier nur einige wichtige Fakten genannt werden: Depression ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Gleichzeitig ist die Wahrscheinlichkeit an Depression zu erkranken nach einem kardiovaskulären Ereignis (Schlaganfall, Herzinfarkt) erhöht (Seligman *et al.* 2015). Auch zerebrovaskuläre Erkrankungen gehen bei älteren Patienten häufig mit Depressionen einher (Alexopoulos, GS. 2019). Die pathophysiologische Verbindung zwischen den zwei Erkrankungen ist bislang nicht ausreichend geklärt, es wird jedoch unter anderem vermutet, dass es sich um ein entzündliches Geschehen handeln könnte (Otte *et al.* 2016).

Einige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht wurden hinsichtlich ihres Prädiktiven Werts für Response und Remission in Einzelstudien untersucht. Rauchen konnte dabei von Balestri *et al.* nicht als Prädiktor identifiziert werden (Balestri *et al.* 2016). Übergewichtige Patienten ( $BMI \geq 25$ ) scheinen langsamer und seltener auf eine antidepressive Therapie anzusprechen (Kloiber *et al.* 2007).

Die CRESCENT-Studie von Woo *et al.* konnte zeigen, dass Übergewicht bei allen und ein metabolisches Syndrom bei männlichen Patienten die Wahrscheinlichkeit auf Response bei antidepressiver Therapie verringert (Woo *et al.* 2016). Papakostas *et al.* stellten fest, dass zwar Übergewicht als dichotome Variable keinen eigenständigen Prädiktor darstellt, dafür aber ein höherer BMI mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für Response einhergeht (Papakostas *et al.* 2005). Andere konnten den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Therapieansprechen nicht bestätigen (Hennings *et al.* 2009, Mulvahill *et al.* 2017, Sagud *et al.* 2013). Mulvahill *et al.* konnten lediglich zeigen, dass bei einem hohen diastolischen Blutdruck die Zeit bis zur Remission verlängert wird (Mulahill *et al.* 2017).

Zusammenfassend könnte das Vorliegen einer somatischen Komorbidität, nicht jedoch somatischer Symptome allein, in einem naturalistischen Setting ein schlechtes Therapieansprechen voraussagen (Ciudad *et al.* 2012). Ob sich kardiovaskuläre Risikofaktoren als Prädiktoren für Response oder Remission eignen ist bislang nicht abschließend geklärt. Einzelne Komponenten des metabolischen Syndroms könnten Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen (Woo *et al.* 2016, Mulvahill *et al.* 2017, Papakostas *et al.* 2005).

#### **1.4 Forschungslücken und Fragestellung**

Depression ist eine häufige Erkrankung, die immense Kosten verursacht und die Lebensqualität vieler Menschen massiv einschränkt (Kleine-Budde *et al.* 2013, Üstün *et al.* 2000, WHO 2014). Trotz jahrzehntelanger Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Therapien mit hoher und sicherer Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen zu etablieren. Die Identifizierung klinischer Prädiktoren für das Therapieansprechen könnte dazu beitragen, derzeitige Therapiestrategien zu optimieren (Katzman *et al.* 2014).

Dieses Ziel wird jedoch dadurch erschwert, dass die Durchführung randomisiert kontrollierter Studien (RCTs) aufgrund ethischer Gesichtspunkte nur an sehr ausgewählten Patientenkollektiven stattfinden kann. So sind RCTs durch strenge Einschlusskriterien gekennzeichnet, durch die Patienten mit Komorbiditäten, komplizierten Verläufen oder akuter Suizidalität ausgeschlossen werden (Zimmerman *et al.* 2002). Auch orientiert sich der Follow-Up-Zeitraum nicht an der durchschnittlichen Episodendauer von 13 bis 30 Wochen (Otte *et al.* 2016), sondern wird meist deutlich kürzer gewählt. Dadurch können häufig nicht alle Charakteristika der unter dem Überbegriff "Depression" behandelten Patientengruppe berücksichtigt werden und es entsteht ein verzerrtes Bild der echten Patientenpopulation mit eingeschränkter Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Entsprechend werden vermehrt naturalistische, multizentrische Studiendesigns mit großen Patientenkohorten verfolgt (Riedel *et al.* 2011).

Die vorliegende Arbeit soll entsprechend dazu beitragen, mögliche Prädiktoren für das Therapieansprechen anhand einer naturalistisch behandelten Gruppe zu identifizieren. Möglicherweise können mittels dieser Ergebnisse bestimmte Risikogruppen für Non-Response identifiziert werden, welche bereits frühzeitig eine intensiverte oder sogar experimentelle Therapie benötigen. Welche Abweichungen von der Standardtherapie hierzu geeignet wären muss aber noch weiter erforscht werden.

Daher wurde die folgende Forschungsfrage untersucht:

- Welche soziodemografischen, psychiatrischen und somatischen Prädiktoren sagen ein Therapieansprechen im Sinne von Response und Remission bei stationär behandelten Patienten mit Depression voraus?

## **2. Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Erhebung und Auswertung von analog wie digital vorhandenen Patientendaten, welche als Routineparameter im Rahmen von Klinikaufhalten auf der Station 16B der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Benjamin Franklin erhoben wurden. Mit Abschluss des Behandlungsvertrags hatten alle Probanden eingewilligt, dass ihre Daten in anonymisierter Form zu Forschungszwecken gesichert und weiterverarbeitet werden dürfen (Behandlungsvertrag Charité, Stand November 2016). Der Entlassungszeitpunkt wurde nicht vorab festgelegt, sondern individuell je nach Verlauf im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten festgelegt. Alle Patienten wurden leitliniengerecht mittels Pharmako- und Psychotherapie sowie komplementärer Therapiemethoden wie Ergotherapie, Bewegungstherapie, Musik- und Kunsttherapie sowie bei gegebener Indikation zusätzlich mittels Lichttherapie, Schlafentzugstherapie, EKT oder Ketamin behandelt (Vgl. AWMF 2015). Zusätzlich gab es eine Reihe von gruppentherapeutischen Angeboten unter ärztlicher oder psychologischer Supervision.

#### **2.1.1 Ethische Aspekte**

Vor Beginn der Studie wurde das Studienvorhaben der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Prüfung vorgelegt. Die Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde am 06.10.2016 erteilt und lag somit zu Beginn der Datenerfassung vor.

#### **2.1.2 Datenerfassung**

Der Zugriff auf die Daten erfolgte einerseits über das Zentralarchiv der Charité mit Sitz im Campus Virchow Klinikum und das Altarchiv mit Sitz in Berlin Spandau, sowie über das elektronische Patientenmanagementsystem SAP. Für beides wurde die Genehmigung der zuständigen Klinikdirektion eingeholt und der Zugang auf die betreffenden Akten der Station 16B beschränkt. Die Erstellung der Datenbank erfolgte im Zeitraum von Dezember 2016 bis April 2017, wobei fehlende oder unklare Angaben in den Akten später nochmals mittels SAP überprüft wurden. Initial wurde eine Liste der unter den eingeschlossenen Diagnosen behandelten Patienten (siehe Kapitel 2.1.3.1: Ein- und Ausschlusskriterien) über das SAP erstellt und aus datenschutzrechtlichen Gründen auf dem Datenserver der Charité

zugriffsbeschränkt abgespeichert. Die Namen und die Fallnummern wurden dann von Hand auf ein Formular zur Aktenanforderung übertragen, welches im Vorfeld vom Altarchiv der Charité angefordert wurde. Das ausgefüllte Dokument wurde beim zuständigen Archiv persönlich eingereicht und die Akten durch die Mitarbeiter bereitgestellt. Die Dateneingabe erfolgte innerhalb der Räumlichkeiten des Archivs, sodass die Akten zu keinem Zeitpunkt aus dem Archiv entfernt wurden. Die Datenbank enthielt nur die Fallnummern und keine Namen oder persönlichen Kontaktdaten der Patienten, sodass die Einträge nur mittels der initial erstellten SAP-Liste in Intranet der Charité zurückverfolgt werden konnten.

### **2.1.3 Probanden**

Im Folgenden werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienpopulation erläutert.

#### **2.1.3.1 Einschlusskriterien**

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2014 bis 2016 auf der Station 16B aufgrund ihrer depressiven Symptomatik behandelt wurden und die Kriterien für eine der im Folgenden aufgeführten Diagnosen erfüllten. Die Entscheidung zur stationären Aufnahme der Patienten war dabei abhängig vom klinischen Urteil des aufnehmenden Psychiaters.

Die Kriterien zur Aufnahme in die Studie wurden als erfüllt angesehen, wenn als Hauptdiagnose eine der folgenden ICD-Nummern kodiert war: F31.3 (Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode), F31.4 (Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome), F31.5 (Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen), F32.- (Depressive Episode), F33.- (Rezidivierende depressive Störung), F34.1 (Dysthymia). Patienten mit einer gemischten Episode bei bipolar affektiver Störung wurden nicht eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie war keine Mindestpunktzahl im MADRS bei Aufnahme erforderlich. Es wurden nur Fälle eingeschlossen, für die ein MADRS-Wert bei Aufnahme und bei Entlassung vorhanden war.

## **2.2 Methoden zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen**

### **2.2.1 MADRS**

Der MADRS-Fragebogen wurde durch den Aufnahmearzt oder einen auf der Station beschäftigten Psychologen im Rahmen des Aufnahmegesprächs oder der Visite ausgefüllt. Die Interviewer hatten regelmäßig an Fortbildungen zur Nutzung psychiatrischer Messinstrumente einschließlich des MADRS teilgenommen.

Die MADRS-Punktzahl wurde numerisch kodiert (0 bis 6) und bei Aufnahme, bei Entlassung und jeweils wöchentlich erhoben. Die Outcome Variablen Response und Remission wurden jeweils mit 0 (nicht erreicht) und 1 (erreicht) kodiert.

### **2.2.2 *Early Improvement* nach MADRS als Prädiktor**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde in der vorliegenden Studie eine Reduktion um 20% im MADRS nach 2 Wochen Therapie als *Early Improvement* gewertet. Nach dem Vorbild von Riedel *et al.* wurde *Early Improvement* nicht in die Regressionsmodelle eingeschlossen und der Einfluss von *Early Improvement* mittels ROC-Kurven und AUC-Vergleich überprüft (Riedel *et al.* 2011).

## **2.3 Erhobene Parameter**

Im Folgenden soll dargestellt werden, welche Variablen im Rahmen der vorliegenden Studie erhoben wurden. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich immer um den Wert zum Aufnahmezeitpunkt des Patienten auf Station. Die Datenbank enthält deutlich mehr Variablen, als letztlich in die bivariate Analyse eingeschlossen wurden, da sich im Sinne eines standardisierten Vorgehens dazu entschieden wurde, nur Variablen, die auf Basis der Literaturrecherche als Prädiktoren in Frage kommen, auszuwählen. Dennoch soll hier ein Überblick über den Umfang der Datenerhebung gegeben werden.

### **2.3.1 Demografische Variablen**

Eine Reihe soziodemografischer Variablen konnte anhand der Sozialanamnese aus den Arztbriefen extrahiert werden: Geschlecht (0 = männlich, 1 = weiblich), Alter, Ausbildung gemessen in Schuljahren (de Bruin *et al.* 1996, p.87), Partnerschaft unabhängig von einem gemeinsamen Haushalt (0 = keine Partnerschaft, 1 = in Partnerschaft oder Ehe lebend) und

Beschäftigungsverhältnis (0 = arbeitslos, 1 = arbeitend, 2 = berentet, 3 = studierend). Das Beschäftigungsverhältnis wurde später unter der Annahme dichotomisiert, dass der zu untersuchende Prädiktor weniger von der Tätigkeit selbst, als von einem strukturierten Tagesablauf durch äußere Gegebenheiten (Arbeit bzw. Studium) mit regelmäßigen Anwesenheitspflichten determiniert ist (0 = arbeitslos/berentet, 1 = arbeitend/studierend).

Alle demografischen Variablen wurden auch in die bivariate Analyse aufgenommen (Vgl. Kapitel 3.2).

### **2.3.2 Psychiatrische Variablen**

Bezogen auf die aktuelle Erkrankung, als auch im Hinblick auf eventuell vorhandene Therapieerfahrung der Patienten, wurden folgende psychiatrische Variablen erhoben: Alter bei Ersttherapie, sowie Alter bei Erstmanifestation, daraus errechnet die Dauer bis Therapiebeginn und das Vorliegen einer positiven Familienanamnese in Bezug auf affektive Störung und/oder vollendeten Suizid, unabhängig von der Nähe des Verwandtschaftsgrades. Die Familienanamnese wurde den Angaben im Arztbrief entnommen und mit 0 (negativ) und 1 (positiv) kodiert.

Des Weiteren wurden das Vorhandensein und die Anzahl psychiatrischer Komorbiditäten und gesondert das Vorhandensein einer bipolaren Störung (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden) erhoben. Die Charakterisierung der aktuellen Episode erfolgte mittels ICD-10 Schweregrad der Depression (0 = leicht, 1 = mittel, 2 = schwer), der Kodierung einer wahnhaften und einer chronischen Depression (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden), der Dauer der aktuellen Episode in Wochen, sowie der Dauer der Hospitalisierung einerseits auf der psychiatrischen Station der Charité und darüber hinaus innerhalb der aktuellen Episode (beispielsweise, wenn der Patient bereits mehrere stationäre Aufenthalte ohne Besserung absolviert hatte) in Wochen. Außerdem wurde festgehalten, ob es sich um die erste Episode im Leben des Patienten handelte (0 = nein, 1 = ja). Die Anzahl manischer Episoden und die Anzahl depressiver Episoden, sowie die Anzahl der Suizidversuche in der Vorgeschichte wurden numerisch kodiert, wobei letzteres zusätzlich dichotomisiert wurde (0 = kein Suizidversuch, 1 = mindestens ein Suizidversuch in der Vorgeschichte). Eine Entlassung gegen ärztlichen Rat wurde mit 0 = nein und 1 = ja kodiert. Zur Behandlung des Patienten wurde erhoben, ob (0 = nein, 1 = ja) und wie viele psychotrope Medikamente zum Aufnahmezeitpunkt eingenommen wurden, welche Medikationsumstellungen während des Aufenthalts erfolgten (Kombination/Wechsel/Absetzen/Augmentation; jeweils mit 1 = erfolgt und 0 = nicht erfolgt)

und ob eine EKT oder Ketamin-Therapie durchgeführt wurde (0 = nein, 1 = ja). Außerdem wurde der TRD-Score nach Thase und Rush als Maß für die Therapieresistenz erhoben (Vgl. Kapitel 1.3.2). Weiterhin wurde die bei Aufnahme bereits vorhandene Anzahl psychiatrischer Medikamente nach Substanzklassen und Wirkstoffen für alle Patienten erhoben.

Folgende psychiatrische Variablen wurden in die bivariate Analyse aufgenommen: Alter bei Erstmanifestation, positive Familienanamnese, psychiatrische Komorbiditäten, psychotrope Medikation, MADRS bei Aufnahme, Erste Episode, Anzahl depressiver Episoden, Suizidversuch in der Vorgeschichte, Dauer der aktuellen Episode, Chronische Depression.

### **2.3.3 Somatische Variablen**

Um den somatischen Gesundheitszustand der Patienten zur Prädiktion verwenden zu können, wurden Vorhandensein (0 = nein, 1 = ja) und Anzahl somatischer Komorbiditäten sowie somatischer Medikamente bei Aufnahme erhoben. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden der Raucherstatus des Patienten (0 = Nichtraucher, 1 = Raucher) und die *pack years* (1 Packung pro Tag über 365 Tage = 1 pack year), das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (0 = nein, 1 = ja), das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (Bluthochdruck) bzw. einer antihypertensiven Medikation (ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika) und der Blutdruck bei Aufnahme und Entlassung in mmHg festgehalten. Der Body Mass Index (BMI), welcher die Körpermasse in kg pro Quadratmeter angibt, wurde aus Gewicht und Körpergröße bei Aufnahme errechnet und zusätzlich in den dichotomen Variablen Übergewicht ( $BMI \geq 25$ ) und Adipositas ( $BMI \geq 30$ ) kodiert (0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden). Es wurden außerdem aus dem SAP System alle vorhandenen Laborwerte bei Aufnahme, in den vom *Labor Berlin* verwendeten Einheiten erfasst. Diese enthielten die Werte für Blutglucose, Kreatinin, Blutfettwerte (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride), HbA1c, TSH, Leberwerte (GOT, GPT, Bilirubin), Lipase und das kleine Blutbild (Hb, Hkt, Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten, MCH, MCV, MCHC, RDW-CV, MPV).

In die bivariate Analyse wurden die somatischen Variablen Rauchen, Adipositas, somatische Komorbiditäten und somatische Medikation aufgenommen.

## **2.4 Statistische Analyse**

Im folgenden Abschnitt sollen die statistischen Verfahren, die zur Analyse des Datensatzes zum Einsatz kamen, näher erläutert werden. Es wurden das Programm SPSS Version 24 für Mac und Version 25 für Windows zur statistischen Analyse verwendet. Zur Erstellung von Diagrammen und Tabellen wurde Microsoft Excel 2011, Version 14.1.0 genutzt. Bei allen Testungen auf Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  die  $H_0$ -Hypothese verworfen.

### **2.4.1 Bivariate Analyse**

In einem ersten Schritt wurden für alle kontinuierlichen Variablen, die nach der Literaturrecherche als mögliche Prädiktoren in Frage kamen, Mittelwert und Standardabweichung (SD) berechnet und dann auf Assoziation mit dem Outcome *Response* und *Remission* getestet. Für nominal- und ordinalskalierte Variablen wurde ein  $\chi^2$ -Test, für intervallskalierte Variablen ein zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben verwendet (Bühner M., Ziegler M. 2009). Vor Durchführung der Regressionsanalyse wurden die Voraussetzungen der Normalverteilung, sowie das mögliche Vorliegen von Multikollinearität mittels Korrelationsmatrix geprüft (Katz MH. 2006).

### **2.4.2 Logistische Regressionsanalyse**

#### **2.4.2.1 Testung der Voraussetzungen**

Die Voraussetzung der Normalverteilung wurde als gegeben angenommen, da  $N > 100$  entsprach (Katz MH. 2006; pp. 54-55). Eine Korrelationsmatrix unter Verwendung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten wurde erstellt, um mögliche Multikollinearität zu prüfen. Multikollinearität sollte nach Katz bei einem Koeffizienten von  $> 0,08$  angenommen werden, wobei ein derartiger Wert zwischen den untersuchten Variablen in keinem Fall vorlag (Katz MH 2006).

#### **2.4.2.2 Aufstellung der Modelle**

Um die relevanten Prädiktoren für das Therapieansprechen zu ermitteln, wurden alle Variablen, die in der bivariaten Analyse ein Signifikanzniveau  $< 0,20$  erreichten, in das Regressionsmodell aufgenommen. Bei inhaltlich gleichen Variablen bzw. Variablen, die sowohl intervallskaliert als auch dichotom vorlagen, wurden alternative Modelle getestet und

das bessere Modell entsprechend inhaltlicher Sinnhaftigkeit, bester Modellanpassung und höherer Varianzaufklärung ausgewählt.

Dies war für die jeweils dichotomisierten Variablen *psychotrope Medikation* und *somatische Medikation* der Fall, wobei sich für die metrische Variable entschieden wurde. Bei den Variablen *Dauer der aktuellen Episode* und *Chronische Depression ja/nein*, wurde letztere in das Modell eingeschlossen.

### **2.4.2.3 Durchführung**

Aufgrund der dichotomen Outcome-Variable wurde eine logistische Regressionsanalyse verwendet. Diese wurde mittels Enter-Methode hierarchisch (Block 1 = soziodemografische Variablen, Block 2 = psychiatrische Variablen, Block 3 = somatische Variablen) durchgeführt. Für die endgültigen Modelle wurde außerdem der Omnibus-Test für Modellkoeffizienz durchgeführt. Für diesen Test wurde bei einem  $p < 0,05$  angenommen, dass das Modell das Outcome überzufällig voraussagt. Des Weiteren wurde mittels Hoshmer-Lemeshow-Test (Test auf Güte der Anpassung) geprüft, ob die vorausgesagten Zuordnungswahrscheinlichkeiten von den beobachteten Werten in einer Weise abweichen, die nicht durch die Binomialverteilung vorausgesagt wird. Bei einem Wert  $> 0,05$  wurde die Binomialverteilung im Datensatz angenommen und damit das Regressionsmodell beibehalten. Zur Überprüfung der Varianzaufklärung wurde Nagelkerkes  $R^2$  verwendet. Mittels des Wald-Tests, welcher dem T-Test äquivalent ist, wurde jeder einzelne Prädiktor auf einen signifikanten Beitrag zum Outcome überprüft. Bei einem  $p < 0,05$  wurde der Prädiktor als signifikanter Einflussfaktor angenommen.

### **2.4.3 Subgruppen-Analysen**

#### **2.4.3.1 Subgruppenanalyse mit Patienten mit schwerer Depression (MADRS $\geq$ 20 Punkte)**

Um zu differenzieren, ob sich der MADRS bei Aufnahme tatsächlich als Prädiktor für Response und Remission eignet, wurde im Rahmen einer Subgruppen-Analyse eine erneute Regressionsanalyse durchgeführt, in welche nur Patienten mit einem Aufnahme-MADRS von mindestens 20 Punkten eingeschlossen wurden. Dadurch müssten Patienten, um die Definition von Response oder Remission zu erfüllen, für beide Outcome-Parameter mindestens zehn Punkte verlieren.

So sollte geklärt werden, ob sich ein niedriger Punktwert im Sinne einer leichteren Symptomlast als Prädiktor für Remission eignet oder ob der Zusammenhang nur dadurch zustande kam, dass es bei einer niedrigeren Punktzahl leichter ist, weniger als zehn Punkte zu erreichen und es sich somit um ein mathematisches Phänomen handelt.

#### **2.4.3.2 Subgruppenanalyse mit Patienten mit Chronischer Depression**

Aufgrund der inkonsistenten Studienlage bezüglich des prädiktiven Werts einer chronischen Depression für das Therapieansprechen und der eingangs erläuterten Heterogenität dieser Patientengruppe, sollen in dieser Subgruppenanalyse Patienten mit akuter Episode und Patienten mit chronischer Depression getrennt analysiert werden. Dies soll darüber hinaus als Sensitivitätsanalyse für die in der Gesamtgruppe gefundenen Ergebnisse dienen.

Chronische Depression wird hierbei definiert als das Andauern einer depressiven Episode unter Erfüllung der entsprechenden ICD-10 Kriterien über eine Dauer von zwei Jahren. Aufgrund des universitätsklinischen Settings und der hohen Spezialisierung der Station soll in der vorliegenden Arbeit davon ausgegangen werden, dass chronische Depression mit PDD nach DSM-5 Kriterien gleichgesetzt werden kann.

#### **2.4.3.3 Subgruppenanalyse mit Patienten mit bipolarer Depression**

Da sich, wie bereits einleitend erwähnt, die bipolare Depression sowohl in ihrer Präsentation als auch in ihrer Behandlung u.a. durch andere Ansprechraten auf antidepressive Medikation von unipolarer Depression unterscheidet und entsprechend anders medikamentös behandelt wird, haben wir uns dazu entschlossen, die bivariate Analyse zusätzlich nur für bipolare Patienten durchzuführen, um die Studienpopulation genauer charakterisieren zu können und die Vergleichbarkeit mit anderen Studienpopulationen zu gewährleisten.

#### **2.4.4 Receiver Operating Characteristic (ROC)**

Um die Überzufälligkeit der Voraussagekraft des Modells zu visualisieren und den prädiktiven Wert der Verlaufsvariable *Early Improvement* für das Modell zu testen, wurden mehrere Receiver-Operating-Characteristic-Kurven erstellt. Diese Methode wurde in der medizinischen Forschung zur Evaluation von Testverfahren entwickelt, die eine ja/nein-Entscheidung (z.B. über eine Diagnose) erbringen sollen (Hajian-Tilaki K. 2013). Dabei wird die Anzahl richtig positiver Fälle (also die Sensitivität) auf der Y-Achse sowie die Anzahl falsch positiver Fälle (1-Spezifität) auf der X-Achse aufgetragen.

Im Falle der hier vorliegenden Regression werden die errechneten Werte mit dem tatsächlichen Outcome der Patienten verglichen. Die Anzahl richtig positiver Voraussagen, welche der Sensitivität entspricht, wird gegen die falsch positiven Voraussagen, welche 1-Spezifität entsprechen in der Kurve aufgetragen. Dabei entspricht jeder Punkt auf der Kurve einem Cut-Off Wert, bei dem die entsprechende Annahme (Response/Remission) angenommen bzw. verworfen wird.

Dieses Verhältnis von richtig positivem Anteil zu falsch positivem Anteil wird auch als Likelihood Ratio bezeichnet. Ein Test, dessen ROC-Kurve bis zu ihrem Maximum möglichst steil ansteigt und somit eine Fläche unter der Kurve (= AUC) nahe an 1 bildet, kann besonders gut zwischen tatsächlich positiven und negativen Fällen diskriminieren. Eine perfekt diagonal verlaufende Kurve mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,5 würde somit bedeuten, dass das Outcome absolut zufällig vorausgesagt wurde. AUC-Werte  $> 0,5$  sagen aus, dass die mittels Regressionsgleichung ermittelten Werte das tatsächliche Outcome überzufällig voraussagen (Metz, E. 1978). Die ROC-Kurven wurden für das Regressionsmodell mit und ohne *Early Improvement* jeweils für Response und für Remission erstellt und die errechneten AUCs miteinander verglichen.

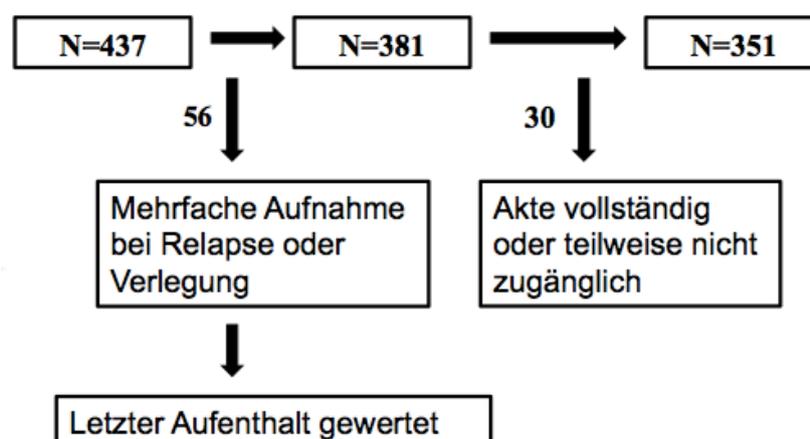
Rice und Harris haben in Analogie zu Cohens  $d$  (Cohen J. 1988) folgende Interpretationen der AUC als Maß für die Effektgröße aufgestellt, welche auch im Folgenden gebraucht werden sollen:  $AUC > 0,556$  entspricht einem kleiner Effekt,  $AUC > 0,639$  entspricht einem mittlerer Effekt und  $AUC > 0,714$  entspricht einem großer Effekt (Rice ME, Harris GT. 2005). Dies würde im vorliegenden Fall ausdrücken, wie gut Response und Remission der Patienten mittels der in das Regressionsmodell aufgenommenen Prädiktoren vorausgesagt werden können oder umgekehrt, wie stark sich die in das Modell eingeschlossenen Prädiktoren als Gesamtheit auf Response bzw. Remission auswirken.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden für den angegebenen Zeitraum 437 Patienten mit einem depressiven Syndrom stationär aufgenommen. Davon wurden 56 Fälle ausgeschlossen, da es sich um Mehrfachaufnahmen derselben Patienten handelte, die im Untersuchungszeitraum unter derselben oder einer anderen der eingeschlossenen Diagnosen mehrfach aufgenommen wurden. Dies war entweder der Fall, wenn der Patient innerhalb der zwei Jahre einen Rückfall im Sinne einer erneuten depressiven Episode erlitt oder wenn der Patient zwischenzeitlich aufgrund einer anderen akuten Erkrankung auf eine somatische Station verlegt werden musste und nach dort erfolgter Behandlung erneut aufgenommen wurde. Bei einem Rückfall wurde nur der jeweils letzte Aufenthalt des Patienten in die Datenbank aufgenommen. Bei zwischenzeitlicher Verlegung wurden die Fälle zusammengelegt und als ein Aufenthalt gewertet.

Weitere 30 Akten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht zugänglich, da sie sich z.B. zur Prüfung beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) befanden. Für diese 30 Fälle waren außerdem die elektronisch vorhandenen Informationen im SAP allein nicht ausreichend, um das Outcome des Patienten sicher ermitteln zu können. So konnten letztendlich 351 Fälle in die weiteren Analysen eingeschlossen werden (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Ausschlusskriterien und Drop-Out



## 3.1 Charakteristika der Stichprobe

### 3.1.1 Soziodemografische Charakteristika

Die Stichprobe war im Durchschnitt zum Aufnahmezeitpunkt  $51 \pm 15,56$  Jahre alt und lebte zu 54% in einer Partnerschaft. Von den 351 eingeschlossenen Patienten waren 219 (62,4%) weiblich. Im Durchschnitt hatten die Patienten ca. 11 Schuljahre absolviert, was in Deutschland mindestens der Mittleren Reife bzw. dem Mittleren Schulabschluss entspricht. Ungefähr ein Drittel (33%) war bereits berentet, 38,3% ging zum Aufnahmezeitpunkt keiner geregelten Arbeit nach und der Rest war beschäftigt, aufgeteilt in 5,8% Studierende und 29,9% in einem Beruf Beschäftigte (Vgl. Tabelle 1). Der Anteil der neben dem Studium erwerbstätiger Studierender wurde nicht erfasst.

**Tabelle 1: Soziodemografische Charakteristika**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert/ Anteil</b>	<b>SD</b>
Alter (Jahre)	351	51,00 Jahre	15,56
< 30		36 (10,26%)	
30 bis 65		254 (72,36%)	
> 65		61 (17,38%)	
Weiblich	351	219 (62,39%)	
In Partnerschaft lebend	335	181 (54,03%)	
Schuljahre (Jahre)	336	10,93 Jahre	1,56
Beschäftigungsverhältnis	345		
Arbeitend		103 (29,9%)	
Arbeitslos		108 (38,3%)	
Studium		20 (5,8%)	
Ruhestand		114 (33%)	

### **3.1.2 Klinische Charakteristika**

Im Folgenden sollen die klinischen Charakteristika der Stichprobe mit dem Schwerpunkt auf Krankheitsschwere/-ausmaß im Sinne von Dauer und ICD-Diagnose sowie Komorbiditäten und dem allgemeinen psychischen und physischen Zustand erläutert werden.

#### **3.1.2.1 Psychiatrische Vorgeschichte**

Die Stichprobe war durchschnittlich im 37. Lebensjahr erstmals an einer Depression erkrankt, wobei die meisten Patienten zwischen 21 und 53 Jahre alt waren. Entsprechend erhielten die Patienten im Durchschnitt mit 40,95 Jahren die erste antidepressive Behandlung, wobei auch hier die Streuung entsprechend groß war ( $\pm 15,51$  Jahre). Im Mittel verging ein Zeitraum von 3,64 Jahren zwischen Krankheitsausbruch und Therapiebeginn, wobei die Gründe dafür nicht erhoben werden konnten. 62,39% der Patienten bejahten im Aufnahmegespräch eine positive Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen. Insgesamt waren bei 50,7% mindestens ein Familienmitglied ebenfalls an einer affektiven Störung erkrankt und bei 19% hatte es einen Suizidversuch oder vollendeten Suizid in der Familie gegeben.

Die eingeschlossenen Patienten befanden sich zum Aufnahmezeitpunkt zu 45,5% in der ersten depressiven Episode, 15,6% in der zweiten und 29,9% in mindestens der dritten Episode. Dabei lag die durchschnittliche Anzahl an bisherigen stationären Aufenthalten aufgrund einer psychiatrischen Diagnose bei  $3,21 \pm 2,76$  Hospitalisierungen, wovon die Hospitalisierungen in der vorliegenden Episode  $1,52 \pm 1,27$  stationäre Behandlungen ausmachten. Damit war die Charité für viele Patienten nicht die erste Anlaufstelle.

Insgesamt hatten 28,4% der Stichprobe nach eigener Auskunft bereits einen Suizidversuch unternommen, 10,5% sogar schon mehrmals (Vgl. Tabelle 2).

**Tabelle 2: Psychiatrische Anamnese**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Anteil/ Durchschnitt</b>	<b>SD</b>
Alter bei Erstmanifestation	345	37,12 Jahre	16,6
Alter bei Ersttherapie	334	40,95 Jahre	15,51
Familienanamnese positiv	351	219 (62,39%)	
Schizophrenie	346	21 (6,1%)	
Abhängigkeit	348	61 (17,5%)	
Suizid	348	66 (19%)	
Affektive Störung	347	176 (50,7%)	
Episoden inkl. Aktueller (Anzahl)	334	3,14	4,20
1		152 (45,5%)	
2		52 (15,6%)	
≥ 3		130 (29,9%)	
Hospitalisierungen gesamt (Anzahl)	338	3,21	2,76
Hospitalisierungen in dieser Episode (Anzahl)	342	1,52	1,27
Suizidversuch	341	97 (28,4%)	
Suizidversuche (Anzahl)	341	0,51	1,15
0		244 (71,6%)	
1		61 (17,9%)	
≥ 2		36 (10,5%)	

### 3.1.2.2 Aktuelle Episode

Hier ist zunächst der psychiatrische Zustand der Patienten bezogen auf ihre Grunderkrankung unabhängig vom MADRS dargestellt. Über die Hälfte der Patienten (55,5%) litten an einer schweren depressiven Episode nach ICD-Klassifikation und fast alle übrigen Patienten (43,7%) an einer mittelschweren Episode. Nur ein sehr geringer Anteil von 0,9% wies eine leichte Episode auf. Von den Patienten mit schwerer Episode hatten 17,1% eine wahnhaft Depression, was insgesamt einem Anteil von 9,4% aller Patienten entsprach. Die durchschnittliche Dauer der Episode betrug ca. 121 Wochen, wobei jedoch eine starke Streuung bestand. Die kürzeste Episodendauer belief sich auf zwei Wochen, während die längste Episode seit 32 Jahren bestand. Ein Anteil von 27,9% aller Patienten wurde mit einer Depressionsdauer über zwei Jahre und somit mit einer chronischen Depression aufgenommen. Das Stadium der Therapieresistenz nach Thase und Rush konnte für 329 von 351 Patienten bestimmt werden. Die meisten Patienten befanden sich dabei zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in Stadium 0 oder 1 und der Durchschnitt aller Patienten lag bei Stadium 1,94. Für eine genaue Auflistung der einzelnen Gruppen sowie der Anteile von Respondern und Remittern innerhalb der einzelnen Resistenzstadien siehe Anhang, Tabelle 20. 31% der Patienten waren bislang nicht therapieresistent, 19,5% hatten auf einen Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum nicht angesprochen, weitere 10% hatten auf zwei Behandlungsversuche mit je einem Antidepressivum aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen nicht angesprochen und 18,5% waren zusätzlich nach einem weiteren Behandlungsversuch mit einem TZA therapieresistent geblieben. 21 Patienten (6,4%) erfüllten die Bedingungen für Stadium 4 und waren zusätzlich resistent gegenüber einem MAO-Hemmer und 49 Patienten (14,6%) erfüllten die Bedingungen für Stadium 5 und hatten somit auch durch eine EKT keine Besserung erzielt (Vgl. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Charakterisierung der aktuellen Episode**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Anteil/ Durchschnitt</b>	<b>SD</b>
ICD-Schweregrad	348	1,55	
leicht		3 (0,9%)	
mittel		152 (43,7%)	
schwer		193 (55,5%)	
Wahnhafte Depression	350	33 (9,4%)	
Dauer der Episode (Wochen)	337	121,25	214,85
Chronische Depression	337	94 (27,9%)	
Therapieresistenz*	329	1,94	
Stadium 0		102 (31%)	
Stadium 1		64 (19,5%)	
Stadium 2		33 (10%)	
Stadium 3		61 (18,5%)	
Stadium 4		21 (6,4%)	
Stadium 5		48 (14,6%)	
Psychiatrische Komorbidität	351	189 (53,85%)	
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	351	0,82	0,95
Keine		162 (46,2%)	
1		119 (33,9%)	
2		47 (13,4%)	
3		18 (5,1%)	
4		5 (1,4%)	
Psychiatrische Medikation	350	255 (72,86%)	
Psychotrope Medikamente (Anzahl)	350	1,55	1,37
Keine		95 (27,14%)	
1		95 (27,14%)	
2		77 (22%)	
≥3		83 (23,71%)	
EKT	350	89 (25,43%)	
Ketamininfusion	350	27 (7,7%)	

\*Stadium nach Thase und Rush

## **Psychiatrische Komorbiditäten**

Im Mittel hatten die Patienten bei Aufnahme 0,82 psychiatrische Komorbiditäten. Diese verteilten sich auf 162 (46,2%) Patienten ohne psychiatrische Komorbidität, 119 (33,9%) Patienten mit einer psychiatrischen Komorbidität, 47 (13,4%) Patienten mit zwei psychiatrischen Komorbiditäten, 18 (5,1%) Patienten mit drei psychiatrischen Komorbiditäten und 5 (1,4%) Patienten mit vier psychiatrischen Komorbiditäten. Die am häufigsten kodierte psychiatrische Diagnose bei Aufnahme lautete *Psychiatrische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom*, gefolgt von den Abhängigkeitssyndromen durch Sedativa und durch Alkohol. Für eine Auflistung der zehn häufigsten psychiatrischen Komorbiditäten siehe Anhang Tabelle 14.

## **Psychopharmakotherapie**

Zum Aufnahmezeitpunkt nahmen 27,14% der Patienten kein antidepressiv wirksames Medikament ein, während 27,14% der Patienten auf eine Monotherapie und 22% auf eine Kombitherapie bzw. Augmentation mit zwei Wirkstoffen eingestellt waren. 23,71% der Patienten nahmen zum Aufnahmezeitpunkt sogar drei oder mehr psychotrope Medikamente gleichzeitig ein.

Die Auswertung der pharmakologischen antidepressiven Therapie wurde in Substanzklassen vorgenommen und folgt im Wesentlichen dem *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie* von Benkert *et al.* 2014 (siehe Anhang Abbildung 16). Die dabei am häufigsten verordneten Substanzklassen waren Neuroleptika (23,81% der Verordnungen und 32,76% der Patienten), SNRIs (14,49% der Verordnungen und 19,94% der Patienten), hier vor allem Duloxetin und Venlafaxin, sowie SSRIs (13,25% der Verordnungen und 18,23% der Patienten). Für eine Auflistung nach Substanzklassen bei Aufnahme und bei Entlassung siehe Anhang Tabelle 15 und Tabelle 16.

Unabhängig von der medikamentösen Therapie wurde bei 25,4% der Patienten eine EKT durchgeführt. Weitere 7,7% erhielten eine Therapie mit Ketamininfusionen als individuellen Heilversuch.

### **3.1.2.3 Somatische Komorbiditäten**

Im Durchschnitt litten die Patienten an  $2,79 \pm 2,81$  somatischen Komorbiditäten. Nur 67 Patienten (19,1%) hatten keine somatische Komorbidität. Für 74 Patienten (21,1%) wurde

eine somatische Komorbidität bei Aufnahme kodiert und 210 Patienten (59,83%) wiesen  $\geq 2$  somatische Komorbiditäten auf. Die häufigste Diagnose bildete *Essentielle Hypertonie* mit 91 Fällen (25,93% aller Patienten erkrankt) und an zweiter Stelle stand eine *Störung des Lipoproteinstoffwechsels* (18,52% aller Patienten erkrankt). Die dritthäufigste Diagnose war eine *Hypothyreose* (Schilddrüsenunterfunktion) bei 14,81% der Patienten. An vierter Stelle standen *Schlafstörungen* bei 14,25% der Patienten.<sup>4</sup> Als kardiovaskuläre Erkrankungen standen weiterhin an fünfter Stelle *Adipositas* (per definitionem BMI > 30) bei 5,41% der Patienten und an siebter Stelle *Diabetes mellitus* mit 4,84% betroffener Patienten. Allerdings lag der mittels BMI berechnete Anteil an Patienten mit Adipositas deutlich höher. Nach dessen Berechnung litten ganze 17% der Patienten an manifester Adipositas. Eine bereits manifeste chronisch ischämische Herzkrankheit, welche häufig auf dem Boden der vorbeschriebenen Risikofaktoren entsteht, war bei 3,7% der Patienten vorhanden. Der Raucherstatus war bei 41,91% der Patienten positiv. Für eine Auflistung der zehn häufigsten somatischen Komorbiditäten siehe Anhang Tabelle 17.

Über die Hälfte (57,26%) der Patienten nahm bei Aufnahme mindestens ein Medikament ein. Dabei nahmen alle Patienten im Mittel 1,67 verschiedene Präparate ein (Vgl. Tabelle 4).

**Tabelle 4: Charakterisierung somatischer Komorbiditäten**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Anteil/ Durchschnitt</b>	<b>SD</b>
Somatische Komorbidität	351	284 (80,91%)	
Somatische Komorbiditäten (Anzahl)	351	2,79	2,81
Somatische Medikation	351	201 (57,26%)	
Somatische Medikamente (Anzahl)	351	1,67	2,23
Raucher	346	145 (41,91%)	
Adipositas	348	60 (17,24%)	

<sup>4</sup> Hier wurden nur organische Schlafstörungen, die nicht im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung auftreten, kodiert (Vgl. ICD-10)

### 3.1.3 Therapieansprechen nach MADRS

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung des MADRS dargestellt, welche später als Outcome-Variablen für das Therapieansprechen dienen sollen.

Für alle in der bivariaten Analyse enthaltenen Patienten (N=351) ergaben sich folgende Werte: Bei Aufnahme betrug die MADRS-Punktzahl im Durchschnitt 25,88 Punkte, wobei der kleinste Punktwert bei 4 und der höchste bei 50 Punkten lag. Bei Entlassung sank der Durchschnittswert auf 12,03 Punkte, mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 38 Punkten. Als Outcome erreichten die Hälfte der Patienten (50,4%) bei Entlassung Response und 128 Patienten (36,5%) konnten eine Remission erzielen. *Early Improvement* erreichten in der vorliegenden Stichprobe 84 von 351 Patienten, also fast ein Drittel (30,2%) (Vgl. Tabelle 5). Davon waren 60 Patienten (71,4%) Responder und 45 Patienten (53,6%) Remitter.

**Tabelle 5: Therapieansprechen nach MADRS (N=351)**

Variable	Anteil/ Durchschnitt	SD
MADRS bei Aufnahme (Punkte)	25,88	7,53
MADRS bei Entlassung (Punkte)	12,03	6,96
Early Improvement (Reduktion > 20%)	84 (30,2%)	
Response (Reduktion > 50%)	177 (50,4%)	
Remission (Punktzahl < 10)	128 (36,5%)	

Der MADRS bei Entlassung war in der Gruppe mit *Early Improvement* im Durchschnitt 2,5 Punkte niedriger, als in der Gruppe ohne *Early Improvement* (10,11 vs. 12,64 Punkte), obwohl der Aufnahme-MADRS in der Gruppe mit *Early Improvement* sogar fast zwei Punkte höher lag (27,14 vs. 25,47 Punkte).

## 3.2. Ergebnisse der bivariaten Analyse

### 3.2.1 Vergleich Responder und Non-Responder

Tabelle 6: Demografische und klinische Variablen bei Aufnahme und bivariate Analyse mit dem Outcome Response

Variablen (Einheit)	N	Alle Patienten (N = 351)	Responder (N = 177)	Non-Responder (N = 174)	$\chi^2/T$	p
<b><u>Demografische Variablen</u></b>						
Weiblich (%)	351	219 (62,39%)	111 (62,71%)	108 (62,07%)	,015	,901
Alter (Jahre)	351	51 ( $\pm 15,56$ )	51,49 ( $\pm 15,13$ )	50,51 ( $\pm 16,01$ )	-,590	,552
Schuljahre (Jahre)	336	10,93 ( $\pm 1,56$ )	10,84 ( $\pm 1,59$ )	11,02 ( $\pm 1,53$ )	1,019	,309
Arbeitend oder in Ausbildung/Studium (%)	345	123 (35,65%)	60 (34,68%)	63 (36,63%)	,142	,706
In Partnerschaft lebend (%)	335	181 (54,03%)	94 (55,29%)	87 (52,73%)	,222	,637
<b><u>Psychiatrische Variablen</u></b>						
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	345	37,12 ( $\pm 16,6$ )	37,66 ( $\pm 16,91$ )	36,55 ( $\pm 16,3$ )	-,620	,536
Familienanamnese positiv für Affektive Störungen oder Suizid (%)	347	187 (53,89%)	87 (49,71%)	100 (58,14%)	2,478	<b>,115*</b>
Psychiatrische Komorbidität vorhanden (%)	351	189 (53,85%)	91 (51,41%)	98 (56,32%)	,851	,356
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	351	0,82 ( $\pm 0,95$ )	0,77 ( $\pm 0,90$ )	0,87 ( $\pm 0,99$ )	,983	,326
Psychotrope Medikation vorhanden (%)	350	255 (72,86%)	124 (70,45%)	131 (75,29%)	1,033	,309
Psychotrope Medikamente (Anzahl)	350	1,55 ( $\pm 1,37$ )	1,43 ( $\pm 1,31$ )	1,67 ( $\pm 1,41$ )	1,650	<b>,100*</b>
MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)	320	25,88 ( $\pm 7,53$ )	27,12 ( $\pm 7,6$ )	24,34 ( $\pm 7,16$ )	-3,339	<b>,001**</b>

Erste Episode (%)	334	152 (45,51%)	72 (43,11%)	80 (47,90%)	,773	,379
Depressive Episoden inkl. aktueller (Anzahl)	334	3,14 ( $\pm 4,2$ )	3,53 ( $\pm 4,93$ )	2,75 ( $\pm 3,28$ )	-1,713	<b>,088*</b>
Suizidversuch in Vorgeschichte (%)	341	97 (28,45%)	52 (29,89%)	45 (26,95%)	,362	,548
Dauer aktuelle Episode (Wochen)	337	121,25 ( $\pm 214,85$ )	108,16 ( $\pm 188,38$ )	134,88 ( $\pm 239,17$ )	1,142	,254
Chronische Depression (%)	337	94 (27,89%)	43 (25%)	51 (30,91%)	1,462	,227
<b><u>Somatische Variablen</u></b>						
Raucher (%)	346	145 (41,91%)	74 (42,29%)	71 (41,52%)	,021	,885
Adipositas (%)	348	60 (17,24%)	26 (14,77%)	34 (19,77%)	1,521	,217
Somatische Komorbidität vorhanden (%)	351	284 (80,91%)	139 (78,53%)	145 (83,33%)	1,310	,252
Somatische Komorbiditäten (Anzahl)	351	2,79 ( $\pm 2,81$ )	2,58 ( $\pm 2,39$ )	3,02 ( $\pm 3,18$ )	1,471	<b>,142*</b>
Somatische Medikation vorhanden (%)	351	201 (57,26%)	91 (51,41%)	110 (63,22%)	4,997	<b>,025**</b>
Somatische Medikamente (Anzahl)	351	1,67 ( $\pm 2,23$ )	1,47 ( $\pm 2,15$ )	1,86 ( $\pm 2,3$ )	1,633	<b>,103*</b>

\*  $p < 0,20$  \*\* $p < 0,05$

### **Soziodemografische Variablen**

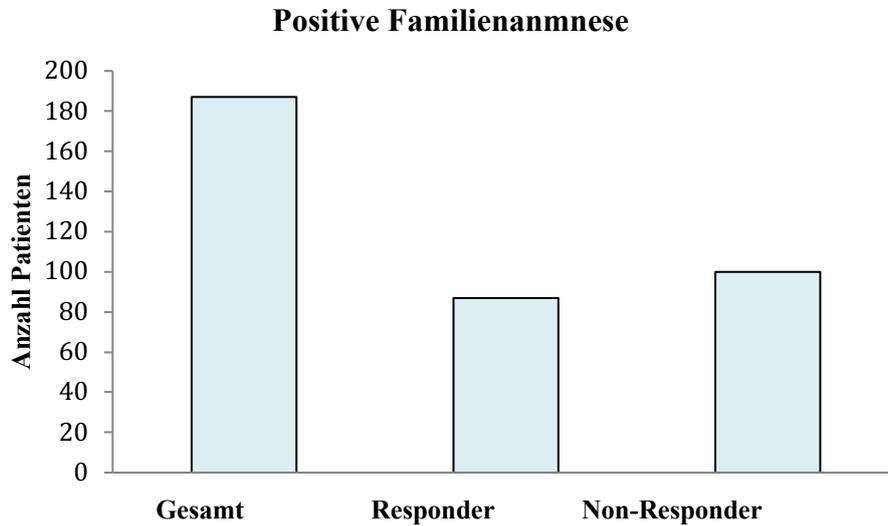
In der durchgeführten bivariaten Analyse wurden alle in Tabelle 6 aufgelisteten Variablen auf Gruppenunterschiede untersucht. Dabei waren Geschlecht, Alter, Bildungs- und Partnerschaftsstatus über alle Gruppen gleich verteilt. Somit ergab sich für keine der getesteten soziodemografischen Variablen ein signifikanter Unterschied.

### **Psychiatrische Variablen**

Unter den Respondern gab es trendweise signifikant weniger Patienten mit einer positiven Familienanamnese für affektive Störungen oder Suizid ( $p = 0,115$ ), wobei die Anteile nur

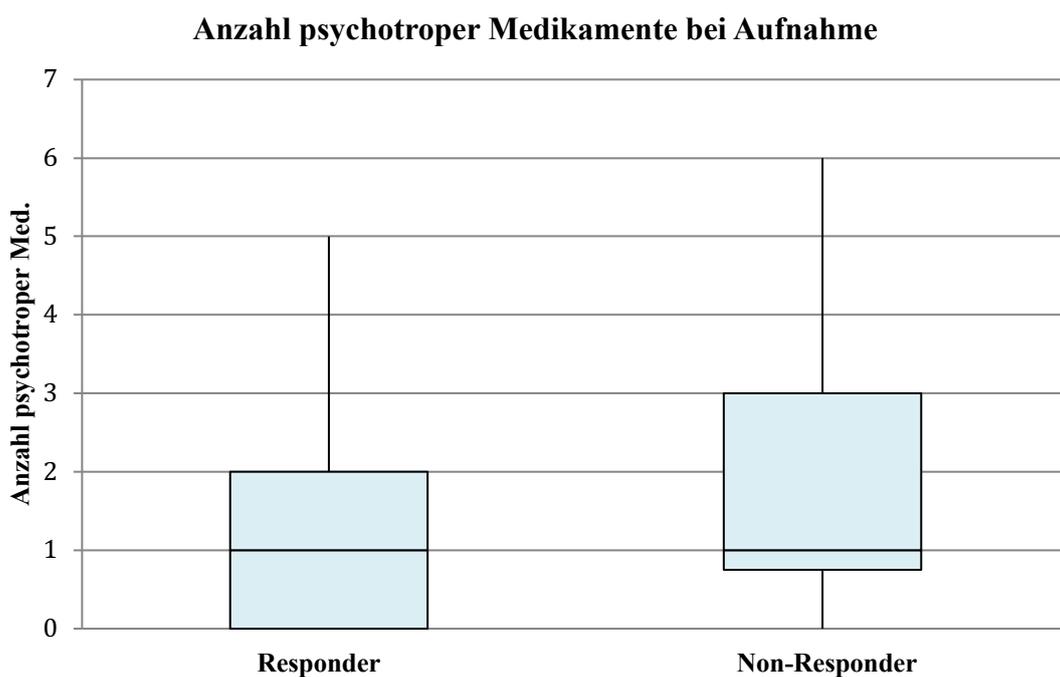
gering voneinander abwichen (Responder 49,71% vs. Non-Responder 58,14% der Patienten) wie Abbildung 2 zeigt.

**Abbildung 2: Anzahl Patienten mit positive Familienanamnese für affektive Störung oder Suizid**



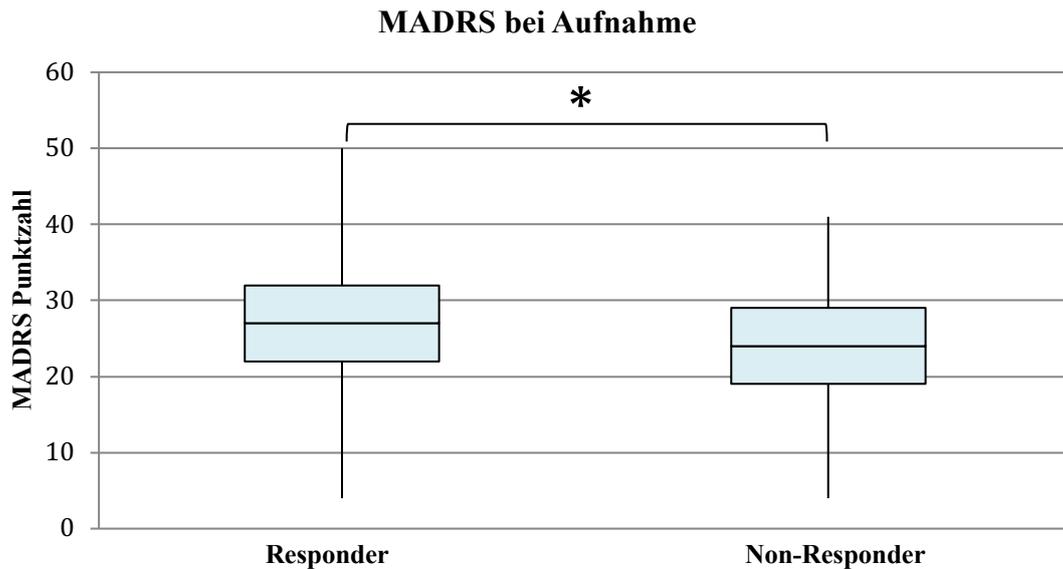
Des Weiteren war unter den Respondern die eingenommene Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme niedriger ( $p = 0,100$ ) (Vgl. Abbildung 3) und die Anzahl bisheriger depressiver Episoden höher ( $p = 0,088$ ) als in der Gruppe der Non-Responder.

**Abbildung 3: Vergleich Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme**



Es gab ebenfalls einen Unterschied in der MADRS-Punktzahl bei Aufnahme (Vgl. Abbildung 4), wo im Durchschnitt die Responder 27,8 Punkte erreichten als die Non-Responder ( $p = 0,001$ ).

**Abbildung 4: Vergleich MADRS bei Aufnahme**



\* $p < 0,05$

### Somatische Variablen

Unter den somatischen Variablen wiesen die Variablen *Anzahl der somatischen Komorbiditäten* ( $p = 0,142$ ) und die *Anzahl somatischer Medikamente* ( $p = 0,025$ ) Unterschiede auf, womit die dichotomisierte Variable *somatische Medikation ja/nein* ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  erreichte. Damit scheinen die Responder seltener und weniger somatische Medikamente einzunehmen und an weniger somatischen Komorbiditäten zu leiden.

Zusammenfassend gab es keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen bezüglich soziodemografischer Variablen. Responder hatten im Gegensatz zu Non-Respondern bei Aufnahme einen höheren MADRS. Responder hatten im Gegensatz zu Non-Respondern seltener eine positive Familienanamnese, nahmen weniger psychotrope Medikamente und hatten mehr depressive Episoden in der Vorgeschichte. In den somatischen Merkmalen hatten Responder im Gegensatz zu Non-Respondern weniger somatische Komorbiditäten und nahmen weniger und seltener somatische Medikamente ein.

### 3.2.2 Vergleich Remitter und Non-Remitter

Tabelle 7: Demografische und klinische Variablen bei Aufnahme und bivariate Analyse mit dem Outcome Remission

Variablen (Einheit)	N	Alle Patienten (N=351)	Remitter (N=128)	Non-Remitter (N=223)	$X^2/T$	P
<b><u>Demografische Variablen</u></b>						
Weiblich	351	219 (62,39%)	80 (62,50%)	139 (62,33%)	,001	,975
Alter (Jahre)	351	51 ( $\pm 15,56$ )	50,82 ( $\pm 14,48$ )	51,1 ( $\pm 16,18$ )	,164	,870
Schuljahre (Jahre)	336	10,93 ( $\pm 1,56$ )	10,79 ( $\pm 1,56$ )	11,01 ( $\pm 1,56$ )	1,219	,224
Arbeitend oder in Ausbildung/Studium	345	123 (35,65%)	49 (38,58%)	74 (33,94%)	,752	,386
In Partnerschaft lebend	335	181 (54,03%)	68 (55,28%)	113 (53,30%)	,123	,726
<b><u>Psychiatrische Variablen</u></b>						
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	345	37,12 ( $\pm 16,6$ )	38,47 ( $\pm 15,61$ )	36,32 ( $\pm 17,14$ )	-1,163	,246
Familienanamnese positiv für Affektive Störungen oder Suizid	347	187 (53,89%)	61 (48,03%)	126 (57,27%)	2,767	<b>,096*</b>
Psychiatrische Komorbidität vorhanden	351	189 (53,85%)	65 (50,78%)	124 (55,61%)	,762	,383
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	351	0,82 ( $\pm 0,95$ )	0,71 ( $\pm 0,87$ )	0,88 ( $\pm 0,99$ )	1,602	<b>,110*</b>
Psychotrope Medikation vorhanden	350	255 (72,86%)	86 (67,71%)	169 (75,78%)	2,664	<b>,103*</b>
Psychotrope Medikamente (Anzahl)	350	1,55 ( $\pm 1,37$ )	1,35 ( $\pm 1,32$ )	1,66 ( $\pm 1,38$ )	2,044	<b>,042**</b>
MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)	320	25,88 ( $\pm 7,53$ )	24,3 ( $\pm 8,12$ )	26,9 ( $\pm 6,95$ )	3,056	<b>,002**</b>
Erste Episode	334	152 (45,51%)	54 (43,55%)	98 (46,67%)	,306	,580
Depressive Episoden inkl.	334	3,14 ( $\pm 4,2$ )	3,63 ( $\pm 5,32$ )	2,85 ( $\pm 3,35$ )	-1,464	<b>,145*</b>

aktueller (Anzahl)						
Suizidversuch in Vorgeschichte	341	97 (28,45%)	31 (24,8%)	66 (30,56%)	1,289	,256
Dauer aktuelle Episode (Wochen)	337	121,25 (±214,85)	82,27 (±154,33)	143,93 (±240,7)	2,862	<b>,004**</b>
Chronische Depression	337	94 (27,89%)	23 (18,55%)	71 (33,33%)	8,518	<b>,004**</b>
<b><u>Somatische Variablen</u></b>						
Raucher	346	145 (41,91%)	55 (42,97%)	90 (41,28%)	,094	,759
Adipositas	348	60 (17,24%)	18 (14,06%)	42 (19,09%)	1,434	,231
Somatische Komorbidität vorhanden	351	284 (80,91%)	101 (78,91%)	183 (82,06%)	,525	,469
Somatische Komorbiditäten (Anzahl)	351	2,79 (±2,81)	2,64 (±2,47)	2,88 (±2,99)	,778	,437
Somatische Medikation vorhanden	351	201 (57,26%)	65 (50,78%)	136 (60,99%)	3,461	<b>,063*</b>
Somatische Medikamente (Anzahl)	351	1,67 (±2,23)	1,45 (±2,18)	1,79 (±2,25)	1,413	<b>,155*</b>

\* p < 0,20 \*\*p < 0,05

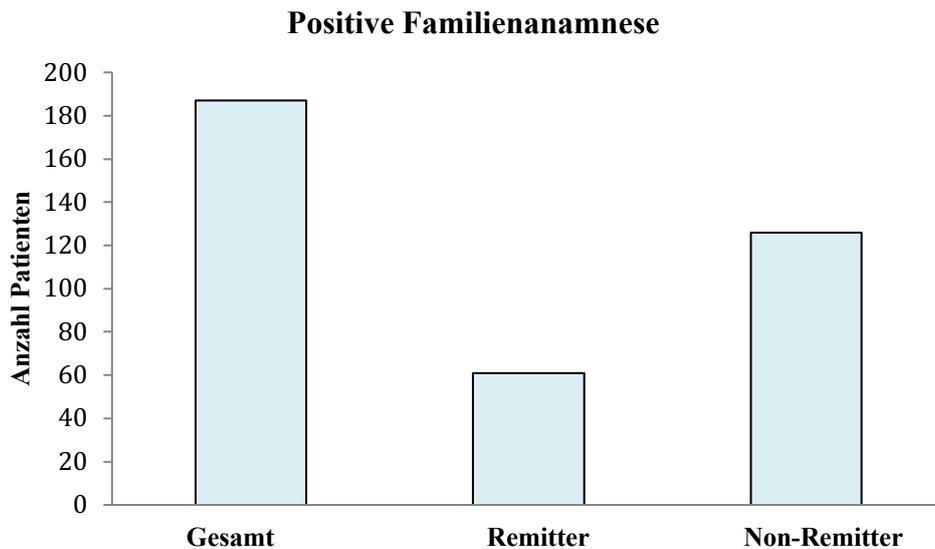
### **Soziodemografische Variablen**

In der durchgeführten bivariaten Analyse wurden alle in Tabelle 7 aufgelisteten Variablen auf Gruppenunterschiede untersucht. Dabei waren Geschlecht, Alter, Bildungs- und Partnerschaftsstatus über alle Gruppen gleich verteilt. Somit ergab sich für keine der getesteten soziodemografischen Variablen ein signifikanter Unterschied.

### **Psychiatrische Variablen**

Für die Remitter vs. Non-Remitter war der Unterschied in der positiven *Familienanamnese für affektive Störung oder Suizid* prozentual ähnlich deutlich wie für die Responder vs. Non-Responder (Vgl. Abbildung 5). Unter den Remittern hatten knapp 9,24% weniger eine positive Familienanamnese als unter den Non-Remittern (48,03% der Remitter vs. 57,27% der Non-Remitter). Hier ergab sich ein p-Wert von p = 0,096.

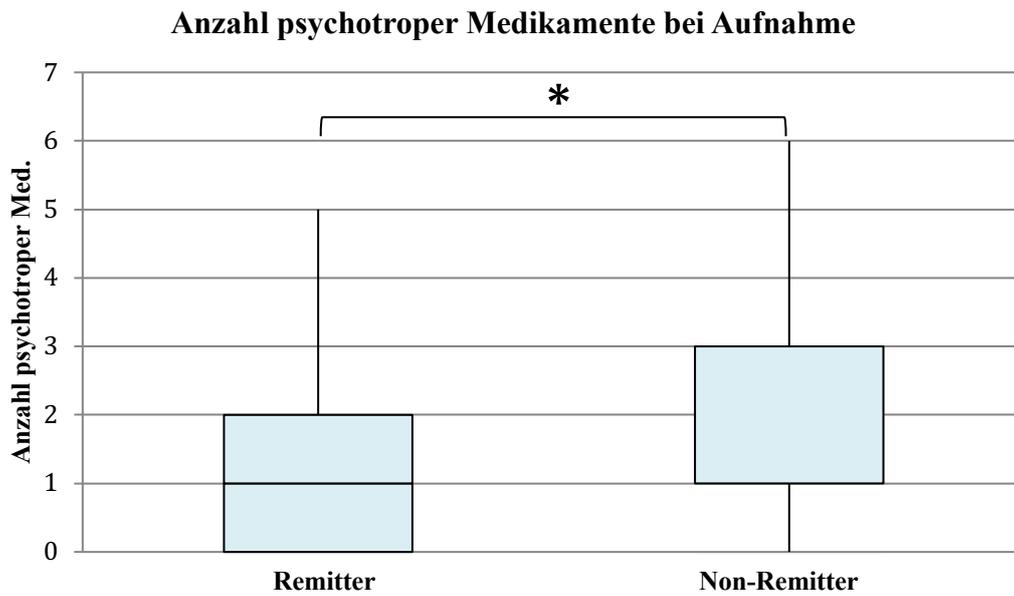
**Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit positiver Familienanamnese für affektive Störungen oder Suizid**



Ähnlich verhielt es sich mit der Anzahl psychiatrischer Komorbiditäten, wo trotz sehr ähnlicher Durchschnittswerte ein p-Wert von  $p = 0,110$  erreicht wurde. Beide Gruppen zeigten im Durchschnitt eine komorbide psychiatrische Diagnose.

Anders als zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Einnahme psychotroper Medikation. In absoluten Zahlen nahmen doppelt so viele Patienten aus der Non-Remitter Gruppe bereits zum Aufnahmezeitpunkt eine psychotrope Medikation ein als unter den Remittern. Prozentual war der Unterschied (67,71% unter den Remittern und 75,78% unter den Non-Remittern) nicht mehr ganz so groß und erreichte einen p-Wert von  $p = 0,103$ . Auch die Anzahl eingenommener psychotroper Medikamente war in der Gruppe der Remitter signifikant geringer (Vgl. Abbildung 6) als in der Gruppe der Non-Remitter ( $p = 0,042$ ).

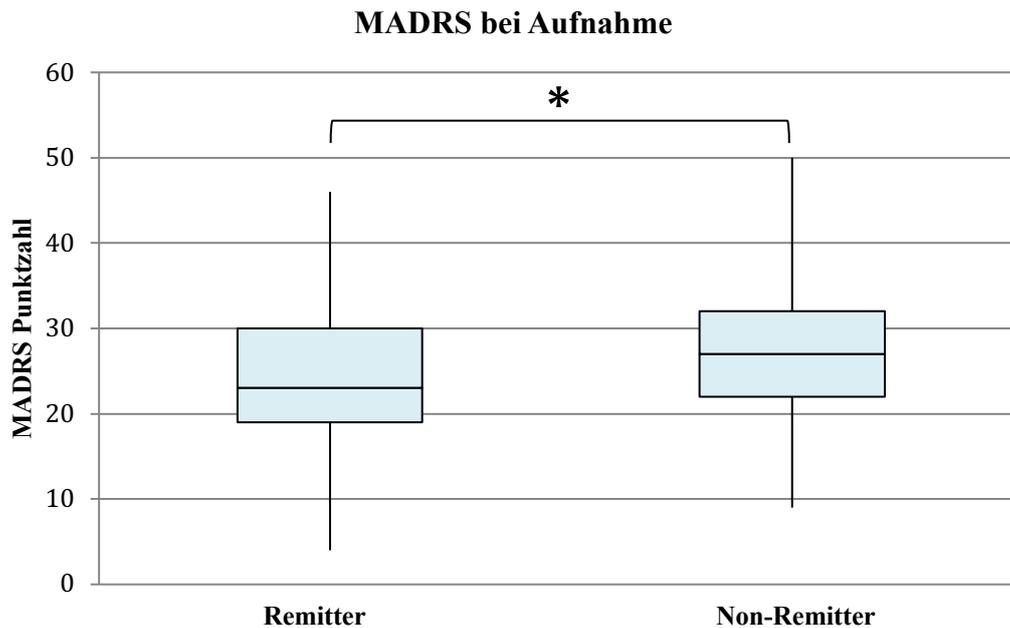
Abbildung 6: Vergleich Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme



\*  $p < 0,05$

Der Punktwert im MADRS bei Aufnahme unterschied sich zwar zwischen den Remittern und Non-Remittern ebenso wie zwischen den Respondern und Non-Respondern signifikant ( $p = 0,002$ ), hier war die Richtung jedoch genau umgekehrt: Remitter hatten bei Aufnahme durchschnittlich 2,6 Punkte weniger Punkte im MADRS als Non-Remitter (Vgl. Abbildung 7).

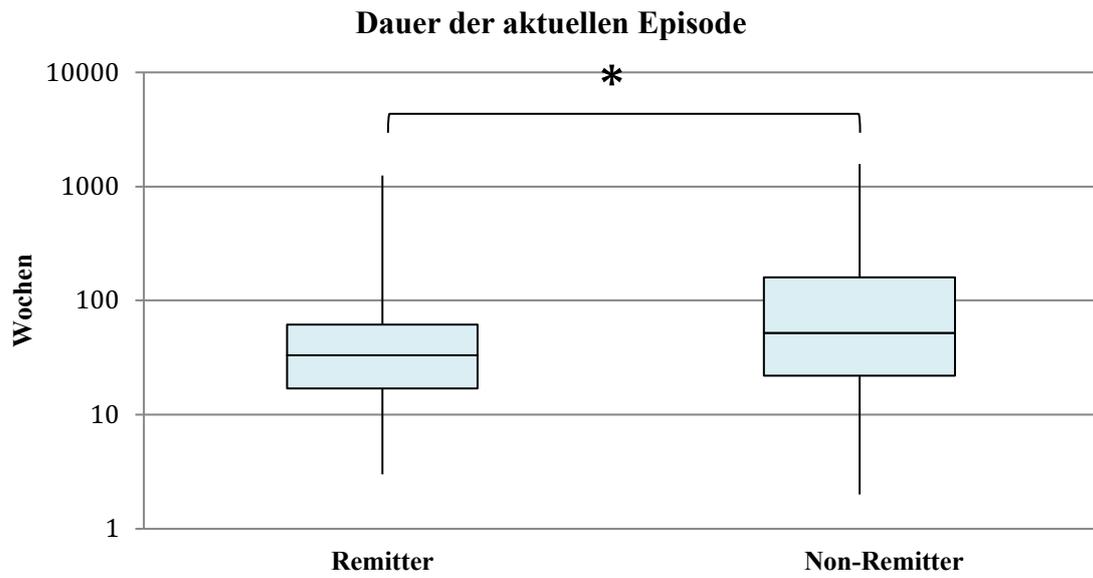
Abbildung 7: Vergleich MADRS bei Aufnahme



\*  $p < 0,05$

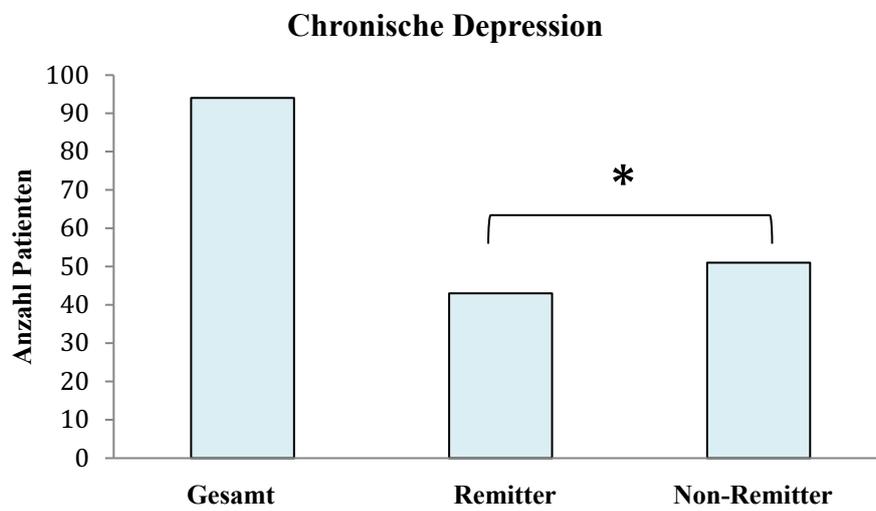
Grenzwertig signifikant war auch die Anzahl bisheriger depressiver Episoden ( $p = 0,145$ ), welche unter den Remittern etwas höher lag (3,63 Episoden bei Remittern vs. 2,85 Episoden bei Non-Remittern). Darüber hinaus zeigten sich in den Variablen *Dauer der aktuellen Episode* (Vgl. Abbildung 8) und *Chronische Depression* (Vgl. Abbildung 9) signifikante Unterschiede ( $p = 0,004$ ). Dabei litten Remitter bei Aufnahme durchschnittlich deutlich kürzer an ihrer aktuellen Episode (82,27 Wochen bei Remittern vs. 143,93 Wochen bei Non-Remittern) und waren nur ungefähr zur Hälfte so häufig an einer chronischen Depression erkrankt (18,55% der Remitter vs. 33,33% der Non-Remitter).

Abbildung 8: Vergleich Dauer der aktuellen Episode



\*  $p < 0,05$

Abbildung 9: Anzahl Patienten mit chronischer Depression



\*  $p < 0,05$

## **Somatische Variablen**

Wie auch die Responder nahmen die Remitter bei Aufnahme seltener ( $p = 0,063$ ) und weniger ( $p = 0,155$ ) somatische Medikamente ein.

Zusammenfassend gab es keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen bezüglich soziodemografischer Variablen. Remitter hatten im Gegensatz zu Non-Remittern einen niedrigeren MADRS bei Aufnahme. Remitter hatten im Gegensatz zu Non-Remittern seltener eine positive Familienanamnese, nahmen weniger psychotrope Medikamente und hatten mehr depressive Episoden in der Vorgeschichte. Die Remitter hatten weniger psychiatrische Komorbiditäten, nahmen seltener psychiatrische Medikamente ein, litten seit kürzerer Zeit an der aktuellen Episode und seltener an chronischer Depression als Non-Remitter. Remitter nahmen im Vergleich zu Non-Remittern ebenfalls weniger und seltener somatische Medikamente.

## **3.3 Logistische Regressionsanalyse**

### **3.3.1 Aufstellung der Modelle**

#### **3.3.1.1 Logistisches Regressionsmodell für Response**

Folgende Variablen wurden in das Regressionsmodell für das Outcome Response aufgenommen: *Positive Familienanamnese für affektive Störung oder Suizid*, *Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme*, *MADRS bei Aufnahme*, *Anzahl depressiver Episoden*, sowie die somatischen Variablen *Anzahl somatischer Medikamente* und *Anzahl somatischer Erkrankungen*.

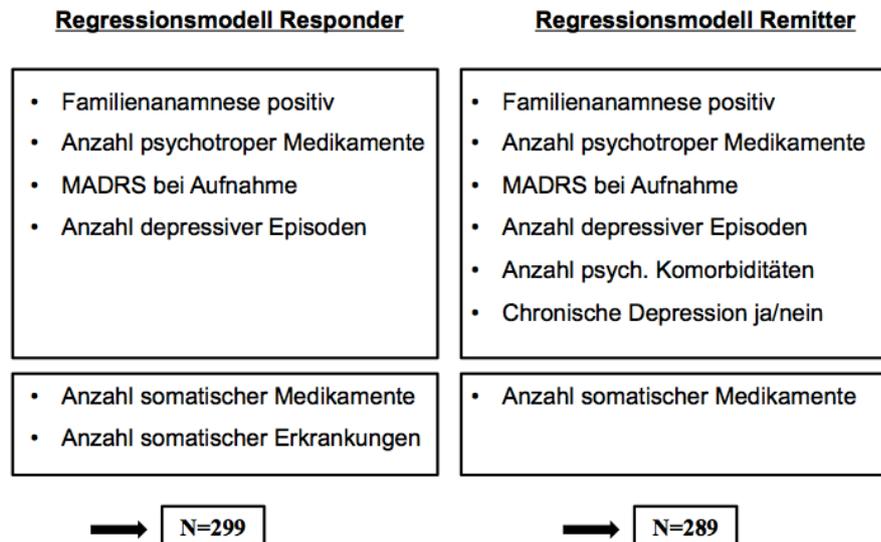
#### **3.3.1.2 Logistisches Regressionsmodell für Remission**

Für das Regressionsmodell mit dem Outcome Remission wurden zusätzlich die Variablen *Anzahl psychiatrischer Komorbiditäten* und *Chronische Depression* in das Modell aufgenommen, während die Variable *Anzahl somatischer Erkrankungen* in diesem Regressionsmodell wegfiel. Für eine Übersicht aller in die Regressionsmodelle eingeschlossenen Variablen siehe Abbildung 10.

Da keine der soziodemografischen Variablen in der bivariaten Analyse mit dem Outcome korrelierte, wurden die Modelle in nur zwei Blöcke unterteilt. Da nur Fälle mit vollständigen Angaben aller im Regressionsmodell enthaltenen Variablen in die Regression eingeschlossen

werden konnten, ergab sich für das Response-Modell ein N = 299 und für das Remission-Modell ein N = 289.

**Abbildung 10: Regressionsmodelle**



### 3.3.2 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

#### 3.3.2.1 Response

Unter den einzelnen Variablen wirkten sich die *Anzahl psychotroper Medikamente*, sowie die Punktzahl im *MADRS bei Aufnahme* auf Response aus (Vgl. Tabelle 8). Somit hatten Patienten, die weniger psychotrope Medikamente bei Aufnahme einnahmen, eine höhere Chance auf die Therapie im Sinne von Response anzusprechen. Patienten mit einer höheren Punktzahl im MADRS bei Aufnahme hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit Response zu erreichen. Die Familienanamnese, die Anzahl depressiver Episoden in der Vorgeschichte, sowie Anzahl und Therapie somatischer Erkrankungen wirkten sich nicht auf Response der Patienten aus. Die grafische Darstellung der Variablen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  in der Regressionsanalyse zeigt Abbildung 11.

Mittels der binär logistischen Regression mit dem Outcome *Response* konnten 63,2% der Werte richtig vorausgesagt und 9,8% der Varianz aufgeklärt werden. Die Sensitivität lag bei 0,71 und die Spezifität bei 0,53. Da der Omnibus Test mit  $p = 0,001$  hochsignifikant ausfiel, wird das Outcome durch das Modell überzufällig vorausgesagt. Des Weiteren ist eine Binomialverteilung als gegeben anzunehmen, da  $p = 0,706$  im Hoshmer-Lemeshow-Test nicht signifikant war.

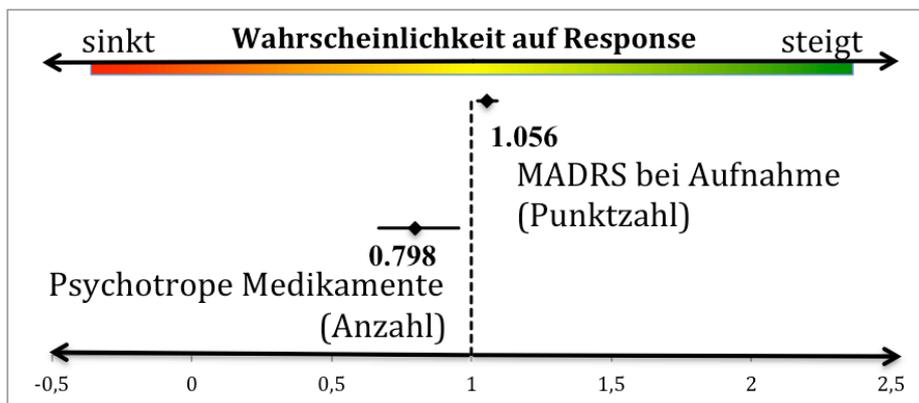
**Tabelle 8: Prädiktoren für das Outcome Response: Binär logistische Regressionsanalyse (N=299)**

Variablen	Regressions- koeffizient $\beta$	Odds ratio (95% KI)	Wald-Test (p)
Familienanamnese positiv für Affektive Störung oder Suizid (ja/nein)	-,450	0,637 (0,392 - 1,038)	,070
<b>Psychotrope Medikamente (Anzahl)</b>	-,225	0,798 (0,667 - 0,955)	<b>,014*</b>
<b>MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)</b>	,054	1,056 (1,021 - 1,091)	<b>,001*</b>
Depressive Episoden (Anzahl)	-,053	1,054 (0,989 - 1,124)	,103
Somatische Erkrankungen (Anzahl)	-,004	0,996 (0,894 - 1,110)	,942
Somatische Medikamente (Anzahl)	-,088	0,915 (0,799 - 1,049)	,205

Anpassungsgüte: R2 = ,098 (Nagelkerke), p= ,706 (Hoshmer-Lemeshow), Modell gesamt: p < ,01 (Omnibus)

\*p < ,05. Alle Variablen mit p < ,20 in der bivariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit p < ,05 in der Regressionsanalyse sind fett abgebildet.

**Abbildung 11: Grafische Darstellung der Prädiktoren für Response mittels Forest Plot**



Odds Ratios für alle signifikanten Variablen in der Regressionsanalyse mit dem Outcome Response, dargestellt als Forest Plot

Somit kann Response durch die Einnahme weniger psychotroper Medikamente und einen hohen MADRS bei Aufnahme prädiziert werden.

### 3.3.2.2. Remission

Auch in diesem Modell zeigte sich, dass die Einnahme weniger psychotroper Medikamente bei Aufnahme die Wahrscheinlichkeit auf Therapieansprechen im Sinne einer Remission erhöht. Ein hoher MADRS bei Aufnahme senkt die Wahrscheinlichkeit auf Remission. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass mehr depressive Episoden in der Vorgeschichte des Patienten eher eine Remission voraussagen. Bei Vorliegen einer chronischen Depression wird die Chance auf Remission halbiert (Odds Ratio = 0,464).

Auch hier hatten die Familienanamnese und die Anzahl somatischer Medikamente bei Aufnahme keinen signifikanten Einfluss auf Remission. Auch die Anzahl psychiatrischer Komorbiditäten scheint für die Remission bei antidepressiver Behandlung keinen prädiktiven Wert zu haben (Vgl. Tabelle 9).

Durch das Regressionsmodell mit dem Outcome *Remission* wurden 67,5% der Werte richtig vorausgesagt und 13,8% der Varianz aufgeklärt. Die Sensitivität lag bei 0,45 und die Spezifität bei 0,83. Ebenso wie im ersten Modell fiel der Hoshmer-Lemeshow-Test mit  $p = 0,286$  nicht signifikant aus und die Binomialverteilung darf als Verteilung angenommen werden. Der Omnibus-Test war hochsignifikant ( $p < 0,01$ ), sodass auch hier das Gesamtmodell das Outcome überzufällig voraussagt. Die grafische Darstellung der Variablen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  in der Regressionsanalyse zeigt Abbildung 12.

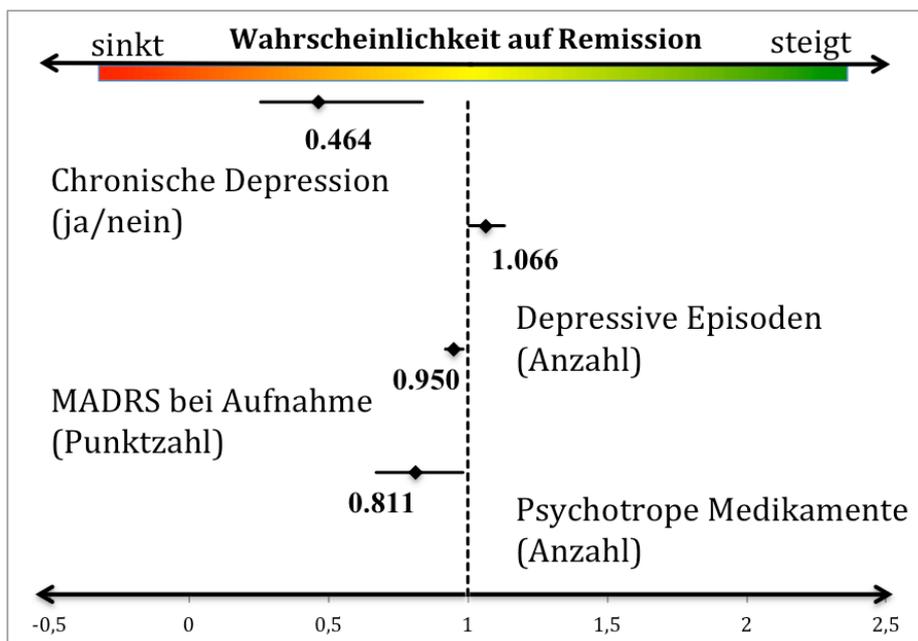
**Tabelle 9: Prädiktoren für das Outcome Remission: Binär logistische Regressionsanalyse (N=289)**

Variablen	Regressions- koeffizient $\beta$	Odds ratio (95% KI)	Wald-Test (p)
Familienanamnese positiv für Affektive Störungen oder Suizid (ja/nein)	-,418	0,658 (0,394 - 1,099)	,110
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	-,117	0,890 (0,677 - 1,169)	,401
<b>Psychotrope Medikamente (Anzahl)</b>	-,209	0,811 (0,670 - 0,982)	<b>,032*</b>
<b>MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)</b>	-,052	0,950 (0,918 - 0,983)	<b>,003*</b>
<b>Depressive Episoden (Anzahl)</b>	,064	1,066 (1,005 - 1,131)	<b>,034*</b>
<b>Chronische Depression (ja/nein)</b>	-,767	0,464 (0,257 - 0,837)	<b>,011*</b>
Somatische Medikamente (Anzahl)	-,068	0,935 (0,830 - 1,052)	,262

Anpassungsgüte: R2 = ,138 (Nagelkerke), p= ,286 (Hoshmer-Lemeshow), Modell gesamt: p < ,01 (Omnibus)

\*p < ,05. Alle Variablen mit p < ,20 in der bivariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit p < ,05 in der Regressionsanalyse sind fett abgebildet.

**Abbildung 12: Grafische Darstellung der Prädiktoren für Remission mittels Forest Plot**



Odds Ratios für alle signifikanten Variablen in der Regressionsanalyse mit dem Outcome Remission, dargestellt als Forest Plot

Remission kann mittels geringer Einnahme psychotroper Medikamente, geringer MADRS-Punktzahl bei Aufnahme, hohe Anzahl depressiver Episoden in der Vorgeschichte und geringerer Chronizität der Depression vorausgesagt werden.

### 3.3.4 Ergebnisse der Subgruppenanalysen

#### 3.3.4.1 Subgruppenanalyse von Patienten mit hoher MADRS-Punktzahl bei Aufnahme

##### 3.3.4.1.1 Subgruppenanalyse von Patienten mit hoher MADRS-Punktzahl bei Aufnahme für das Outcome Response

In das Regressionsmodell wurden N = 231 Patienten für das Outcome Response und N = 223 für das Outcome Remission mit einem MADRS-Wert von  $\geq 20$  Punkten aufgenommen. Es wurden dieselben Variablen verwendet wie für die Analyse der gesamten Studienpopulation. Dabei prädizierten eine negative Familienanamnese, die Einnahme weniger psychotroper Medikamente und ein hoher MADRS bei Aufnahme Response (Vgl.

Tabelle 10).

**Tabelle 10: Regressionsanalyse für Response mit Aufnahme-MADRS  $\geq 20$  Punkte (N=231)**

Variablen	Regressionskoeffizient $\beta$	Odds Ratio (95% KI)	Wald-Test (p)
Familienanamnese positiv für Affektive Störung oder Suizid (ja/nein)	-,603	0,547 (0,310-0,964)	<b>,037*</b>
<b>Psychotrope Medikamente (Anzahl)</b>	-,249	0,780 (0,636-0,956)	<b>,016*</b>
<b>MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)</b>	,055	1,056 (1,006-1,109)	<b>,027*</b>
Depressive Episoden (Anzahl)	,054	1,056 (0,989-1,127)	,105
Somatische Erkrankungen (Anzahl)	-,019	0,981 (0,864-1,114)	,768
Somatische Medikamente (Anzahl)	-,146	0,864 (0,735-1,0105)	,075

Anpassungsgüte: R2 = ,124 (Nagelkerke), p= ,325 (Hoshmer-Lemeshow), Modell gesamt: p < ,01 (Omnibus)

\*p < ,05. Alle Variablen mit p < ,20 in der bivariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit p < ,05 in der Regressionsanalyse sind fett abgebildet.

### 3.3.4.1.2 Subgruppenanalyse von Patienten mit hoher MADRS-Punktzahl bei Aufnahme für das Outcome Remission

Eine negative Familienanamnese, mehr depressive Episoden in der Vergangenheit, weniger psychotrope Medikamente und ein niedriger MADRS bei Aufnahme sagen Remission voraus (Vgl. Tabelle 11).

Im Rahmen der Subgruppen-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Einschluss von Patienten mit einem Aufnahme-MADRS von mindestens 20 Punkten, der MADRS bei Aufnahme keinen signifikanten Prädiktor für Remission mehr darstellt. Der Hoshmer-Lemeshow-Test für das Modell war allerdings mit  $p = 0,021$  signifikant unter dem Grenzwert von  $p < 0,05$ , womit die Binomialverteilung nicht mehr sicher angenommen werden darf.

**Tabelle 11: Regressionsanalyse für Remission mit Aufnahme-MADRS  $\geq$  20 Punkte (N=223)**

Variablen	Regressionskoeffizient $\beta$	Odds Ratio (95%KI)	Wald-Test (p)
Familienanamnese positiv für Affektive Störungen oder Suizid (ja/nein)	-,590	0,554 (0,305-1,006)	,052
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	-,189	0,828 (0,606-1,130)	,234
Psychotrope Medikamente (Anzahl)	-,199	0,819 (0,656-1,024)	,080
MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)	-,023	0,977 (0,930-1,026)	,349
<b>Depressive Episoden (Anzahl)</b>	,069	1,072 (1,008-1,140)	<b>,026*</b>
<b>Chronische Depression (ja/nein)</b>	-,871	0,419 (0,200-0,874)	<b>,021*</b>
Somatische Medikamente (Anzahl)	-,116	0,891 (0,774-1,026)	,108

Anpassungsgüte:  $R^2 = ,142$  (Nagelkerke),  $p = ,021$  (Hoshmer-Lemeshow), Modell gesamt:  $p < ,01$  (Omnibus)

\* $p < ,05$ . Alle Variablen mit  $p < ,20$  in der bivariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit  $p < ,05$  in der Regressionsanalyse sind fett abgebildet.

### 3.3.4.2 Subgruppenanalyse von Patienten mit nicht-chronischer unipolarer Depression

#### 3.3.4.2.1 Subgruppenanalyse von Patienten mit nicht-chronischer unipolarer Depression für das Outcome Response

In der bivariaten Analyse mit N = 191 Patienten für das Outcome Response zeigten dieselben Variablen eine Signifikanz wie in der Gesamtgruppe. Die gesamte bivariate Analyse befindet sich in Tabelle 18 im Anhang. Betrachtet man die Anzahl der durchlaufenen Episoden bei den Patienten mit episodischer Depression, so zeigt sich, dass die Patienten, welche sich in der ersten Episode befanden einen signifikant niedrigeren MADRS bei Aufnahme von 24,8 Punkten im Gegensatz zu den Patienten mit mehreren Episoden, welche einen durchschnittlichen Punktwert von 26,72 Punkten erreichten ( $p = 0,03$ ).

Die Regressionsanalyse für die Subgruppe ohne chronische Depression ergab für Response dieselben Prädiktoren wie die Regression in der Gesamtgruppe (Vgl. Tabelle 12). Einzig die Variable *Familienanamnese* konnte zusätzlich als Prädiktor für Response identifiziert werden.

**Tabelle 12: Regressionsanalyse für Response mit Patienten ohne chronische Depression (N=191)**

Variablen	Regressionskoeffizient $\beta$	Odds ratio (95% KI)	Wald-Test (p)
<b>Familienanamnese positiv für Affektive Störung oder Suizid (ja/nein)</b>	-1,00	0,37 (0,19 - 0,70)	<b>,001*</b>
<b>Psychotrope Medikamente (Anzahl)</b>	-,32	0,72 (0,56 - 0,93)	<b>,01*</b>
<b>MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)</b>	,06	1,07 (1,02 - 1,11)	<b>,001*</b>
Depressive Episoden (Anzahl)	,09	1,10(0,99 - 1,21)	,07
Somatische Erkrankungen (Anzahl)	-,04	0,96 (0,84 - 1,10)	,54
Somatische Medikamente (Anzahl)	-,013	0,88 (0,75 - 1,04)	,14

Anpassungsgüte:  $R^2 = ,10$  (Nagelkerke),  $p = ,71$  (Hoshmer-Lemeshow), Modell gesamt:  $p < ,01$  (Omnibus)

\* $p < ,05$ . Alle Variablen mit  $p < ,20$  in der bivariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit  $p < ,05$  in der Regressionsanalyse sind fett abgebildet.

### 3.3.4.2.2 Subgruppenanalyse von Patienten mit nicht-chronischer unipolarer Depression für das Outcome Remission

In der bivariaten Analyse mit  $N = 179$  für das Outcome Remission zeigten dieselben Variablen eine Signifikanz wie in der Gesamtgruppe. Die einzige Ausnahme bildete die Variable *Suizidversuch in der Vorgeschichte*, wobei bei Patienten ohne chronische Depression unter den Non-Remittern mehr Patienten mit Suizidversuch in der Vorgeschichte waren als unter den Remittern ( $p = 0,130$ ). Entsprechend wurde diese Variable in das Regressionsmodell für die Subgruppenanalyse aufgenommen. Die gesamte bivariate Analyse befindet sich in Tabelle 19 im Anhang.

Die Regressionsanalyse für die Subgruppe ohne chronische Depression ergab für Remission dieselben Prädiktoren wie die Regression in der Gesamtgruppe (Vgl. Tabelle 13). Einzig die Variable *Familienanamnese* konnte zusätzlich als Prädiktor für Response identifiziert werden.

**Tabelle 13: Regressionsanalyse für Remission mit Patienten ohne chronische Depression (N=179)**

Variablen	Regressions- koeffizient $\beta$	Odds ratio (95% KI)	Wald-Test (p)
<b>Familienanamnese positiv für Affektive Störung oder Suizid (ja/nein)</b>	-1,04	0,36 (0,18 - 0,71)	<b>,001*</b>
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	-,22	0,80 (0,55-1,17)	,26
<b>Psychotrope Medikamente (Anzahl)</b>	-,39	0,68 (0,52 - 0,89)	<b>,001*</b>
<b>MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)</b>	-,06	0,94 (0,90 - 0,98)	<b>,001*</b>
<b>Depressive Episoden (Anzahl)</b>	,14	1,15(1,04 - 1,26)	<b>,001*</b>
Suizidversuch in Vorgeschichte (ja/nein)	-,72	0,49 (0,22-1,09)	,08
Dauer der aktuellen Episode (Wochen)	-,01	0,99 (0,98 - 1,01)	,29
Somatische Medikamente (Anzahl)	-,14	0,87 (0,75 - 1,00)	,06

Anpassungsgüte:  $R^2 = ,14$  (Nagelkerke),  $p = ,29$  (Hoshmer-Lemeshow), Modell gesamt:  $p < ,01$  (Omnibus)

\* $p < ,05$ . Alle Variablen mit  $p < ,20$  in der bivariaten Analyse wurden in das Modell aufgenommen. Variablen mit  $p < ,05$  in der Regressionsanalyse sind fett abgebildet.

### 3.4 ROC mit und ohne *Early Improvement*

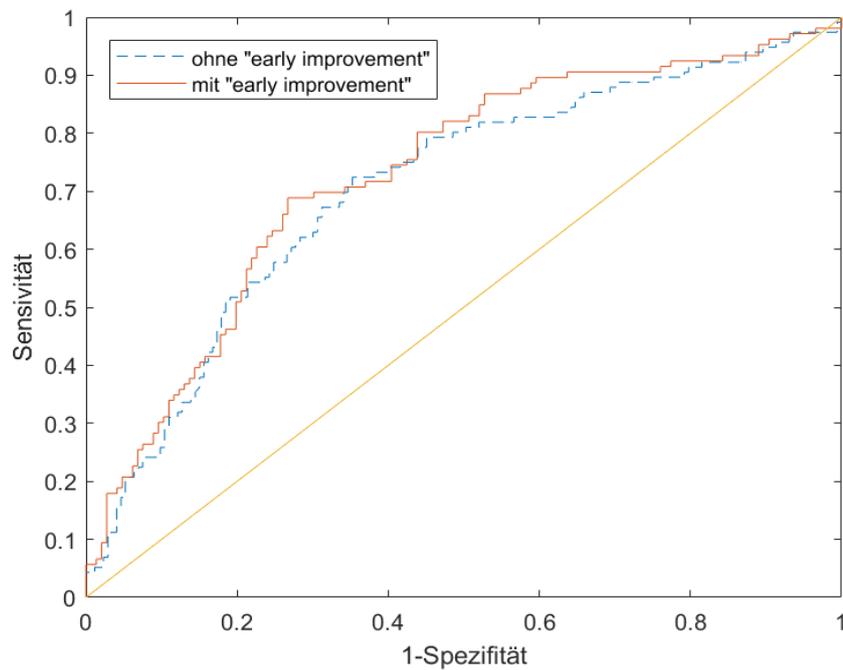
Wie unter Kapitel 2.4.5 ausführlich erklärt, bildet die ROC-Kurve das Verhältnis von richtig positiven zu falsch positiven Voraussagen des Regressionsmodells ab. Je näher also die AUC an eins ist, desto besser sind die Voraussagen des Modells.

Für die ROC-Kurve für das Response-Modell ergab sich eine AUC von 0,658 und für das Remission-Modell eine AUC von 0,705. Beide Werte liegen signifikant über 0,50, womit anzunehmen ist, dass beide Modelle das entsprechende Outcome überzufällig voraussagen. Diese Werte entsprechen nach Rice und Harris einer mittleren Effektstärke (Rice ME, Harris GT. 2005).

Bei Einschluss der Variable *Early Improvement* erhöht sich die AUC für Response von 0,658 auf 0,674 (Vgl. Abbildung 13) und die AUC für Remission von 0,705 auf 0,728 (Vgl. Abbildung 14). Damit zeigt das Modell für Remission mit *Early Improvement* mit AUC = 0,728 sogar eine große Effektstärke (Rice ME, Harris GT. 2005).

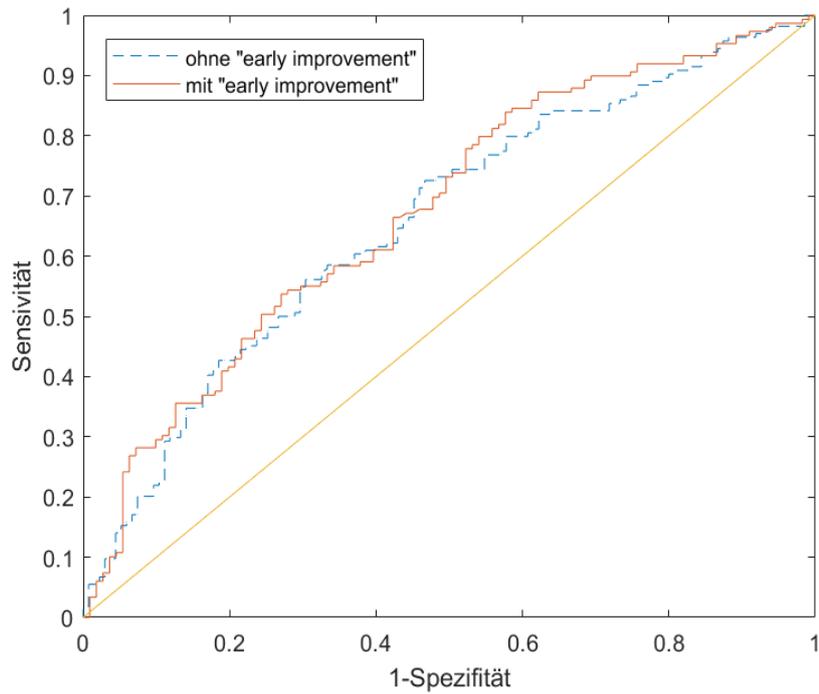
Somit verbessert die Inklusion der Variable *Early Improvement* die Sensitivität und die Spezifität der Voraussagekraft für das Therapieansprechen in beiden Modellen.

**Abbildung 13: ROC-Kurven für die Regressionsmodelle zur Prädiktion von Response mit und ohne die Variable *Early Improvement***



Die ROC-Kurve zeigt wie gut das Regressionsmodell zwischen Response und Non-Response unterscheiden kann. Dabei beträgt die Fläche unter der Kurve (AUC) bei dem Regressionsmodell ohne *Early Improvement* 0,658 mit einem  $p < 0,05$ . Das Modell sagt Response somit überzufällig häufig richtig voraus.

**Abbildung 14: ROC-Kurven für die Regressionsmodelle zur Prädiktion von Remission mit und ohne die Variable *Early Improvement***



Die ROC-Kurve zeigt wie gut das Regressionsmodell zwischen Remission und Non-Remission unterscheiden kann. Dabei beträgt die Fläche unter der Kurve (AUC) bei dem Regressionsmodell ohne *Early Improvement* 0,705 mit einem  $p < 0,05$ . Das Modell sagt Remission somit überzufällig häufig richtig voraus.

Zusammenfassend verbessert die Inklusion der Variable *Early Improvement* die Voraussagekraft der Regressionsmodelle für Response und Remission signifikant. Dabei zeigen die eingeschlossenen Prädiktoren mittlere bis hohe Effektstärken.

## 4. Diskussion

### 4.1 Prädiktoren für Response

Die Variablen, welche als Prädiktoren für Response identifiziert wurden, waren ebenfalls Prädiktoren für Remission. Dies wird entsprechend in der folgenden Diskussion mitberücksichtigt. Variablen, welche nur für Remission prädiktiv waren, werden in Kapitel 4.2 besprochen.

#### 4.1.1 Anzahl psychotroper Medikamente

Die Einnahme einer niedrigen Anzahl psychotroper Medikamente konnte in der vorliegenden Arbeit als ein Prädiktor für Response identifiziert werden. *Anzahl psychotroper Medikamente* wurde bisher nur unzureichend mittels naturalistischen Designs untersucht. Gründe hierfür könnten sein, dass viele Ergebnisse zu Prädiktoren aus pharmakologischen Interventionsstudien gezogen werden, welche entsprechend eine Studienmedikation vorgeben. Deshalb kann dabei die Variable *Anzahl psychotroper Medikamente* nicht erhoben werden. Betrachtet man die vorhandenen Studien, so erhoben z.B. Ciudad *et al.* zwar den Anteil an Patienten, die mit einer pharmakologischen Monotherapie behandelt wurden, konnten dafür jedoch keinen prädiktiven Wert für Response oder Remission nachweisen (Ciudad *et al.* 2012).

Eine andere Überlegung wäre deshalb, dass die Anzahl psychotroper Medikamente einen Indikator für den Grad der Therapieresistenz darstellt. So konnte die Analyse der Studienpopulation zeigen, dass 40% aller Patienten bei Aufnahme ein Präparat absetzen mussten, sodass davon auszugehen ist, dass die Patienten nicht auf das Präparat angesprochen haben. Die Behandlungsresistenz wurde beispielsweise innerhalb des MARS-Projekts von Hennings *et al.* als Non-Response auf mindestens zwei Antidepressiva bei adäquater Einnahme erhoben und ausgewertet und konnte als signifikanter Prädiktor für Non-Remission identifiziert werden (Hennings *et al.* 2009). Somit wurde mittels der Variable *Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme* in der vorliegenden Studie möglicherweise eher ein Maß für die Therapieresistenz der Patienten erhoben, welches entsprechend als guter Prädiktor für Response und Remission bestätigt werden konnte.

Gegen diese Hypothese spricht jedoch, dass in manchen Fällen die Kombination mehrerer Präparate einer Monotherapie überlegen sein kann. So bekamen Patienten häufig auch eine

Kombinationstherapie mit zwei Präparaten unterschiedlicher Wirkstoffklassen verschrieben (z.B. SSRI und Antipsychotikum). Eine Kombinationstherapie muss also nicht zwangsläufig bedeuten, dass Patienten davor nicht auf eine Monotherapie angesprochen haben und somit als therapieresistent einzustufen sind.

#### **4.1.2 MADRS bei Aufnahme**

Der in der vorliegenden Studie gefundene Zusammenhang zwischen der MADRS Punktzahl bei Aufnahme und dem Therapieansprechen wirkt zunächst paradox: Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher MADRS Response prädiziert, während ein niedriger MADRS Remission voraussagt. Tunvirachaisakul *et al.* merken in ihrem Review von 2018 an, dass sich ein hoher MADRS bei Aufnahme aufgrund eines höheren Verbesserungspotentials positiv auf Response auswirken könnte, während Remission durch eine niedrige Punktzahl bei Aufnahme begünstigt wird (Tunvirachaisakul *et al.* 2018). Ersteren Zusammenhang führen Riedel *et al.* auf die Regression zur Mitte zurück, welche besagt, dass sich Extremwerte in Zufallsexperimenten über die Zeit dem Durchschnitt annähern und somit ein hoher MADRS bei Aufnahme ein Absinken der Punktzahl über den Behandlungszeitraum begünstigt (Riedel *et al.* 2011). Aufgrund des retrospektiven Studientyps kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um ein Ansprechen auf die Therapie handelt oder ob das Outcome der Wahrscheinlichkeitsverteilung (Regression zur Mitte) geschuldet ist (Riedel *et al.* 2011). Allerdings spricht gegen die Regression zur Mitte, dass es sich bei der Messung nicht um ein Zufallsexperiment handelt. Aufgrund der hohen Validität des MADRS (Vgl. Kapitel 4.6.1.4) ist davon auszugehen, dass der MADRS den Grad der Depressivität eines Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt zuverlässig wiedergibt.

Dieser Zusammenhang wurde in einer Subgruppenanalyse mit Patienten die bei Aufnahme einen hohen MADRS-Wert ( $\geq 20$  Punkte) erreichten überprüft. Hier mussten Patienten sowohl für das Erreichen von Response als auch von Remission mindestens zehn Punkte im MADRS verlieren. In dieser Subgruppe konnte ein niedriger MADRS bei Aufnahme nicht mehr als signifikanter Prädiktor für Remission identifiziert werden konnte. Ein hoher MADRS blieb jedoch weiterhin ein signifikanter Prädiktor für Response. Damit wurde die Annahme eines mathematischen Zusammenhangs unterstützt. In Anbetracht der durchgeführten Subgruppen-Analyse ist anzunehmen, dass sich der MADRS bei Aufnahme auf Response aber eher nicht auf Remission auswirkt. Es ist jedoch anzumerken, dass durch die weitere Einschränkung des Patientenkollektivs auf diejenigen mit hohem Aufnahme-

MADRS nur noch 231 Patienten in die Regressionsanalyse für Response und nur noch 223 Patienten in die Regressionsanalyse für Remission eingeschlossen werden konnten, wodurch die Aussagekraft wieder limitiert wird. Limitiert wird das Ergebnis der Subgruppenanalyse bezüglich Remission außerdem dadurch, dass der Hoshmer-Lemeshow-Test für das Modell signifikant ausfiel ( $p < 0,05$ ), sodass eine Binomialverteilung als Voraussetzung für die Anwendung dieser Regression nicht mehr sicher gegeben war.

## **4.2 Prädiktoren für Remission**

### **4.2.1 Anzahl depressiver Episoden**

In der vorliegenden Studie war eine hohe *Anzahl depressiver Episoden* ein Prädiktor für Remission. *Anzahl depressiver Episoden* konnte in anderen Studien nicht als Prädiktor identifiziert werden (Ciudad *et al.* 2012, Hennings *et al.* 2009, Balestri *et al.* 2016). Bei Köhler *et al.* konnte beim Vergleich von episodisch und chronisch verlaufenden Depressionen mit dem Ziel der besseren Differenzierung dieser beiden Gruppen, jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit episodischem Verlauf häufiger Response und Remission erreichten (Köhler *et al.* 2015).

Um den gezeigten Zusammenhang besser zu verstehen, lohnt es sich Patienten mit episodischem und mit chronischem Verlauf zu betrachten. Denkbar wäre, dass die Patienten, welche in der vorliegenden Studie eher den episodischen Verlauf zeigten, weniger schwer erkrankt waren als diejenigen mit chronischer Depression, welche mehrheitlich in die Gruppe derjenigen mit nur einer Episode im Verlauf fielen. So hatten Patienten, die sich in der ersten Episode befanden, einen signifikant niedrigeren MADRS mit durchschnittlich zwei Punkten weniger als Patienten mit mehreren Episoden in der Vorgeschichte. Allerdings wurde in der Regression für den MADRS bei Aufnahme kontrolliert und trotzdem der beschriebene Zusammenhang gefunden. Auch bei Köhler *et al.* zeigte sich trotz ähnlicher Punktzahl im Aufnahme-HAMD ( $p = 0,06$ ) ein besseres Outcome für die Patienten ohne chronische Depression (Köhler *et al.* 2015). Für diese Unterscheidung spricht auch, dass die Patienten, welche sich in der ersten Episode befanden, häufiger innerhalb der aktuellen Episode hospitalisiert worden waren als Patienten, welche sich nicht in der ersten Episode befanden, was wiederum ein Hinweis auf Therapieresistenz ist. Riedel *et al.* konnten eine höhere Anzahl bisheriger Hospitalisierungen entsprechend als negativen Prädiktor für Response und Remission identifizieren (Riedel *et al.* 2011).

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass ein episodischer Verlauf eher ein besseres Therapieansprechen voraussagt. Möglicherweise gibt es grundlegende Unterschiede zwischen Depressionen mit episodischem Verlauf und chronischer Depression.

#### 4.2.2 Chronische Depression

Die Zahl von Patienten mit chronischer Depression lag mit 27,9% deutlich höher als in Patientenkollektiven der im Folgenden zitierten Studien, konnte aber dennoch als Prädiktor für Remission identifiziert werden. Riedel *et al.* gaben in ihrer Studie nur einen Anteil von 7.89% Patienten mit chronischer Depression an, konnten chronische Depression aber auch als Prädiktor für schlechteres Therapieansprechen identifizieren (Riedel *et al.* 2011). Vermutlich wurden aufgrund des universitätsklinischen Settings und der hohen Spezialisierung der Klinik vor allem Patienten mit überdurchschnittlich langen Verläufen in die vorliegende Studie eingeschlossen. Mehrere Einzelstudien konnten die Variable *Chronische Depression* ebenfalls als Prädiktor sowohl unter naturalistischen als auch unter stark kontrollierten Bedingungen identifizieren (Joel *et al.* 2014, Rush *et al.* 2012, Dombrovski *et al.* 2005). Kein Zusammenhang zwischen chronischer Depression und Therapieansprechen zeigte sich vor allem in älteren Studien unter Verwendung der DMS-3 Kriterien und unter pharmakologischer oder psychotherapeutischer Monotherapie (Sotsky *et al.* 1991 und Hirschfeld *et al.* 1998). Möglicherweise könnte stattdessen die Anzahl an gescheiterten Therapieversuchen als Prädiktor für das Therapieansprechen genutzt werden (De Carlo *et al.* 2016). Die vorgestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass es in der Depressionstherapie wichtig ist, Chronifizierung zu verhindern, um eine spätere Therapieresistenz zu verhindern.

Die Dauer der Episode ist zwar ein ähnlicher Prädiktor wie chronische Depression, allerdings konnte in der vorliegenden Studie die Dauer der Episode im Gegensatz zum Vorliegen einer chronischen Depression nicht als Prädiktor für Response oder Remission identifiziert werden. Der Prädiktor *Dauer der Episode* wurden in Metaanalysen untersucht, wobei die Ergebnisse nicht eindeutig waren (De Carlo *et al.* 2016, Tunvirachaisakul *et al.* 2018). In der Subgruppenanalyse zeigte sich auch bei Betrachtung der Patienten ohne chronische Depression *Dauer der Episode* nicht als Prädiktor für Remission.

Da aus epidemiologischen Studien bekannt ist, dass die mittlere Episodendauer zwischen 13 und 30 Wochen beträgt (Otte *et al.* 2016), lag die Episodendauer mit durchschnittlich 121 Wochen bzw. zweieinhalb Jahren in der vorliegenden Studienpopulation immens hoch. Außerdem ist anzumerken, dass die Streuung innerhalb der Studienpopulation ebenfalls sehr

hoch war. Dabei betrug die kürzeste Episodendauer bei Aufnahme zwei Wochen und die längste fast 33 Jahre. Durch die hohe Streuung steigt somit die Wahrscheinlichkeit bei der Auswirkung der Dauer der Episode auf das Outcome einen Fehler 2. Art zu begehen (ein tatsächlicher Zusammenhang wird übersehen). Somit ist es möglich, dass aufgrund der großen Streuung in der vorliegenden Arbeit die Dauer der Episode nicht als Prädiktor identifiziert werden konnte.

#### **4.2.2.2 Therapieresistenz**

Es ist anzunehmen, dass Patienten mit chronischer Depression auch mehr Therapieerfahrung und -resistenz besitzen als Patienten, welche erstmalig eine Episode durchlaufen. Die Therapieresistenz wurde in der vorliegenden Studie nach der Stadieneinteilung nach Thase und Rush klassifiziert, welche auf den bisher fehlgeschlagenen Therapieversuchen basiert (siehe Anhang Abbildung 15) (Fava *et al.* 2003). Betrachtet man allerdings die Verteilung der Patienten innerhalb der Resistenzstadien, so fällt auf, dass nur 6,4% der Patienten in Stadium 4 (MAO-Hemmer) fielen, während 14,6 % in Stadium 5 (EKT) waren. Gleichzeitig hatten aber 29,5% der Patienten aus Resistenzstadium 3 eine EKT erhalten, wobei bei keinem dieser Patienten vorher ein Therapieversuch mit MAO-Inhibitoren durchgeführt wurde. Davon waren wiederum zehn Patienten Non-Responder. Auch insgesamt war die Medikation mit MAO-Inhibitoren mit 3,13% bei Aufnahme in der Studienpopulation unterrepräsentiert (Vgl. Anhang Tabelle 15). Dies liegt wahrscheinlich in dem ungünstigen Nebenwirkungsprofil der MAO-Inhibitoren begründet, weshalb diese heutzutage nur noch selten verordnet werden. Entsprechend bilden die Ergebnisse zur Behandlungsresistenz nur eine grobe Schätzung in der vorliegenden Studienpopulation ab und sind mit Vorsicht zu interpretieren, weshalb sie nicht in die weiteren statistischen Analysen eingebunden wurden.

#### **4.4 Early Improvement**

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Early Improvement einen zusätzlichen prädiktiven Wert für Response und Remission hat. Frühere Arbeiten haben ebenfalls gezeigt, dass Early Improvement ein Prädiktor für Response und Remission ist (Vgl. Ciudad *et al.* 2012, Hennings *et al.* 2009, Riedel *et al.* 2011). Dieser Zusammenhang konnte bislang ambulant wie stationär und unter allen medikamentösen oder kombinierten Therapieverfahren gezeigt werden, wobei die Definition von *Early Improvement* bzw. *Early Response/Remission* dabei nicht einheitlich war. Ciudad *et al.* verwendeten dafür ein Zeitkriterium von sechs Wochen, während Hennings *et al.* und Vermeiden *et al.* eine

Reduktion von 25% statt 20% vom HAMD als *Early Improvement* werten (Ciudad *et al.* 2012; Hennings *et al.* 2009; Vermeiden *et al.* 2015). Jakubovski *et al.* benutzten den QIDS, während Joel *et al.* die prozentuale Veränderung im MADRS nach zwei Wochen als Prädiktor heranzogen, ohne einen Cut-Off Wert zu definieren (Jakubovski *et al.* 2014; Joel *et al.* 2014). Nur Nierenberg *et al.*, Szegedi *et al.* und Riedel *et al.* verwendeten, allerdings mittels HAMD, dieselbe Definition wie die vorliegende Studie und somit eine Reduktion um 20% vom Ausgangswert nach zweiwöchiger Therapie (Nierenberg *et al.* 1995; Szegedi *et al.* 2003; Riedel *et al.* 2011).

Es ist aber zu beachten, dass die eingangs erläuterte Metaanalyse von Olgiati *et al.* den Prädiktor nicht für Patienten mit therapieresistenter Depression bestätigen konnte (Olgiati *et al.* 2018).

Zusammenfassend ist es lohnend, *Early Improvement* als Prädiktor näher zu betrachten. So geben einige aktuelle Leitlinienempfehlungen vor, eine medikamentöse Therapie bei der Behandlung depressiver Patienten erst nach einem Zeitraum von drei bis vier Wochen abzusetzen, sollte diese nicht wirksam sein (NICE, 2009). Sollte sich also herausstellen, dass *Early Improvement* tatsächlich ein valider Prädiktor für das Therapieansprechen ist, so könnte es in Einzelfällen von Vorteil sein, die therapeutische Strategie bereits vor Ablauf dieses Zeitraums zu verändern. Möglicherweise könnte so das Risiko einer Chronifizierung der Depression gesenkt werden, welche ja deutlichen Einfluss auf das weitere Therapieansprechen hat.

Unter diesen Voraussetzungen sind weitere Untersuchungen dringend notwendig, um den Prädiktor *Early Improvement* und dessen Implikationen für die Therapiegestaltung genauer charakterisieren zu können.

#### **4.6 Limitationen**

Nachdem die Ergebnisse nun interpretiert und mit der vorhandenen Literatur verglichen wurden, soll nun auf die Limitationen dieser Studie und auf sich daraus ergebende Einschränkung in der Aussagekraft der diskutierten Ergebnisse eingegangen werden.

## **4.6.1 Methodische Limitationen**

### **4.6.1.1 Studiendesign**

Um den großen Vorteil einer naturalistisch behandelten Studienpopulation zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag erzielen zu können, mussten einige Limitationen in Kauf genommen werden. So wurde die Studie nicht unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt und es gab keine Vergleichsgruppe.

Im Vergleich zu anderen Studien mit naturalistischem Design, wurden die Ausschlusskriterien minimal gehalten, um eine möglichst unverfälschte Studienpopulation zu erhalten. So wurden anders als bei Riedel *et al.* auch Patienten über 65 Jahre einbezogen (Riedel *et al.* 2011). Die Ergebnisse von Ciudad *et al.* zum Einfluss von *Early Improvement* konnten auch unter Einschluss von Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten bestätigt werden (Ciudad *et al.* 2011). Dies ist damit derzeit die einzige Studie mit naturalistischem Design, welche unter Einschluss aller psychiatrischen Komorbiditäten (inklusive Persönlichkeitsstörungen, bipolarer Störung, wahnhafter Depression und Abhängigkeitserkrankungen) durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind zwar unter Umständen weniger spezifisch für die Therapie der reinen Depression und mehr für stationäre psychiatrische Versorgung depressiver Patienten mit häufigen Komorbiditäten, gleichzeitig leiden laut US National Comorbidity Survey 45% aller psychiatrisch erkrankten Patienten an mindestens einer weiteren psychiatrischen Erkrankung (Kessler *et al.* 2005), weshalb es für die klinische Versorgung sinnvoll sein kann, auch Patienten mit Komorbiditäten und bereits vorhandener psychiatrischer Medikation zu betrachten (Maj, 2005). Um der aufgrund des naturalistischen Designs entstandenen Heterogenität der Patientengruppe gerecht zu werden, wurden jedoch mehrere Subgruppenanalysen durchgeführt, welche die Hauptergebnisse bestätigen konnten.

### **4.6.1.2 Retrospektive Datenerhebung**

Ein weiteres Problem bestand darin, dass die Daten retrospektiv, also bis zu drei Jahre nach Entlassung der Patienten, erhoben wurden. Es war also einerseits nicht sicher abzuschätzen, welche Variablen möglichst vollständig vorhanden sein würden und andererseits konnten fehlende Daten nicht mehr akquiriert werden. Auch basierten einige Daten auf den Angaben der Patienten im Anamnesegespräch, wodurch sicherlich ein sogenannter *recall bias* in die Daten eingegangen ist. Dies bedeutet, dass sich die Patienten an bestimmte Angaben nicht

mehr genau erinnern konnten und möglicherweise unbeabsichtigt falsche Angaben gemacht haben. So war beispielsweise dokumentiert, dass sich Patienten nicht an früher eingenommene Präparatenamen erinnerten oder nicht genau abschätzen konnten wie oft sie bereits stationär behandelt worden waren.

An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, dass die Daten nicht direkt elektronisch erfasst wurden und zur Auswertung zum Teil von Hand in digitale Form übertragen werden mussten. Es ist also nicht auszuschließen, dass Fehler bei der Übertragung entstanden sind, obwohl der Datensatz auf Ausreißer und Tippfehler überprüft und zusätzlich eine Residualanalyse durchgeführt wurde. Da aber davon auszugehen ist, dass etwaige fehlerhafte Eingaben ohnehin zufällig verteilt waren, sollte der Einfluss auf das Gesamtergebnis aufgrund der Normalverteilung vernachlässigbar sein.

#### **4.6.1.3 ROC und Early Improvement**

Im Rahmen der Erstellung und des Vergleichs der ROC-Kurven mit und ohne Early Improvement konnte im Einvernehmen mit der Studie von Riedel *et al.* gezeigt werden, dass Early Improvement einen entscheidenden Faktor für das Therapieansprechen der Patienten darstellt (Riedel *et al.* 2011). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit sowohl für Response als auch für Remission bestätigt werden. Allerdings muss diese Aussage etwas eingeschränkt werden, wenn man den Verlauf der übereinander projizierten Kurven betrachtet. So schneidet die ROC-Kurve mit Early Improvement die ROC-Kurve ohne Early Improvement an mehreren Stellen, sodass Bereiche entstehen, in denen das Modell mit Early Improvement nicht mehr überlegen ist. Dies zeigt sich besonders im mittleren Bereich, also bei moderaten Cut-Off Entscheidungswerten (Vgl. Abbildung 13 auf S. 55). Im Bereich von hohen Cut-Off Werten ist das Modell mit Early Improvement deutlich überlegen. Im Bereich von niedrigen Cut-Off Werten scheinen die Modelle ungefähr gleich gute Voraussagen zu treffen. Dies würde bedeuten, dass Early Improvement eher als zusätzlicher Prädiktor angewandt werden sollte, wenn die Wahrscheinlichkeit auf ein Therapieansprechen aufgrund anderer Prädiktoren bereits als besonders hoch bzw. besonders niedrig eingeschätzt werden kann. Hierfür spricht auch, dass der AUC-Wert von 0,66 für Response bzw. 0,7 für Remission nicht besonders hoch liegt. Der Wert entspricht in etwa den Ergebnissen von Riedel *et al.*, welche bei 0,68 und 0,63 lagen und von den Autoren ebenfalls als mittelmäßig interpretiert wurden (Riedel *et al.* 2011). Auch dies zeigt, dass Early Improvement nur zurückhaltend als Prädiktor genutzt werden kann.

Da Early Improvement ebenfalls über den MADRS gemessen wird, ist es möglicherweise auch dem bereits oben thematisierten Problem der Regression zur Mitte unterworfen und muss somit mit derselben mathematischen Einschränkung interpretiert werden wie der Prädiktor *MADRS bei Aufnahme*.

#### **4.6.1.4 Messinstrumente**

Wie einleitend beschrieben gibt es mit dem MADRS und dem HAMD zwei nebeneinanderstehende Skalen zur Verlaufsbeurteilung einer Depression. Neuere Studien zeigen jedoch, dass der MADRS eine höhere Sensitivität und bessere interne Validität aufweist als der HAMD und kommen sogar zu dem Schluss, dass der MADRS zu bevorzugen sei (Iannuzzo *et al.* 2006, Bagby *et al.* 2004).

Auch wenn die in dieser Arbeit verwendete Definition von Response und Remission für den MADRS anerkannt ist und am häufigsten verwendet wird, hinterfragen manche Autoren die Cut-Off Werte (Keller *et al.* 2003, Riedel *et al.* 2010). Sie geben vor allem zu bedenken, dass die Skala nicht zur Diagnosestellung, sondern zur Verlaufsbeurteilung entwickelt wurde und somit derselbe Wert bei zwei Patienten nicht unbedingt dieselbe Erkrankungsschwere angibt. Aufgrund mangelnder Alternativen und besserer Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden in der vorliegenden Arbeit die von Hawley *et al.* vorgeschlagenen Cut-Off-Werte trotzdem übernommen. Auch andere Autoren haben den MADRS als Instrument für die Evaluation von Prädiktoren für das Therapieansprechen bereits erfolgreich verwendet (Balestri *et al.* 2015, Joel *et al.* 2014).

In Anbetracht dieser Überlegungen wäre es möglicherweise sinnvoll, die Quantifizierung des Therapieansprechens mittels mehrerer Messinstrumente durchzuführen und sich nicht auf den MADRS zu beschränken. So existiert in der Psychiatrie das gut etablierte Becks Depression Inventory (BDI) als Instrument zur Selbstauskunft. Beispielsweise könnte es sinnvoll sein den SCL-90 (Symptom Checklist 90) zusätzlich einzusetzen, um subjektiven und objektiven Therapieerfolg differenzieren zu können (Hennings *et al.* 2009). Als weitere alternative Messinstrumente wären hier der DASS (Depression, Anxiety and Stress Scales) oder der QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) zu nennen (Saveanu *et al.* 2015; Jakubovski *et al.* 2014). Beide stellen ebenfalls Instrumente zur Selbstauskunft dar. Allerdings haben entsprechende Selbstauskünfte natürlich wiederum eigene Limitationen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

## **4.6.2 Inhaltliche Limitationen**

### **4.6.2.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation war aufgrund der Spezialisierung der Station häufiger von chronischer Depression betroffen und therapieerfahrener, als dies in Vergleichsstudien der Fall ist. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse wird dadurch eingeschränkt. Zusätzlich gelten die Ergebnisse nur für stationär therapierte Patienten und sind nicht automatisch auf den ambulanten Bereich übertragbar (Riedel *et al.* 2011; Hennings *et al.* 2009). Dabei leiden Patienten im ambulanten Bereich eher an leichter und mittelschwerer Depression und haben im Durchschnitt weniger Therapieerfahrung als stationär behandelte Patienten. Allerdings sind die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse entsprechend spezifischer und somit relevanter für Patientenpopulationen mit schwer behandelbarer Depression. Diese Patienten leiden besonders unter einer dauerhaften Einschränkung ihrer Lebensqualität und sind von einer verringerten Lebenserwartung bedroht (Chesney *et al.* 2014, Üstün *et al.* 2000), weshalb sie besonders dringend neue Therapiestrategien benötigen.

### **4.6.2.2 Bipolare Störung**

Die Inklusion der Patienten mit bipolarer Störung könnte sich in der vorliegenden Studie auf die Variablen *Alter bei Erstmanifestation* und *Anzahl depressiver Episoden* ausgewirkt haben, da wie eingangs erwähnt diese Patienten durchschnittlich in jüngerem Alter erkranken und häufiger Episoden durchlaufen als Patienten mit unipolarer Depression. Es lässt sich nicht ausschließen, dass das Gesamtergebnis nicht durch den Einschluss bipolarer Patienten verzerrt wurde, auch wenn die Subgruppenanalyse mit unipolarer nicht-chronischer Depression dieselben Prädiktoren für Response und Remission identifizieren konnte wie die Gesamtanalyse.

## 4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Da die Depression eine häufige und oft schwer verlaufende Erkrankung ist, welche in einigen Fällen nur unzureichend behandelt werden kann, wurde in der vorliegenden Studie eine Gruppe stationär behandelter Patienten auf klinische Prädiktoren für das Therapieansprechen im Sinne von Response und Remission untersucht.

Die Einnahme weniger psychotroper Medikamente und ein höherer MADRS Gesamtwert bei Aufnahme waren Prädiktoren für Response. Die Remissionsrate war niedriger für Patienten mit chronischer Depression, weniger Episoden in der Vorgeschichte und einer höheren Anzahl psychotroper Medikamente bei Aufnahme. Daraus ließ sich ableiten, dass Chronizität und Therapieresistenz zum Aufnahmezeitpunkt als besondere Warnzeichen für fehlendes Therapieansprechen im Verlauf dienen könnten. Diese Ergebnisse gelten insbesondere für Patienten in einem stationären Setting mit schwer behandelbarer Depression.

Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass *Early Improvement* möglicherweise zur Voraussage des Therapieansprechens bei bereits zum Aufnahmezeitpunkt als kritisch eingestuften Patienten als Entscheidungskriterium für einen früheren Wechsel der Therapiestrategie herangezogen werden könnte. Dies bedarf aufgrund methodischer Schwierigkeiten aber noch weiterer Forschung.

Durch die Berücksichtigung dieser Prädiktoren in der klinischen Praxis könnten spezifischere Therapien für bestimmte Untergruppen depressiver Patienten entwickelt und dadurch möglicherweise das Outcome verbessert werden. Weitere Studien sind notwendig, um die zugrundeliegenden (Patho-) Mechanismen der unterschiedlichen Verlaufsformen bei depressiven Störungen aufzudecken und neue Therapiestrategien zu entwickeln.

## 5. Literaturverzeichnis

- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365:1961-70.
- Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 2019;9:188.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1978;(271):5-27.
- AWMF. S3-Leitlinie: Unipolare Depression. 2. Auflage, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2015. (cited 2017 November 26), Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-0051\\_Unipolare\\_Depression\\_2016-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_Unipolare_Depression_2016-11.pdf)
- Bagby RM, Ryder AG, Cristi C. Psychosocial and clinical predictors of response to pharmacotherapy for depression. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:250-7.
- Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004;161:2163-77.
- Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *J Affect Disord* 2016;189:224-32.
- Benkert O, Hippus H. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*, 10th Edition. Heidelberg: Springer; 2014
- Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106:906-14.
- Bowden CL, Perlis RH, Thase ME, Ketter TA, Ostacher MM, Calabrese JR, Reilly-Harrington NA, Gonzalez JM, Singh V, Nierenberg AA, Sachs GS. Aims and results of the NIMH systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *CNS Neurosci Ther* 2012;18:243-9.
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011;9:90.
- de Bruin, A, Picavet HSJ, Nossikov A. *Health Interview Surveys: Towards International Harmonization of Methods and Instruments*. WHO Regional Publications, European Series, 1996; 58:87
- Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:766-75; quiz 75.
- Bühner, M, Ziegler M. *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*, 1st Edition. München: Pearson Studium; 2009
- Burns RA, Lock T, Edwards DR, Katona CL, Harrison DA, Robertson MM, Nairac B, Abou-Saleh MT. Predictors of response to amine-specific antidepressants. *J Affect Disord* 1995;35:97-106.
- Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.

Ciudad A, Alvarez E, Roca M, Baca E, Caballero L, Garcia de Polavieja P, Casillas M, Valladares A, Gilaberte I. Early response and remission as predictors of a good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:185-91.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 2005;25:307-39.

De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res* 2016;240:421-30.

Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Begley AE, Sackeim HA. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1043-9.

Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, Biggs MM, Zisook S, Leuchter A, Howland R, Warden D, Trivedi MH. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.

Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;42:568-76.

Field A. *Discovering statistics using SPSS*, 2nd Edition. London: SAGE Publications; 2005

Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009;60:1439-45.

Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med* 2013;4:627-35.

Hamilton, M. A Rating Scale For Depression. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.*,1960,23,56.

Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord* 2002;72:177-84.

Hennings JM, Owashi T, Binder EB, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, Dose T, Wollweber B, Spieler D, Messer T, Lutz R, Kunzel H, Bierner T, Pollmacher T, Pfister H, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Ising M, Holsboer F, Lucae S. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res* 2009;43:215-29.

Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL, Fawcett J, Friedman RA, Harrison WM, Koran LM, Miller IW, Thase ME, Howland RH, Connolly MA, Miceli RJ. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:669-75.

Hollander AC, Bruce D, Ekberg J, Burstrom B, Ekblad S. Hospitalisation for depressive disorder following unemployment--differentials by gender and immigrant status: a population-based cohort study in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:875-81.

Hovens JG, Giltay EJ, Spinhoven P, van Hemert AM, Penninx BW. Impact of childhood life events and childhood trauma on the onset and recurrence of depressive and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2015;76:931-8.

Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, Coleman JRI, Hagenaars SP, Ward J, Wigmore EM, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Xu EY, Whalley HC, Marioni RE, Porteous DJ, Davies G, Deary IJ, Hemani G, Berger K, Teismann H, Rawal R, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Tian C, Hinds DA, Trzaskowski M, Byrne EM, Ripke S, Smith DJ, Sullivan PF, Wray NR, Breen G, Lewis CM, McIntosh AM. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci* 2019;22:343-52.

Huijbrechts IP, Haffmans PM, Jonker K, van Dijke A, Hoencamp E. A comparison of the 'Hamilton Rating Scale for Depression' and the 'Montgomery-Asberg Depression rating Scale'. *Acta Neuropsychiatr* 1999;11:34-7.

Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, Kafantaris V, Sublette ME. Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res* 2006;145:21-37.

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, Tenth Revision, World Health Organisation 2016.

Jakubovski E, Bloch MH. Prognostic subgroups for citalopram response in the STAR\*D trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:738-47.

Joel I, Begley AE, Mulsant BH, Lenze EJ, Mazumdar S, Dew MA, Blumberger D, Butters M, Reynolds CF, 3rd. Dynamic prediction of treatment response in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:167-76.

Joffe RT, Young LT, MacQueen GM. A two-illness model of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999;1:25-30.

Johnson J, Horwath E, Weissman MM. The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1075-81.

Katzman MA, Anand L, Furtado M, Chokka P. Food for thought: understanding the value, variety and usage of management algorithms for major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2014;220 Suppl 1:S3-14.

Katz MH. *Multivariable Analysis - A practical guide for clinicians*, 2nd Edition. New York: Cambridge University Press; 2006

Keller MB, Lavori PW, Endicott J, Coryell W, Klerman GL. "Double depression": two-year follow-up. *Am J Psychiatry* 1983;140:689-94.

Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *Jama* 2003;289:3152-60.

Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, Üstün TB, Wang PS. The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009;18:23-33

Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013;34:119-38.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.

Kleine-Budde K, Muller R, Kawohl W, Bramesfeld A, Moock J, Rossler W. The cost of depression - a cost analysis from a large database. *J Affect Disord* 2013;147:137-43.

Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, Zihl J, Pfister H, Unschuld PG, Holsboer F, Lucae S. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry* 2007;62:321-6.

Köhler S, Wiethoff K, Ricken R, Stamm T, Baghai TC, Fisher R, Seemuller F, Brieger P, Cordes J, Malevani J, Laux G, Hauth I, Moller HJ, Zeiler J, Heinz A, Bauer M, Adli M. Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders. *J Affect Disord* 2015;173:126-33.

Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:28-34.

Maj M. "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry*. England 2005;182-4.

McClintock SM, Husain MM, Bernstein IH, Wisniewski SR, Trivedi MH, Morris D, Alpert J, Warden D, Luther JF, Kornstein SG, Biggs MM, Fava M, Rush AJ. Assessing anxious features in depressed outpatients. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:e69-82.

Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-98.

Mulvahill JS, Nicol GE, Dixon D, Lenze EJ, Karp JF, Reynolds CF. 3rd, Blumberger DM, Mulsant BH. Effect of Metabolic Syndrome on Late-Life Depression: Associations with Disease Severity and Treatment Resistance. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2651-8.

National Institute for Health and Care Excellence, 2009. Depression in adults: recognition and management (CG90).

Nelson J, Klumpp A, Doebler P, Ehring T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:96-104.

Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1500-3.

NIMH. Definitions of the ROC domains and constructs. (Internet) 2009 (cited 2018 April 13) Available from: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>

Olgiati P, Serretti A, Souery D, Dold M, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J. Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2018;227:777-86.

Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16065.

Papakostas GI, McGrath P, Stewart J, Charles D, Chen Y, Mischoulon D, Dording C, Fava M. Psychic and somatic anxiety symptoms as predictors of response to fluoxetine in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008;161:116-20.

Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu DV, Burns AM, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. Obesity among outpatients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:59-63.

Perlis RH, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Yeung A, Rosenbaum JF, Fava M. Clinical and sociodemographic predictors of response to augmentation, or dose increase among depressed outpatients resistant to fluoxetine 20 mg/day. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:432-8.

Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 8:22-9.

Rice ME, Harris GT. Comparing effect sizes in follow-up studies: ROC Area, Cohen's d, and r. *Law Hum Behav* 2005;29:615-20.

Riedel M, Moller HJ, Obermeier M, Adli M, Bauer M, Kronmuller K, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Schennach-Wolff R, Henkel V, Seemuller F. Clinical predictors of response and remission in inpatients with depressive syndromes. *J Affect Disord* 2011;133:137-49.

Riedel M, Moller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, Kronmuller K, Nickel T, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Seemuller F. Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice. *J Psychiatr Res* 2010;44:1063-8.

Rush AJ, Wisniewski SR, Zisook S, Fava M, Sung SC, Haley CL, Chan HN, Gilmer WS, Warden D, Nierenberg AA, Balasubramani GK, Gaynes BN, Trivedi MH, Hollon SD. Is prior course of illness relevant to acute or longer-term outcomes in depressed out-patients? A STAR\*D report. *Psychol Med* 2012;42:1131-49.

Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Uzun S, Cusa BV, Kozumplik O, Kudlek-Mikulic S, Mustapic M, Barisic I, Muck-Seler D, Pivac N. The lack of association between components of metabolic syndrome and treatment resistance in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;230:15-21.

Saveanu R, Etkin A, Duchemin AM, Goldstein-Piekarski A, Gyurak A, Debattista C, Schatzberg AF, Sood S, Day CV, Palmer DM, Rekshan WR, Gordon E, Rush AJ, Williams LM. The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2015;61:1-12.

Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1345:25-35.

Singh T, Williams K. Atypical Depression. *Psychiatry (Edgemont)* 2006;3:33-9.

Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991;148:997-1008.

Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002;181:208-13.

Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64:413-20.

Tabachnik B, Fidell L. *Using multivariate Statistics*, 1st Edition. New York: Harper and Row; 1983

Takayanagi Y, Spira AP, Roth KB, Gallo JJ, Eaton WW, Mojtabai R. Accuracy of reports of lifetime mental and physical disorders: results from the Baltimore Epidemiological Catchment Area study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:273-80.

Tunvirachaisakul C, Gould RL, Coulson MC, Ward EV, Reynolds G, Gathercole RL, Grocott H, Supasitthumrong T, Tunvirachaisakul A, Kimona K, Howard RJ. Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018;227:164-82.

Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety* 2014;31:459-71.

Uher R. Persistent depressive disorder, dysthymia, and chronic depression: Update on diagnosis, treatment. *Psychiatric Times* 2014; 31(8); Available from: <http://www.psychiatristimes.com/special-reports/persistent-depressive-disorder-dysthymia-and-chronic-depression-update-diagnosis-treatment>

Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:386-92.

Vermeiden M, Kamperman AM, Vulink ME, van den Broek WW, Birkenhager TK. Early improvement as a predictor of eventual antidepressant treatment response in severely depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:1347-56.

Vertrag über stationäre Behandlung der Charité Universitätsmedizin Berlin. Stand November 2016. (cited 2018 April 14); Available from:  
[https://chi.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc08/chi/bilder/Klinisch/Patientensicherheit/SPM\\_BHV\\_\\_Nov\\_16\\_.pdf](https://chi.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc08/chi/bilder/Klinisch/Patientensicherheit/SPM_BHV__Nov_16_.pdf)

Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Haro JM, Karam EG, Kessler RC, Kovess V, Lane MC, Lee S, Levinson D, Ono Y, Petukhova M, Posada-Villa J, Seedat S, Wells JE. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* 2007;370:841-50.

Wittchen H-U, Jacobi F, Klose M, Ryl L. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Depressive Erkrankungen 2010;51:13-14

Woo YS, McIntyre RS, Kim JB, Lee MS, Kim JM, Yim HW, Jun TY. Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *J Affect Disord* 2016;203:190-8.

World Health Organisation. Preventing suicide: A global imperative 2014. WashingtonDC. German Version: Stiftung Deutsche Depressionshilfe: Suizidprävention: Eine globale Herausforderung 2016;18-19. Leipzig

Zimmerman M, Mattia JJ, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002;159:469-73.

## Anhang

**Tabelle 14: Häufigste psychiatrische Komorbiditäten**

<b>ICD</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Anteil Patienten gesamt (N = 351)</b>	<b>Anteil Patienten mit Komorbidität (N = 158)</b>
F17.2	Tabak: Abhängigkeitssyndrom	23	6,55%	14,56%
F13.2	Sedativa: Abhängigkeitssyndrom	22	6,27%	13,92%
F10.2	Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	21	5,98%	13,29%
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung	21	5,98%	13,29%
F40.01	Agoraphobie mit Panikstörung	12	3,42%	7,59%
F10.1	Alkohol: Schädlicher Gebrauch	12	3,42%	7,59%
F40.1	Soziale Phobie	11	3,13%	6,96%
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	11	3,13%	6,96%
F61.0	Kombinierte und sonstige Persönlichkeitsstörung	10	2,85%	6,33%
F34.1	Dysthymie zusätzlich kodiert	10	2,85%	6,33%

**Tabelle 15: Anzahl verordneter Substanzklassen bei Aufnahme**

<b>Medikament</b>	<b>Verordnungen</b>	<b>Prozent der Verordnungen (N=483)</b>	<b>Prozent der Patienten** (N=351)</b>
TZA*	33	6,83	9,40
SSRI*	64	13,25	18,23
MAOI*	11	2,28	3,13
SNRI*	70	14,49	19,94
NDRI*	22	4,55	6,27
NaSSA*	30	6,21	8,55
NRI*	1	0,21	0,28
Lithium	26	5,38	7,41
Valproat	3	0,62	0,85
Neuroleptika	115 (122)	23,81	32,76
Benzo	51	10,56	14,53
Z-Substanz	16	3,31	4,56
Sonstige	33 (34)	6,83	9,40

\*TZA = Trizyklikum; SSRI = Selektiver-Serotonin-Reuptake-Inhibitor; MAOI = Monoaminoxidase-Inhibitor; SNRI = Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor; NDRI=Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor; NaSSA = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NRI = Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor

\*\*Prozent der Patienten, die mit der genannten Substanzklasse bei Aufnahme therapiert wurden (sieben Patienten erhielten zwei verschiedene Neuroleptika, ein Patient erhielt zwei Medikamente aus der Kategorie Sonstige)

**Tabelle 16: Anzahl verordneter Substanzklassen bei Entlassung**

<b>Medikament</b>	<b>Verordnungen</b>	<b>Prozent der Verordnungen (N=483)</b>	<b>Prozent der Patienten** (N=351)</b>
TZA*	11	2,01	3,13
SSRI*	72	13,16	20,51
MAOI*	5	0,91	1,42
SNRI*	88	16,09	25,07
NDRI*	58	10,6	16,52
NaSSA*	31	5,67	8,83
NRI*	0	0	0
Lithium	10	1,83	2,85
Valproat	2	0,37	0,57
Neuroleptika	146 (149)	26,69	41,6
Benzo	23	4,2	6,55
Z-Substanz	5	0,91	1,42
Sonstige	90 (94)	17,18	25,64

\*TZA = Trizyklikum; SSRI = Selektiver-Serotonin-Reuptake-Inhibitor; MAOI = Monoaminoxidase-Inhibitor; SNRI = Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor; NDRI = Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor; NaSSA = Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NRI = Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor

\*\*Prozent der Patienten, die mit der genannten Substanzklasse bei Aufnahme therapiert wurden (drei Patienten erhielten zwei verschiedene Neuroleptika, vier Patienten erhielten zwei Medikamente aus der Kategorie Sonstige)

**Tabelle 17: Häufigste somatische Komorbiditäten**

<b>ICD</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Anteil Patienten gesamt (N = 351)</b>	<b>Anteil Patienten mit Komorbidität (N = 284)</b>
I10	Essentielle Hypertonie	91	25,93%	32,04%
E78	Störungen des Lipoproteinstoffwechsels	65	18,52%	22,89%
E03	Sonstige Hypothyreose	52	14,81%	18,31%
G47	Schlafstörungen	50	14,25%	17,61%
E66	Adipositas	19	5,41%	6,69%
G25	Sonstige extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	19	5,41%	6,69%
E11	Diabetes mellitus, Typ 2	17	4,84%	5,99%
J45	Asthma bronchiale	15	4,27%	5,28%
G43	Migräne	14	3,99%	4,93%
I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	13	3,70%	4,58%

**Tabelle 18 Bivariate Analyse für Response bei Patienten ohne chronische Depression**

Variablen	N	Alle Patienten (N = 228)	Responder (N = 117)	Non-Responder (N = 111)	$\chi^2/T$	p
<b><u>Demografische Variablen</u></b>						
Weiblich (%)	228	151 (66.2%)	76 (65.0%)	75 (67.6%)	.174	.677
Alter (Jahre)	228	50.9 ( $\pm$ 15.8)	51.3 ( $\pm$ 15.3)	50.4 ( $\pm$ 16.4)	-.397	.692
Schuljahre (Jahre)	216	10.9 ( $\pm$ 1.6)	10.9 ( $\pm$ 1.7)	11 ( $\pm$ 1.6)	.414	.679
Arbeitend oder in Ausbildung/Studium (%)	222	91 (41.0%)	45 (39.8%)	46 (42.2%)	.130	.719
In Partnerschaft leben (%)	218	123 (56.4%)	63 (56.3%)	60 (56.6%)	.003	.958
<b><u>Psychiatrische Variablen</u></b>						
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	223	38.0 ( $\pm$ 16.3)	38.1 ( $\pm$ 16.8)	37.9 ( $\pm$ 15.9)	-.118	.906
Positive Familienanamnese für affektive Störung oder Suizid (%)	226	111 (49.1%)	45 (39.1%)	66 (59.5%)	9.340	<b>.002**</b>
Psychiatrische Komorbidität vorhanden (%)	228	122 (53,5%)	60 (51,3%)	62 (55.9%)	.479	.489
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	228	0.8 ( $\pm$ 0.9)	0.8 ( $\pm$ 0,9)	0.8 ( $\pm$ 1.0)	.553	.581
Psychotrope Medikation vorhanden (%)	227	161 (70.9%)	79 (68.1%)	82 (73.9%)	.916	.339
Psychotrope Medikation (Anzahl)	227	1.4 ( $\pm$ 1.3)	1.3 ( $\pm$ 1.3)	1.6 ( $\pm$ 1.4)	1.644	<b>.102*</b>
MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)	202	25.8 ( $\pm$ 7.6)	27.2 ( $\pm$ 7.5)	23.8 ( $\pm$ 7.4)	-3.225	<b>.001**</b>
Erste Episode (%)	219	91 (41.6%)	42 (37.8%)	49 (45.4%)	1.279	.258
Depressive Episode inkl. aktueller (Anzahl)	219	3.2 ( $\pm$ 4.0)	3.7 ( $\pm$ 4.9)	2.7 ( $\pm$ 2.7)	-1.885	<b>.061*</b>
Suizidversuch in Vorgeschichte (%)	221	54 (24.4%)	30 (26.1%)	24 (22.6%)	.355	.552

Dauer aktuelle Episode (Wochen)	215	36.0 (±24.6)	36.7 (±24.1)	35.2 (±25.3)	-.463	.644
Psychotische Symptome (%)	228	17 (7.5%)	10 (8.5%)	7 (6.3%)	.414	.520
<b><u>Somatische Variablen</u></b>						
Raucher (%)	226	98 (43.4%)	52 (44.4%)	46 (42.2%)	.116	.734
Adipositas (%)	228	40 (17.7%)	18 (15.4%)	22 (20.2%)	.892	.345
Somatische Komorbidität vorhanden (%)	228	184 (80.7%)	92 (78.6%)	92 (82.9%)	.661	.416
Somatische Komorbiditäten (Anzahl)	228	2.8 (±2.9)	2.4 (±2.3)	3.2 (±3.4)	2.072	<b>.039**</b>
Somatische Medikation vorhanden (%)	228	128 (56.1%)	56 (47.9%)	72 (64.9%)	6.687	<b>.010**</b>
Somatische Medikamente (Anzahl)	228	1.7 (±2.3)	1.4 (±2.1)	2.0 (±2.4)	1.977	<b>.049**</b>

---

\*  $p < .20$  \*\*  $p < .05$

**Tabelle 19: Bivariate Analyse für Remission bei Patienten ohne chronische Depression**

<b>Variablen</b>	<b>N</b>	<b>Alle Patienten (N = 228)</b>	<b>Remitter (N = 92)</b>	<b>Non-Remitter (N = 136)</b>	<b><math>\chi^2/T</math></b>	<b>p</b>
<b><u>Demografische Variablen</u></b>						
Weiblich (%)	228	151 (66.2%)	61 (66.3%)	90 (66.2%)	.000	.984
Alter (Jahre)	228	50.9 ( $\pm$ 15.8)	51.2 ( $\pm$ 14.2)	50.6 ( $\pm$ 16.8)	-.289	.773
Schuljahre (Jahre)	216	10.9 ( $\pm$ 1.6)	10.8 ( $\pm$ 1.6)	11.0 ( $\pm$ 1.6)	.954	.341
Arbeitend oder in Ausbildung/Studium (%)	222	91 (41.0%)	38 (41.8%)	53 (40.5%)	.038	.846
In Partnerschaft leben (%)	218	123 (56.4%)	48 (54.5%)	75 (57.7%)	.211	.646
<b><u>Psychiatrische Variablen</u></b>						
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	223	38.0 ( $\pm$ 16.3)	39.4 ( $\pm$ 15.5)	37.1 ( $\pm$ 16.9)	-1.047	.296
Positive Familienanamnese für affektive Störung oder Suizid (%)	226	111 (49.1%)	35 (38.5%)	76 (56.3%)	6.918	<b>.009**</b>
Psychiatrische Komorbidität vorhanden (%)	228	122 (53,5%)	45 (48.9%)	77 (56.6%)	1.309	.252
Psychiatrische Komorbiditäten (Anzahl)	228	0.8 ( $\pm$ 0.9)	0.7 ( $\pm$ 0.8)	0.9 ( $\pm$ 1.0)	1.824	<b>.069*</b>
Psychotrope Medikation vorhanden (%)	227	161 (70.9%)	58 (63.7%)	103 (75.7%)	3.807	<b>.051*</b>
Psychotrope Medikation (Anzahl)	227	1.4 ( $\pm$ 1.3)	1.2 ( $\pm$ 1.3)	1.6 ( $\pm$ 1.4)	2.075	<b>.039**</b>
MADRS bei Aufnahme (Punktzahl)	202	25.8 ( $\pm$ 7.6)	24.1 ( $\pm$ 7.8)	27.1 ( $\pm$ 7.3)	2.910	<b>.004**</b>
Erste Episode (%)	219	91 (41.6%)	37 (41.6%)	54 (41.5%)	.000	.996
Depressive Episode inkl. aktueller (Anzahl)	219	3.2 ( $\pm$ 4.0)	3.7 ( $\pm$ 5.3)	2.8 ( $\pm$ 2.8)	-1.655	<b>.099*</b>
Suizidversuch in Vorgeschichte (%)	221	54 (24.4%)	17 (19.1%)	37 (28.0%)	2.295	<b>.130*</b>

Dauer aktuelle Episode (Wochen)	215	36.0 (±24.6)	32.7 (±21.7)	38.2 (±26.2)	1.620	<b>.107*</b>
Psychotische Symptome (%)	228	17 (7.5%)	4 (4.3%)	13 (9.6%)	2.160	<b>.142*</b>
<b><u>Somatische Variablen</u></b>						
Raucher (%)	226	98 (43.4%)	41 (44.6%)	57 (42.5%)	.091	.762
Adipositas (%)	228	40 (17.7%)	13 (14.1%)	27 (20.1%)	1.357	.244
Somatische Komorbidität vorhanden (%)	228	184 (80.7%)	73 (79.3%)	111 (81.6%)	.182	.670
Somatische Komorbiditäten (Anzahl)	228	2.8 (±2.9)	2.6 (±2.4)	2.9 (±3.2)	.917	.360
Somatische Medikation vorhanden (%)	228	128 (56.1%)	44 (47.8%)	84 (61.8%)	4.330	<b>.037**</b>
Somatische Medikamente (Anzahl)	228	1.7 (±2.3)	1.4 (±2.2)	1.9 (±2.3)	1.408	<b>.161*</b>

---

\*  $p < .20$  \*\*  $p < .05$

**Tabelle 20: Therapieresistenz bei Aufnahme nach Thase und Rush**

<b>Thase &amp; Rush Stadium</b>	<b>N</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>(N = 351)</b>	<b>Responder</b> <b>(N = 177)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>(N = 174)</b>
Stadium 0	329	102 (31.0%)	49 (29.5%)	53 (32.5%)
Stadium 1	323	64 (19.8%)	41 (25.3%)	23 (14.3%)
Stadium 2	319	32 (10.0%)	20 (12.5%)	12 (7.5%)
Stadium 3	320	62 (19.4%)	29 (18.1%)	33 (20.6%)
Stadium 4	320	21 (6.6%)	8 (5.0%)	13 (8.2%)
Stadium 5	320	49 (15.3%)	20 (12.5%)	29 (18.1%)

<b>Thase &amp; Rush Stadium</b>	<b>N</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>(N = 351)</b>	<b>Remitter</b> <b>(N = 128)</b>	<b>Non-Remitter</b> <b>(N = 223)</b>
Stadium 0	329	102 (31.0%)	43 (35.0%)	59 (28.6%)
Stadium 1	323	64 (19.8%)	33 (27.3%)	31 (15.3%)
Stadium 2	319	32 (10.0%)	14 (11.7%)	18 (9.0%)
Stadium 3	320	62 (19.4%)	16 (13.4%)	46 (22.9%)
Stadium 4	320	21 (6.6%)	5 (4.2%)	16 (8.0%)
Stadium 5	320	49 (15.3%)	13 (10.8%)	36 (18.0%)

Abbildung 15: TRD-Stadien

Table 1. Thase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging: Levels of Resistance

---

Stage I:	Failure of at least one adequate trial of one major class of antidepressant
Stage II:	Stage I resistance plus failure of adequate trial of an antidepressant in a distinctly different class from that used in Stage I
Stage III:	Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a TCA
Stage IV:	Stage III resistance plus failure of an adequate trial of a MAOI
Stage V:	Stage IV resistance plus failure of a course of bilateral ECT

---

Derived from Thase and Rush (1997) with permission.

TCA, tricyclic antidepressant; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; ECT, electroconvulsive therapy.

Quelle: Fava *et al.* 2003

**Abbildung 16: Zuteilung der antidepressiven Substanzklassen**

<b>Substanzklasse</b>	<b>Wirkstoff</b>
TZA	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin, Opipramol
SSRI	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
MAOI	Moclobemid, Tranylcypromin
SNRI	Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran
NDRI	Bupropion
NaSSA	Mirtazapin
NRI/Tetrazyklika	Mianserin, Maprotilin
Sonstige	Agomelatin/Melatonin, Trazodon, Tianeptin, Vortioxetin, Johanniskraut

---

\*TZA=Trizyklikum; SSRI=Selektiver-Serotonin-Reuptake-Inhibitor; MAOI=Monoaminoxidase-Inhibitor; SNRI=Selektiver Serotonin-und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor; NDRI=Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor; NaSSA=Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NRI=Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor

Quelle: Benkert O. 2014

Abbildung 17: Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)

**STRUKTURIERTES INTERVIEW FÜR MONTGOMERY-ASBERG DEPRESSION RATING SCALE (MADRS)**

Bitte kreuzen Sie im Arztbogen an, wie Sie den Patienten hinsichtlich sichtbarer Traurigkeit, Schlaflosigkeit etc. einschätzen. Als Basis Ihrer Beobachtung dienen die jeweils nebenstehenden Leitfragen. Bitte schätzen Sie ein, ob der Patient der genauen Beschreibung eines Symptoms (0,2,4,6) zuzuordnen ist oder dazwischen liegt (1,3,5).

Leitfragen	Symptom
<p><u>Die Beurteilung basiert auf der Beobachtung während des Interviews.</u></p>	<p><u>Sichtbare Traurigkeit</u>  <b>0</b> <u>Keine Traurigkeit.</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeiten aufzuheitern.</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Wirkt die meiste Zeit traurig und unglücklich.</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit.</u></p>
<p>Wie war Ihre Stimmung in der vergangenen Woche? Haben Sie sich niedergeschlagen oder bedrückt gefühlt? Traurig? Hoffnungslos?                  Wie oft hatten Sie in der letzten Woche ein Gefühl, das Sie so oder so ähnlich bezeichnen würden? Jeden Tag? Den ganzen Tag?                  Haben Sie geweint?                  Fühlen Sie sich besser, wenn erfreuliche Dinge passieren? (oft, gelegentlich, niemals)?                  Kann ein guter Witz Ihre Stimmung bessern?                  Gibt es irgendetwas, das vielleicht auch nur kurzfristig Ihre Stimmung bessert?</p>	<p><u>Berichtete Traurigkeit</u>  <b>0</b> <u>Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen.</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzumuntern.</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Intensives Gefühl der Traurigkeit/Hoffnungslosigkeit. Stimmung jedoch immer noch durch äußere Umstände beeinflussbar.</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Andauernde oder unveränderte Traurigkeit, Mutlosigkeit oder Hoffnungslosigkeit.</u></p>
<p>Haben Sie sich in der vergangenen Woche angespannt oder nervös gefühlt?                  Waren Sie sehr beunruhigt wegen kleiner, unwichtiger Dinge, die Sie normalerweise nicht beunruhigen würden?                  Falls JA: Was, zum Beispiel?                  Wie oft haben Sie sich angespannt oder gereizt gefühlt?                  Konnten Sie mit dieser Spannung umgehen? Hatten Sie Panikattacken?</p>	<p><u>Innere Spannung</u>  <b>0</b> <u>Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung.</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Gelegentlich Gefühl von Missbehagen und Gereiztheit</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht.</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Nicht beherrschbare Angst oder Erregung, Überwältigende Panik.</u></p>
<p>„Wie haben Sie in letzter Zeit geschlafen?“                  „Hatten Sie Schwierigkeiten, zu Beginn der Nacht einzuschlafen? (Direkt nach dem Zubettgehen, wie lange haben Sie gebraucht, um einzuschlafen?)“                  „Wie viele Nächte in der vergangenen Woche hatten Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?“                  „Sind Sie während der vergangenen Woche mitten in der Nacht aufgewacht?“  <u>falls früh:</u>                  „Stehen Sie aus dem Bett auf?“ „Was machen Sie dann?“ (geht nur ins Bad?) „Wenn Sie wieder ins Bett gehen, können Sie dann wieder direkt einschlafen?“ „Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Schlaf in einigen Nächten unruhig oder gestört war?“                  „Zu welcher Zeit am Morgen sind Sie in der vergangenen Woche endgültig aufgewacht?“  <u>falls früh:</u> „Durch den Wecker oder von alleine?“ „Zu welcher Zeit wachen Sie normalerweise auf (bevor Sie depressiv oder manisch wurden)?“ „Schlafen Sie mindestens 2 Stunden weniger als gewöhnlich?“ „Schlafen Sie mindestens 3 Stunden pro Nacht?“</p>	<p><u>Schlaflosigkeit</u>  <b>0</b> <u>Schläft wie gewöhnlich</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen, Oberflächlicher, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Schlaf mindestens 2 Stunden verkürzt oder unterbrochen</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Weniger als 2-3 Stunden Schlaf</u></p>
<p>Wie war Ihr Appetit in der vergangenen Woche?                  Wie war Ihr Appetit im Vergleich zu Ihrem normalen Appetit?                  Mussten Sie sich selbst zwingen zu essen?                  Mussten andere Personen Sie zum Essen drängen?</p>	<p><u>Appetitverlust</u>  <b>0</b> <u>Normaler oder verstärkter Appetit</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Geringfügige Appetitminderung</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Nur mit Überredung zum Essen zu bewegen</u></p>

<p>Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder Ihre Gedanken zu sammeln? Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren, wenn Sie sich unterhalten oder lesen?</p>	<p><u>Konzentrationschwierigkeiten</u>  <b>0</b> <u>Keine Konzentrationschwierigkeiten</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Gelegentlich Schwierigkeiten, die eigenen Gedanken zu sammeln</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren und Gedanken festzuhalten, wodurch die Fähigkeiten zu lesen oder sich zu unterhalten reduziert sind</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Nicht in der Lage, ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen</u></p>
<p>Haben Sie Schwierigkeiten, Dinge zu beginnen? Haben Sie Schwierigkeiten, auch einfache Routinetätigkeiten zu beginnen?</p>	<p><u>Untätigkeit</u>  <b>0</b> <u>Nahezu keine Schwierigkeiten, „in Schwung zu kommen“ , keine Trägheit</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Schwierigkeiten aktiv zu werden</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Schwierigkeiten, einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen, Ausführung mit Mühe</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Vollständige Untätigkeit. Unfähig, ohne Hilfe etwas zu tun</u></p>
<p>Womit haben Sie in der vergangenen Woche Ihre Zeit verbracht (wenn Sie nicht bei der Arbeit waren?) Waren Sie an den Dingen interessiert oder mussten Sie sich dazu zwingen, sie zu machen? Haben Sie mit Dingen aufgehört, die Sie sonst gemacht haben? Falls JA: Warum? Gibt es etwas, auf das Sie sich freuen? Haben Sie Gefühle für Freunde oder Angehörige verloren?</p>	<p><u>Gefühllosigkeit</u>  <b>0</b> <u>Normales Interesse für Umgebung oder andere Menschen</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Verlust des Interesses an der Umgebung, Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Die Erfahrung der Gefühllosigkeit, Unfähigkeit, Ärger, Trauer oder Freude zu empfinden. Vollständiger oder als schmerzhaft empfundener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde</u></p>
<p>Waren Sie sich selbst gegenüber besonders kritisch? Haben Sie das Gefühl, dass Sie etwas verkehrt gemacht haben oder andere enttäuscht haben? Haben Sie sich schuldig gefühlt, etwas getan zu haben oder etwas nicht getan zu haben? Sind Sie pessimistisch im Hinblick auf die Zukunft? Wie oft fühlen Sie sich so?</p>	<p><u>Pessimistische Gedanken</u>  <b>0</b> <u>Keine pessimistischen Gedanken</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Zeitweise Gedanken, „versagt zu haben“, Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Versündigungsideen. Zunehmend pessimistisch im Bezug auf die Zukunft</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Verarmungswahn, Reuegefühl, nicht wiedergutmachende Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch unkorrigierbar sind.</u></p>
<p>Hatten Sie in der vergangenen Woche den Gedanken, dass das Leben sich nicht lohnt und dass Sie besser tot wären? Haben Sie daran gedacht, sich selbst zu verletzen oder sogar sich selbst zu töten? Falls JA: Woran haben Sie gedacht? Haben Sie tatsächlich etwas getan, um sich selbst zu verletzen? Wie oft denken Sie an Selbstmord?</p>	<p><u>Selbstmordgedanken</u>  <b>0</b> <u>Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen</u>  <b>1</b>  <b>2</b> <u>Lebensmüde, nur zeitweise Selbstmordgedanken</u>  <b>3</b>  <b>4</b> <u>Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten</u>  <b>5</b>  <b>6</b> <u>Deutliche Selbstmordpläne/-absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord.</u></p>

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Maria Nagel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Prädiktoren für das Therapieansprechen bei stationär behandelten Patienten mit Depression* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin den 18.09.19

---

Johanna Maria Nagel

## **Anteilserklärung an erfolgten Publikationen**

Johanna Maria Nagel hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Chae WR, Nagel JM, Kuehl LK, Gold SM, Wingenfeld K, Otte C. Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression. *J Affect Disord* 2019;252:99-106.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung und bivariate Analyse der Daten, woraus Table 1 und 2 hervorgegangen sind (entspricht Tabelle 6 und Tabelle 7 in der Monografie).

Durchführung der logistischen Regressionsanalyse, deren Ergebnisse in Table 3 und 4 wiederzufinden sind (entspricht Tabelle 8 und Tabelle 9 in der Monografie).

Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Regression in Figure 1 und Figure 2 mittels Forest Plot und ROC Kurve (entspricht den Abbildungen 11,12,13,14 in der Monografie).

Der Abstract wurde gemeinsam mit der Erstautorin verfasst und entspricht inhaltlich der Zusammenfassung der Monografie.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/ der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationen

Chae, W. R., Nagel, J. M., Kuehl, L. K., Gold, S. M., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2019). Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression. *J Affect Disord*, 252, 99-106.

Nagel, J.M. (2018, November), *Prädiktoren für das Therapieansprechen bei stationär behandelten Patienten mit Depression*. Posterpräsentation beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN), Berlin.

## **Danksagung**

Ich möchte zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian Otte für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung meiner Dissertation herzlich danken. Ich danke auch Dr. Woo Ri Chae für ihre Unterstützung in allen Belangen, ihr Interesse, ihre Ideen und ihren unermüdlichen Einsatz für diese Arbeit. Ich danke auch Dr. Linn Kühl, Prof. Dr. Stefan Gold und Prof. Dr. Katja Wingenfeld, die maßgeblich an dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Christiana Franke und Kerstin Jakstat danke ich für aufmerksames Korrekturlesen und ihr liebevolles Feedback. Weiterhin möchte ich Eva Schielke, Friederike Kendel und Anna Böhnke danken, die mich in meinem beruflichen Werdegang unterstützt und mir als Vorbilder gedient haben und immer noch dienen. Mein besonderer Dank gilt Dr. Ines von Witzleben.

Zuletzt danke meinen Lehrern - insbesondere Barbara Kusenberg - und meinen Freunden, die mich zu dem Menschen geformt haben, der ich heute bin. Und ich danke all den Patienten, die den Mut hatten und haben, ihre Geschichten mit mir zu teilen.

Vor allem aber danke ich Sebastian für seine Liebe, seine Geduld und seinen Glauben in mich - auch in den dunkelsten Stunden.