

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Professor Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

Charakteristika und Therapieoptionen der unipolaren Depression während der akut-stationären Behandlung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Psychiatrie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Stephan Köhler

Eingereicht: Februar 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Hegerl

2. Gutachter: PD Dr. Frank Padberg

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungen.....	2
1. Einleitung	3
2. Eigene Arbeiten	
2.1. Bedeutung dysfunktionaler Kognitionen für das Behandlungsergebnis bei Patienten mit unipolarer Depression	10
2.2. Zusammenhang von Lebensqualität und Behandlungsergebnis bei Patienten mit unipolarer Depression	19
2.3. Unterschiede und Behandlungsergebnisse von Patienten mit chronischer Depression vs. Patienten mit episodischer Depression	30
2.4. Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie während der stationären Behandlung der unipolaren Depression	40
2.5. Vergleich verschiedener pharmakologischer Therapiestrategien nach initialer Non-Response bei Patienten mit unipolarer Depression	53
3. Diskussion	62
4. Zusammenfassung.....	71
5. Literaturangaben aus dem freien Text.....	74
Danksagung.....	83
Erklärung.....	85

Abkürzungen

CR	Cognitive reactivity
BDI	Beck Depressionsinventar
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
DAS	Dysfunctional attitude scale
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
GSK-3	Glykogen-Synthase-Kinase
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical
HRSD	Hamilton Depressionsskala
HRQoL	Health-related quality of life
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MCS	Mental component summary des SF-12
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NNT	Number-Needed to Treat
PCS	Physical component summary des SF-12
Psych-PV	Psychiatrie-Personalverordnung
RCT	Randomized Controlled Trial
SF-12	Short Form (12) Gesundheitsfragebogen
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNRI	Selective Serotonin and Norepinephrin Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STAR*D	The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial
TZA	Trizyklische Antidepressiva
YLD	Years lived with disability

1. Einleitung

Unipolare Depressionen gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20% zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Kessler et al., 2003) unabhängig von soziodemographischem Hintergrund und Alter der Betroffenen. Sie führen zu einem hohen Leidensdruck bei den Betroffenen und deren Angehörigen. Entsprechend zählen unipolare Depressionen nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den Erkrankungen, die neben Malignomkrankungen, Pneumonien und HIV weltweit zu den stärksten gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen (World Health Organization, 2009). Mindestens 10 % aller Patienten, die sich in die ambulante ärztliche Behandlung begeben, leiden unter Depressionen (Backenstrass et al., 2006). Der durchschnittliche Beginn depressiver Erkrankungen liegt im Alter von 30 Jahren (Wittchen, 2000). Insbesondere schwere depressive Episoden sind mit einer Rate von 50-85% häufig rezidivierende Erkrankungen (Baghai et al., 2012; Kennedy & Paykel, 2004). Weiterhin zählt die Depression zu den Erkrankungen, welche die meisten Lebensjahre mit Behinderung verursacht, (years lived with disability, [YLD], Vos et al., 2012). Bei depressiven Störungen ist außerdem eine Zunahme der Prävalenz in den letzten Jahren zu verzeichnen (Wittchen et al., 2011). Diese Entwicklung liegt vermutlich daran, dass immer häufiger junge Menschen an einer Depression erkranken und Depressionen häufiger einen rezidivierenden Verlauf annehmen oder chronifizieren (Angst, Gamma, Rossler, Ajdacic, & Klein, 2009). Auch rückt unter gesundheitspolitischer Betrachtungsweise die Depression zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit, da die Arbeitsunfähigkeit, bedingt durch depressive Störungen, zunimmt.

Nach Betrachtungen der WHO (Lopez, Mathers, Ezzati, Jamison, & Murray, 2006) werden sich depressive Erkrankungen in den nächsten Jahrzehnten zu der Krankheitsgruppe entwickeln, die neben den Herz- und Kreislauferkrankungen die höchsten Gesundheitskosten verursachen werden.

Eine besondere Subgruppe depressiver Erkrankungen bilden Patienten mit einer stationären Behandlungsindikation. Für depressive Patienten ist in Deutschland die Indikation für eine stationäre Behandlung und deren Behandlungsmaßnahmen u.a. durch die aktuelle S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al., 2009) klar definiert: Neben akuter Suizidalität, Fremdgefährdung oder psychotischen Symptomen sind dieses u.a. schwerwiegende psychosoziale Belastungsfaktoren, Therapieresistenz gegenüber ambulanten Therapien, nicht ausreichende ambulante Therapieverfahren sowie die Gefahr der Chronifizierung. Die Charakteristika stationär-psychiatrischer depressiver Patienten unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung sondern häufig auch hinsichtlich des Verlaufs. So zeigt sich in der stationären im Vergleich zur ambulanten Behandlung sehr viel häufiger eine starke Ausprägung komorbider

psychiatrischer und somatischer Erkrankungen (Gaebel, Kowitz, & Zielasek, 2012). Insbesondere der Anteil an zusätzlich komorbiden Persönlichkeitsstörungen ist bei stationären Patienten deutlich höher (Unger, Hoffmann, Köhler, Mackert, & Fydrich, 2013). Neben der erhöhten Rate an Komorbiditäten ist auch ein chronischer Verlauf der Depression im stationären Behandlungssetting häufig (Blanco et al., 2010).

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden verschiedene Untersuchungen bei akut-stationär behandelten Patienten mit einer schweren depressiven Episode vorgestellt. Neben den spezifischen Merkmalen dieser Patientengruppe werden ebenfalls konkrete Therapieoptionen und deren Wirksamkeit untersucht. Im Folgenden soll ein Überblick über die zentralen Themen dieser Habilitationsschrift gegeben werden.

Ein Merkmal depressiver Erkrankungen sind u.a. sogenannte dysfunktionale Kognitionen. Hierbei handelt es sich typischerweise um negative und starre Sichtweisen bezogen auf die eigene Person, die Umwelt und die Zukunft (negative kognitive Triade nach Beck; Beck, 1967). Dysfunktionale Kognitionen können jedoch noch sehr viel weitreichender sein und sind dadurch zugleich Einfluss nehmend auf Verhalten, Gefühle und Denkprozesse. Dysfunktionale Kognitionen können im Rahmen depressiver Episoden in Kombination mit psychosozialen Stressfaktoren krankheitsauslösend sowie krankheitsaufrechterhaltend sein (Kruijt et al., 2013; Weich, Churchill, & Lewis, 2003). Der Zusammenhang von Emotionen und negativem Denken wird auch als kognitive Reaktivität (cognitive reactivity, CR) benannt (Scher, Ingram, & Segal, 2005). Im Rahmen dieses Konzepts wird angenommen, dass dysfunktionale Kognitionen während eines psychosozialen Stressors auftreten und dadurch depressive Episoden bedingen, aufrechterhalten und eine Gefahr für Rezidive darstellen (Kruijt et al., 2013). Dysfunktionale Kognitionen werden als sehr rigide und überdauernd beschrieben. Im Rahmen der stationär-psychiatrischen Behandlung gibt es Hinweise, dass eine starke Ausprägung dysfunktionaler Kognitionen mit einer stärkeren depressiven Symptomatik, einem schlechteren psychosozialen Funktionsniveau und erhöhter Suizidalität korrelieren (Gaudiano & Miller, 2007). Gleichzeitig ist es aber auch Ziel, z.B. durch die kognitive Verhaltenstherapie, Veränderungen der dysfunktionalen Kognitionen zu erreichen, da diese in bisherigen Untersuchungen mit einem schlechteren Behandlungsergebnis und einer schlechteren Prognose in Zusammenhang gebracht wurden (Kruijt et al., 2013). In der ersten Arbeit, die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegt, wird das Ausmaß dysfunktionaler Kognitionen bei einer Gruppe schwer depressiver Patienten im Rahmen der stationären Behandlung betrachtet. Neben möglichen Prädiktoren für die Ausprägung dysfunktionaler

Kognitionen werden außerdem deren Einfluss auf das Behandlungsergebnis sowie die Veränderbarkeit während der stationären Behandlung untersucht.

Zusätzlich zur Behandlung depressiver Symptome ist in den letzten Jahren zunehmend die Lebensqualität der Betroffenen als ein relevanter Parameter des therapeutischen Prozesses in den Fokus gerückt. Aufgrund der bereits erwähnten hohen Rate an Chronifizierung depressiver Erkrankungen resultiert die Notwendigkeit, die klassischen Kriterien wie Response- und Remission nur als einen Teilaspekt im Behandlungserfolg zu betrachten und weitere Kriterien zu berücksichtigen, welche in Ergänzung zu den klassischen Symptomen einer Depression alltagsrelevant für die Lebensqualität sind. Unter dem Begriff "Health-related quality of life" (HRQoL) wird das persönliche Wohlbefinden in Abhängigkeit von Erkrankungen und körperlichen und psychischen Einschränkungen (Center for Control Disease and Prevention, 2014) subsumiert. Von der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen wird zunehmend gefordert und erwartet, die HRQoL als einen wesentlichen Bestandteil in der Bewertung der Therapieverfahren zu erfassen (Bech, 2005), da die reine Bewertung der symptom-spezifischen Veränderungen das Behandlungsergebnis oft nicht hinreichend abbilden (Trivedi, 2001). In der zweiten Arbeit werden daher die Ergebnisse der stationär-psychiatrischen Behandlung auf die Lebensqualität und deren Einflussfaktoren untersucht.

Die chronische Depression, definiert als eine depressive Episode mit einer Dauer länger als zwei Jahre, ist ein Subtyp depressiver Erkrankungen, der eine die Lebensqualität besonders schwer beeinträchtigende psychische Störung (DSM-5: Persistent depressive disorder) darstellt und der wegen seiner Therapieresistenz eine große Herausforderung ist. Zwischen 20-30% der Patienten mit einer unipolaren Depression entwickeln einen chronischen Verlauf ihrer Erkrankung (Angst et al., 2009). Zusätzlich zeigen viele der als episodisch diagnostizierten Depressiven einen chronischen Verlauf und sprechen möglicherweise deshalb schlechter auf die pharmakologische und psychotherapeutische Behandlung an. Patienten mit einer chronischen Depression haben eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg, ein höheres Suizidrisiko, höhere Raten an psychiatrischen Komorbiditäten und eine stärkere Einschränkung des körperlichen sowie psychischen Funktionsniveaus (Blanco et al., 2010). Im Unterschied zur episodischen Depression liegen bei der chronischen Depression häufiger frühe traumatisierende Beziehungserfahrungen in der Kindheit (Hölzel, Härter, Reese, & Kriston, 2011; Wiersma et al., 2009) wie emotionale Vernachlässigung, emotionaler Missbrauch, jedoch auch körperlicher Missbrauch und Vernachlässigung vor. Nach McCullough (2000) entwickelt sich hieraus ein hohes Misstrauen gegenüber Mitmenschen,

das sich interpersonell in sozialem Rückzug und/oder Abwertungen von anderen Menschen manifestiert. Dies führt dazu, dass die Betroffenen zunehmend eine Art Mauer zwischen sich und ihrer Umwelt aufbauen und dadurch ihre Wahrnehmung von der Umwelt entkoppeln (McCullough, 2000). Dies führt insgesamt zu häufigeren stationären Behandlungen (Hölzel et al., 2011), weswegen die Subgruppe der chronisch depressiven Patienten eine besondere Herausforderung für den klinischen Behandlungsalltag darstellt. In der dritten Arbeit werden daher die Charakteristika von Patienten mit einer chronischen Depression und der Einfluss der Chronizität auf das Behandlungsergebnis untersucht.

Nachdem in den bis hierher dargestellten Studien die Gruppe der stationär-psychiatrischen Patienten mit einer unipolaren Depression hinsichtlich psychopathologischer Merkmale und deren Einfluss auf das Behandlungsergebnis charakterisiert wurden, wird in den letzten zwei Arbeiten der vorliegenden Habilitationsschrift auf konkrete therapeutische Interventionen eingegangen. Die pharmakologischen, physikalischen, psychotherapeutischen und psychosozialen Behandlungsmöglichkeiten unipolarer Depressionen sind dabei vielfältig und unterschiedlich erfolgreich, wobei die pharmakologische und die psychotherapeutische Behandlung, allein oder in Kombination, sowie die Elektrokrampftherapie (EKT) als die Hauptinterventionen bei der stationären Behandlung unipolarer Depressionen betrachtet werden können (Bschor & Adli, 2008). In der vierten Arbeit wird untersucht, inwiefern auch während der stationären akutpsychiatrischen Behandlung der unipolaren Depression die Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie, in der vorliegenden Arbeit der kognitiven Verhaltenstherapie, zusätzliche Effekte gegenüber der alleinigen pharmakologischen Behandlung (und dem weiteren komplementären stationär-psychiatrischen Behandlungsangebot) erbringen. Zahlreiche Studien und Metaanalysen weisen darauf hin, dass die Psychotherapie neben den pharmakologischen Therapien und nichtmedikamentösen somatischen Verfahren eine bedeutsame Stellung bei der Behandlung der unipolaren Depression einnimmt (Cuijpers, Dekker, Hollon, & Andersson, 2009), wobei sich unterschiedliche psychotherapeutische Verfahren sowohl im ambulanten, teilstationären und stationären Bereich etabliert haben. Die kognitive Verhaltenstherapie ist dabei eine nachgewiesenermaßen effektive Psychotherapieform (Cuijpers et al., 2013). Im stationären Setting leiden Patienten häufig unter mittelschweren- bis schweren akuten depressiven Episoden. Gleichzeitig ist die alleinige Pharmakotherapie häufig nicht ausreichend um eine Symptomverbesserung während der stationären Behandlung zu erreichen. Hierbei ist die hohe Anzahl psychiatrischer Komorbiditäten bei Patienten in der stationären Behandlung der unipolaren Depression relevant. Für diese Indikation empfehlen relevante Leitlinien eindeutig die Kombinationsbehandlung, bestehend aus der medikamentösen Behandlung und einer Psychotherapie (DGPPN et al., 2009). Die additive stationäre Psychotherapie hat sich als

signifikant stärker wirksam erwiesen als die alleinige "Standardbehandlung" bestehend aus Pharmakotherapie, Psychoedukation und Komplementärtherapien wie z.B. Ergo-, Mal-, und Musiktherapie, wenngleich jedoch mit einer deutlich geringen Effektstärke im Vergleich zur ambulanten Therapie (Cuijpers et al., 2011), wozu die dargestellte Arbeit an Wissen beigetragen hat. Die Wichtigkeit der Untersuchung ergibt sich nicht nur aus der klinischen Perspektive der Patientenversorgung, sondern zugleich auch als bedeutsame Argumentationsgrundlage gegenüber den Kostenträgern der stationär-psychiatrischen Behandlung, da die stationäre Psychotherapie in der Psychiatrie-Personalverordnung (Psych-PV) nicht ausreichend abgebildet ist.

Neben psychotherapeutischen Interventionsmöglichkeiten in der stationär-psychiatrischen Behandlung sind aber natürlich auch die pharmakologischen Behandlungsstrategien von besonderer Bedeutung. Zur Wirksamkeit der Pharmakotherapie liegen zahlreiche randomisierte und placebo-kontrollierte klinische Studien und Metaanalysen vor. In diesen fanden sich bei einer Therapiedauer von bis zu 12 Wochen Ansprechraten von 50-60 % (Oeljeschläger & Müller-Oerlinghausen, 2004). Die Effekte der Pharmakotherapie scheinen besonders groß zu sein im Bereich schwerer depressiver Episoden (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2008), woraus sich die unterschiedlichen Therapieempfehlungen je nach Schweregrad der depressiven Episode ableiten (DGPPN et al., 2009). In der größten Studie zur Wirksamkeit verschiedener medikamentöser Therapiestrategien in der Behandlung der unipolaren Depression („The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial“; [STAR*D]) wurden nach einer nicht-wirksamen Monotherapie mit Citalopram weitere Therapieschritte miteinander verglichen. In der ersten Stufe wurden 3671 Patienten in die Analyse (Monotherapie mit Citalopram) eingeschlossen. Das Design von STAR*D sah verschiedene Therapieoptionen bei Versagen auf den jeweiligen Behandlungsstufen vor (Trivedi et al., 2006). Als Ergebnisse der STAR*D Studie zeigte sich eine Remissionsrate von 36,8 % nach der ersten Behandlungsstufe. Remission ist definiert als ein Wert von ≤ 7 auf der 17-Item-Version der Hamilton-Depressions-Rating-Skala. Demgegenüber bedeutet das Kriterium der Response eine Abnahme in der Schwere der Grundsymptomatik vom Ausgangswert um 50%. Auf der zweiten Behandlungsstufe erreichten 30,6 % der Patienten eine Remission. Auf der dritten Behandlungsstufe betrug die Remissionsrate nur noch 13,7 %. Diese Zahlen untermauern nochmals deutlich die hohe Relevanz des Therapieversagens in der Behandlung der unipolaren Depression. Gleichzeitig ist STAR*D mit mehr als 3.000 initial eingeschlossenen Teilnehmern die größte jemals zur Behandlung der Depression durchgeführte Studie. Für den praktischen Behandlungsalltag stellt sich daher die Frage,

welche Therapiestrategie nach initialer Non-Response auf eine antidepressive Monotherapie folgen sollte.

Eine sehr häufige Variante klinischer Behandlungsstrategien bei Non-Response auf die antidepressive Pharmakotherapie stellt der Wechsel des Antidepressivums dar. In einer systematischen Metaanalyse wurden daher alle kontrollierten Untersuchungen erfasst und auf diese Fragestellung hin untersucht. In der gemeinsamen metaanalytischen Auswertung (Bschor & Baethge, 2010) zeigte sich kein Unterschied zwischen Wechsel des Antidepressivums und der kontinuierlichen Weitergabe der initial verwendeten Substanz.

Neben dem Antidepressiva-Wechsel wird häufig auch die Kombination verschiedener Antidepressiva auf eine nicht ausreichende Response als Behandlungsstrategie durchgeführt, obwohl auch hierfür die Evidenz gering ist (Lopes Rocha, Fuzikawa, Riera, Ramos, & Hara, 2013). Einzig die Kombination aus Wiederaufnahmehemmern (TZA, SSRI) mit Mianserin oder Mirtazapin scheint einen additiven Effekt in der Behandlung der unipolaren Depression aufzuweisen (Rocha, Fuzikawa, Riera, & Hara, 2012).

Die Lithiumaugmentation ist im Vergleich zur Kombinationstherapie oder dem Antidepressiva-Wechsel eine besonders gut untersuchte Therapieoption der therapieresistenten Depression. In einer systematischen Metaanalyse zur Wirksamkeit der Lithiumaugmentation- und Kombination von Crossley und Bauer (2007) konnte in über 15 Studien der positive Effekt von Lithium in der Augmentation gegenüber Placebo (10 Studien) sowie der primären Kombination mit dem Ziel, den Wirkeintritt zu beschleunigen (5 Studien), dargestellt werden (Crossley & Bauer, 2007). Diese Arbeit findet eine Response-Wahrscheinlichkeit von 3,11 (Odds ratio) gegenüber Placebo bei Lithiumaugmentation und eine Number-Needed to Treat (NNT) von 5. Eine weitere, mittlerweile in ihrer Wirksamkeit nachgewiesene Augmentationsstrategie ist die zusätzliche Gabe eines atypischen Antipsychotikums zur antidepressiven Monotherapie. In mittlerweile mehreren Metaanalysen konnte die Wirksamkeit dieser Behandlungsstrategie bei Non-Response nachgewiesen werden (Nelson & Papakostas, 2009; Spielmans et al., 2013). Mögliche Wirkmechanismen sind bedingt durch ein breiteres neurochemisches Rezeptorprofil der Antipsychotika (Blier & Szabo, 2005; Nelson, 2003). Für Aripiprazol werden der partielle Dopaminrezeptoragonismus sowie für Quetiapin die zusätzliche Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung als mögliche zusätzliche Wirkmechanismen postuliert (Jensen et al., 2008). Ein weiterer diskutierter Wirkmechanismus ist die Blockade von 5-HT_{2a}-Rezeptoren (z. B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon), was bekanntermaßen (im Tierversuch) antidepressive Effekte bewirkt (Blier & Szabo, 2005). Ein direkter Vergleich der genannten Therapiestrategien erfolgte bislang nicht. Ziel der fünften Arbeit ist es verschiedene Augmentationsstrategien nach initialer Non-Response auf eine antidepressive

Monotherapie miteinander zu vergleichen. Hierfür werden Patienten während der stationären Behandlung initial mit einer antidepressiven Monotherapie behandelt und nach Non-Response vier verschiedenen Strategien zugeteilt. Im zweiten Behandlungsschritt erhalten die Patienten entweder eine Kombination von Antidepressiva, einen Wechsel des Antidepressivums, eine Lithiumaugmentation oder eine Augmentation mit atypischen Antipsychotika. Mögliche Unterschiede in der Abnahme der depressiven Symptomatik zwischen den verschiedenen Behandlungsbedingungen sind dabei Ziel der Untersuchung.

2.1. Bedeutung dysfunktionaler Kognitionen für das Behandlungsergebnis bei Patienten mit unipolarer Depression

Dysfunktionale Kognitionen repräsentieren meist sehr starre Annahmen über sich selbst und die Umwelt und beeinflussen Denkprozesse, Emotionen und Verhalten. Sie werden für die Entstehung und Aufrechterhaltung psychischer Störungen als ein Erklärungsmodell herangezogen (Hamilton & Dobson, 2002). Im Rahmen depressiver Erkrankungen sind dysfunktionale Kognitionen ein Hauptbestandteil der Symptomatik und stehen im engen Zusammenhang mit weiteren Symptomen auf der Verhaltensebene wie sozialem Rückzug (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Das Ausmaß dysfunktionaler Kognitionen scheint im Zusammenhang mit der Schwere der depressiven Symptomatik und dem Therapieerfolg zu stehen (Gaudiano & Miller, 2007). Die Veränderung dysfunktionaler Kognitionen ist u.a. ein Hauptziel der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT; Hautzinger, 2013). Trotz nachgewiesener Wirksamkeit der KVT (Cuijpers et al., 2013) und Reduktion dysfunktionaler Kognitionen im Therapieverlauf besteht weiterhin Unklarheit bezüglich des Zusammenhangs von Veränderung dysfunktionaler Kognitionen und Verbesserung der depressiven Symptomatik (Garratt, Ingram, Rand, & Sawalani, 2007). In der ersten Arbeit wurde daher untersucht, inwiefern dysfunktionale Kognitionen im Zusammenhang mit der Ausprägung depressiver Symptome während einer akut-stationären Behandlung stehen, sie das Behandlungsergebnis beeinflussen und wie sehr sich eine Veränderung während der zeitlich begrenzten, voll-stationären Behandlung zeigt (Köhler, Unger, et al., 2015). Zusätzlich wurde untersucht inwiefern kognitive Verhaltenstherapie einen Einfluss auf die dysfunktionalen Kognitionen während der stationären Behandlung hat. Neben der Erfassung der depressiven Symptomatik bei Aufnahme und Entlassung (Hamilton Depressions Skala [HRSD], Beck Depressions Inventar [BDI]) wurde das Ausmaß dysfunktionaler Kognitionen über die Dysfunctional Attitude Scale (DAS) erhoben (Hautzinger, Joormann, & Keller, 2005). Neben Regressionsanalysen (Zusammenhang unabhängiger Faktoren mit der Ausprägung dysfunktionaler Kognitionen) erfolgten Varianzanalysen, um die Veränderung der dysfunktionalen Kognitionen während der Behandlung und zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen zu untersuchen. Insgesamt wurden 222 Patienten mit einer schweren depressiven Symptomatik ($HRSD_{\text{Mittelwert}}: 28,8$ Punkte; $BDI_{\text{Mittelwert}}: 27,8$ Punkte) bei Aufnahme in die Auswertung eingeschlossen. Zusätzlich zeigten die Patienten ein relevantes Ausmaß dysfunktionaler Kognitionen ($DAS_{\text{Mittelwert}}: 141$ Punkte). Stärkere depressive Symptomatik bei Aufnahme, höheres Alter, komorbide Persönlichkeitsstörungen und eine rezidivierende depressive Erkrankung sowie die Anzahl früherer depressiver Episoden prädizierten höhere DAS-Werte. Während der stationären Behandlung zeigte sich eine Abnahme der depressiven Symptomatik sowie der dysfunktionalen Kognitionen, wobei die Abnahme der dysfunktionalen Kognitionen deutlich geringer war (HRSD: $d = 2,8$; DAS-G: $d = 0,31$). Höhere

DAS-Werte resultierten in einer geringeren Verbesserung depressiver Symptome während der Behandlung und geringeren Remissionsraten (HRSD: $r = 0,65$; $p < 0,01$). Zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie führte zwar zu einer stärkeren Abnahme der depressiven Symptomatik im Vergleich zur Standardbehandlung, jedoch nicht zu einer stärkeren Abnahme dysfunktionaler Kognitionen (DAS-G: $F[1, 221] = 1,31$, $p = 0,33$).

Die vorliegende Untersuchung konnte nachweisen, dass eine hohe Ausprägung dysfunktionaler Kognitionen einen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis während der stationären Behandlung depressiver Patienten hat. Trotz Abnahme während der Behandlung scheinen dysfunktionale Kognitionen deutlich schwerer veränderbar als die eigentlichen depressiven Symptome. Die KVT führt zwar zu einer verstärkten Abnahme depressiver Symptomatik, jedoch hat dieses keinen additiven Effekt auf die dysfunktionalen Kognitionen, was zumindest in der stationären Behandlung der Depression die Frage der Spezifität der KVT aufwirft. Weiterhin konnten mehrere Faktoren wie komorbide Persönlichkeitsstörungen oder Anzahl der bisherigen depressiven Episoden identifiziert werden, welche eine stärkere Ausprägung dysfunktionaler Kognitionen bedingen. Dysfunktionale Kognitionen haben daher eine große Bedeutung für die Behandlung depressiver Patienten, auch im Rahmen der akut-stationären Behandlung.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome.

Comprehensive Psychiatry

2015 Apr;58:50-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.12.020>

Epub 2015 Jan 13.

2.2. Zusammenhang von Lebensqualität und Behandlungsergebnis bei Patienten mit unipolarer Depression

In der zweiten Arbeit (Köhler, Unger, et al., 2014) wurde der Zusammenhang von gesundheitsassoziierter Lebensqualität und Behandlungsergebnis während der stationären Behandlung bei Patienten mit unipolarer Depression untersucht. Neben der Veränderung der depressiven Symptomatik ist die Verbesserung der Lebensqualität ein weiterer wichtiger Behandlungsparameter. Die sogenannte Health-related quality of life (HRQoL) misst das persönliche Wohlbefinden in Abhängigkeit von Erkrankungen mit körperlichen und psychischen Einschränkungen (Center for Control Disease and Prevention, 2014). Die HRQoL sowie das psychosoziale Funktionsniveau sind bei Patienten mit depressiven Erkrankungen deutlich reduziert (Angermeyer, Holzinger, Matschinger, & Stengler-Wenzke, 2002; Hirschfeld et al., 2000). Haben Patienten neben einer Depression zusätzlich weitere somatische Erkrankungen, so verschlechtert sich die Lebensqualität zusätzlich massiv (Moussavi et al., 2007). Zusätzlich ist die HRQoL ein relevanter Prädiktor für das Behandlungsansprechen sowie die Chronizität der Depression (Pyne et al., 2001). Insgesamt zeigen sich jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich Verbesserung der depressiven Symptomatik und Gewinn an Lebensqualität. In einer Gruppe von Patienten mit schwerer unipolarer Depression wurde die Veränderung der Lebensqualität während der stationären Behandlung und deren Einfluss auf das Behandlungsergebnis ermittelt. Neben der Veränderung der Lebensqualität wurde untersucht, inwiefern sich die spezifisch psychiatrische Symptomatik und Therapie sowie weitere somatische Symptome und Diagnosen auf die subjektiv erlebte Lebensqualität der Patienten auswirken. Die gesundheitsassozierte Lebensqualität wurde über den Short Form (12) Gesundheitsfragebogen (SF-12; Ware, Kosinski, & Keller, 1996) vor und nach der stationär-psychiatrischen Behandlung ermittelt. Der SF-12 ist ein Selbstfragebogen mit den zwei Subskalen körperliche Gesundheit (PCS) und psychische Gesundheit (MCS) mit entsprechend spezifischen Items für jede Skala. Zusätzlich wurde die depressive Symptomatik über den HRSD und den BDI erfasst, Komorbiditäten über den SKID I und II sowie weitere somatische Diagnosen aus der Patientenakte entnommen. Neben einer ausgeprägten depressiven Symptomatik bei Aufnahme ($HRSD_{\text{Mittelwert}}: 29,5 \pm 7,9 \text{ SD}$) zeigten sich eine ausgeprägte Einschränkung der subjektiven körperlichen ($PCS_{\text{Mittelwert}}= 41,8 \pm 10,3 \text{ SD}$) und psychischen Gesundheit ($MCS_{\text{Mittelwert}}= 26,4 \pm 8,1 \text{ SD}$). 53% der Patienten berichteten eine Beeinflussung ihres Wohlbefindens aufgrund von Schmerzen als durchschnittlich bis hoch. Während der stationären Behandlung stieg die HRQoL signifikant an, jedoch geringer, als die depressive Symptomatik abnahm (Effektstärke d : HRSD= 2,9; MCS= 1,6; PCS= 0,4). In einer Regressionsanalyse konnten verschiedene Faktoren mit einer reduzierten Lebensqualität am Behandlungsende identifiziert werden. Eine hohe

Ausprägung depressiver Symptome, eine rezidivierende depressive Störung, die Dauer der aktuellen Episode sowie komorbide somatische Diagnosen führten zu einer reduzierten subjektiven Lebensqualität bei Behandlungsende.

Ein höheres Alter prädizierte ebenso eine geringere subjektive körperliche Gesundheit der Patienten. Psychiatrische Komorbiditäten führten zu einem geringeren Wert im MCS (statistischer Trend) sowie im PCS. Neben den genannten Krankheitsfaktoren beeinflussten auch therapeutische Faktoren die HRQoL. Sowohl ein Antidepressiva-Wechsel während der Behandlung als auch die Anzahl der Medikamente bei Entlassung waren signifikante Prädiktoren für eine geringere HRQoL sowohl im PCS als auch im MCS.

In der zweiten Arbeit konnte der Zusammenhang von somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten mit der psychischen und physischen Gesundheit, auch und insbesondere während einer stationären Behandlung einer Depression, nachgewiesen werden, weswegen diese neben der reinen Depressionsbehandlung ebenso intensiv behandelt werden sollten. Weiterhin konnte in der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass der Wechsel der antidepressiven Medikation sowie eine hohe Gesamtzahl an psychiatrischen Medikamenten bei Entlassung ebenfalls mit einer geringeren psychischen und physischen Gesundheit assoziiert waren. Die Polypharmazie und ihre Wirkungen und Nebenwirkungen sollten daher kritisch während der gesamten Behandlung reflektiert werden.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Mackert A., Ross B., Fydrich T.

The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression.

Quality of Life Research

2015 Mar;24(3):641-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

Epub 2014 Sep 21.

2.3. Unterschiede und Behandlungsergebnisse von Patienten mit chronischer Depression vs. Patienten mit episodischer Depression

Die chronische Depression ist definiert als eine depressive Episode mit einer Dauer von länger als zwei Jahren (American Psychiatric Association, 2013). Zwischen 20-30% der Patienten mit einer unipolaren Depression entwickeln einen chronischen Verlauf der depressiven Erkrankung (Angst et al., 2009). Neben einem schlechteren Behandlungsergebnis zeigen sich sowohl eine erhöhte Suizidrate, häufigere und komplexere Komorbiditäten als auch ausgeprägtere Einschränkungen des körperlichen und psychischen Funktionsniveaus (Blanco et al., 2010; Köhler, Sterzer, Norman, Berger, & Brakemeier, 2015). In einer aktuellen Metaanalyse wurden weiterhin ein früher Beginn, eine positive Familienanamnese, psychiatrische Komorbiditäten (sowohl Achse I [aktuelle psychische Störungen] als auch Achse II [Persönlichkeitsstörungen] nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000)) sowie ein geringeres Level sozialer Integration als Faktoren nachgewiesen, die mit einer chronischen Depression assoziiert sind (Hölzel et al., 2011). Weiterhin scheinen frühkindliche Traumatisierungen in der spezifischen Psychopathologie der Depression eine wichtige Rolle zu spielen (Wiersma et al., 2009). Obwohl die Pharmakotherapie der chronischen Depression wirksam zu sein scheint (von Wolff, Hölzel, Westphal, Härter, & Kriston, 2013), sind die Response- und Remissionsraten deutlich geringer als bei der reinen episodischen Depression. Zusätzlich hat sich für die Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und spezifischen Psychotherapieverfahren, wie dem Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP), ein Vorteil gegenüber alleiniger Pharmakotherapie gezeigt (Keller et al., 2000). In der dritten Arbeit wurde untersucht, inwiefern die chronische Depression einen Einfluss auf die Therapie und das Behandlungsergebnis während der stationären Behandlung aufweist (Köhler, Wiethoff, et al., 2014) und welche Schlussfolgerungen für die spezifische Behandlung resultieren. Die Analyse erfolgte aus Patientendaten der Berliner Stufenplan Studie zur Behandlung der unipolaren Depression (Bauer et al., 2009). Von den 412 Patienten, die in der Auswertung eingeschlossen wurden, erfüllten 56 Patienten (13,6 %) die Kriterien für eine chronische Depression. In dieser Studie war der Anteil der Patienten mit einer chronischen Depression geringer als in anderen Untersuchungen (Gilmer et al., 2005; Sung et al., 2012), was möglicherweise darin begründet liegt, dass bei Patienten mit einer Dysthymie, einem Subtyp der chronischen Depression, seltener eine stationär-psychiatrische Behandlung erfolgt. Hinsichtlich psychosozialer Unterschiede zwischen Patienten mit einer chronischen vs. einer episodischen Depression konnte in unserer Studie nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem chronischen Verlauf der Depression häufiger psychiatrische Komorbiditäten aufweisen und seltener in einem Beschäftigungsverhältnis stehen. Weiterhin hatten

Patienten mit einer chronischen Depression eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik bei Aufnahme und Entlassung (HRSD und BDI [im BDI statistischer Trend]), sowie eine signifikant längere Behandlungsdauer im Vergleich zu Patienten mit einer episodischen Depression. Obwohl die Abnahme der depressiven Symptome während der stationären Behandlung über beide Gruppen nicht signifikant unterschiedlich verlief, zeigten Patienten mit einer chronischen Depression signifikant niedrigere Remissionsraten im BDI (17,9% vs. 29,7%; $\chi^2 (1) = 3,42$, $p=0,05$) und niedrigere Responseraten im HRSD (60,0% vs. 72,0%; $\chi^2 (1) = 3,61$, $p=4,0$) und BDI (40,5% vs. 54,2%; $\chi^2 (1) = 3,56$, $p=0,04$). In der pharmakologischen Behandlung konnten keine Unterschiede hinsichtlich einer besseren Wirksamkeit bestimmter Antidepressiva-Klassen zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigen Patienten mit einer chronischen Depression eine ausgeprägtere depressive Symptomatik, höhere Raten an psychiatrischen Komorbiditäten und niedrigere Response- und Remissionsraten während einer stationär-psychiatrischen Behandlung. Mittlerweile konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass spezifische Behandlungsstrategien notwendig sind, um bei Patienten mit einer schwer depressiven Symptomatik und einem chronifizierten Verlauf eine Symptomverbesserung zu erreichen (Brakemeier et al., 2011). Dabei scheinen in der Behandlung der chronischen Depression stationäre Psychotherapiekonzepte (z.B. CBASP stationär) für diese spezielle Subgruppe an Patienten eine viel versprechende Therapieoption zu sein (Köhler, Sterzer, et al., 2015).

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

Köhler S., Wiethoff K., Ricken R., Stamm T., Baghai T.C., Fisher R., Seemüller F., Brieger P., Cordes J., Malevani J., Laux G., Hauth I., Möller H.J., Zeiler J., Heinz A., Bauer M., Adli M.

Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders.

Journal of Affective Disorders

2015 Mar 1;173:126-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>

Epub 2014 Nov 10.

2.4. Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie während der stationären Behandlung der unipolaren Depression

Die S3-Leitlinie empfiehlt in der Behandlung der schweren depressiven Episode die Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie (DGPPN et al., 2009). Die Empfehlung basiert auf einer mittlerweile großen Datenlage an Studien, die nachweisen konnten, dass die Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie der alleinigen Monotherapie der unipolaren Depression überlegen ist (Cuijpers et al., 2009). Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung während der stationären Behandlung der Depression ist die Datenlage jedoch deutlich geringer. In einer Metaanalyse konnte für die alleinige Psychotherapie in der stationären Behandlung trotz kleiner Studienanzahl ein signifikanter Effekt gezeigt werden (Cuijpers et al., 2011). Insgesamt sind die Effektstärken jedoch geringer als in der ambulanten Behandlung, was aufgrund einer kürzeren Behandlungsdauer und einer schwereren depressiven Symptomatik nachvollziehbar ist. Weiterhin ist die Differenzierung der spezifischen additiven Effekte durch Psychotherapie bei gleichzeitig stattfindender multiprofessioneller Behandlung (Pharmakotherapie, Ergo-, Mal-, Musiktherapie etc.) erschwert. Inwiefern die Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie auch während der stationären Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression vorteilhaft gegenüber der multiprofessionellen psychiatrischen Behandlung ist, wurde in der vierten Arbeit untersucht (Köhler, Hoffmann, et al., 2013).

Neben der gängigen multimodalen stationären Behandlung erhielt eine zweite Gruppe an Patienten zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie im Einzelsetting während des Aufenthalts. Die Behandlung erfolgte über das Manual "Kognitive Verhaltenstherapie der unipolaren Depression" nach Martin Hautzinger (2013). Die Pharmakotherapie erfolgte in Anlehnung an die S3-Leitlinie Unipolare Depression der DGPPN (2009). Insgesamt wurden 206 Patienten mit einer schweren depressiven Episode während der stationären Behandlung in die Studie eingeschlossen. 105 Patienten erhielten zusätzliche kognitive Verhaltenstherapie, 101 Patienten hingegen lediglich die „Clinical Management“ Behandlung (Pharmakotherapie, Ergotherapie, Mal- und Musiktherapie etc.). Durchschnittlich wurden 13,8 Einzelsitzungen KVT durchgeführt (SD: 5,68). Die Zuteilung erfolgte nicht randomisiert. In der Varianzanalyse für Messwiederholung zeigte sich, dass Patienten mit der kombinierten Behandlung während der stationären Behandlung eine signifikant stärkere Abnahme der depressiven Symptomatik aufwiesen als Patienten in der „Clinical Management“-Gruppe (HRSD, $F[1,206] = 6,32$, $p = 0,027$, Effektstärke_{CT-CM}: $d = 0,31$; BDI, $F[1,206] = 5,56$, $p = 0,031$, Effektstärke_{CT-CM}: $d = 0,32$). Weiterhin hatten Patienten mit zusätzlicher kognitiver Verhaltenstherapie höhere

Response- und Remissionsraten als Patienten in der "Clinical Management"-Gruppe (Remissionsrate: HRSD: 72% vs. 51,0%, $p = 0,04$; BDI: 58,8% vs. 43,1%, $p = 0,04$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen auf einen zusätzlichen Effekt einer kombinierten pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlung auch während einer akut-stationären Behandlung hin. Die Responseraten sind hierbei vergleichbar zu ähnlichen Untersuchungen im stationären Rahmen, z.B. von Schramm und Kollegen, in der die interpersonelle Psychotherapie als additives Psychotherapieverfahren in der stationären Behandlung untersucht wurde (Schramm et al., 2007). Der Nachweis eines zusätzlichen Effekts einer kombinierten Behandlung bei Patienten im klinischen Behandlungsalltag ist eine wichtige Ergänzung zu randomisierten-kontrollierten Studien, die aufgrund enger Einschlusskriterien häufig nur eine geringe externe Validität aufweisen.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

Köhler S., Hoffmann S., Unger T., Steinacher B., Dierstein N., Fydrich T.

Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders.

Clinical Psychology and Psychotherapy

2013 Mar-Apr;20(2):97-106.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpp.795>

Epub 2011 Nov 17.

2.5. Vergleich verschiedener pharmakologischer Therapiestrategien nach initialer Non-Response bei Patienten mit unipolarer Depression

Die Behandlung depressiver Episoden im Rahmen depressiver Erkrankungen führt bei bis zu 60% der Patienten nicht zu einer Remission (Rush et al., 2006). Trotzdem ist die Studienlage bezüglich der Evidenz anschließender Therapiestrategien nur gering (Bschor, 2010). Mögliche Strategien nach initialer Non-Response auf eine antidepressive Monotherapie sind der Wechsel des Antidepressivums, eine Kombination verschiedener Antidepressiva, eine Augmentation mit Lithium oder eine Augmentation mit atypischen Antipsychotika. Für die verschiedenen Strategien liegen sehr unterschiedliche Grade der Evidenz vor. Insbesondere für die Augmentation mit Lithium ist mittlerweile durch große Metaanalysen der Nachweis einer additiven Wirksamkeit zur antidepressiven Monotherapie erbracht (Crossley & Bauer, 2007). In den letzten Jahren konnte neben Lithium aber auch für die Substanzklasse der atypischen Antipsychotika gezeigt werden, dass im Rahmen einer Augmentation eines Antidepressivums nach Non-Response die depressive Symptomatik signifikant gesenkt werden kann (Nelson & Papakostas, 2009). Dem gegenüber steht die sehr geringe Evidenz für einen Wechsel des Antidepressivums (Bschor & Baethge, 2010). Für die Kombination von Antidepressiva wurde in mehreren kontrollierten Studien nur für die Kombination aus selektiven Wiederaufnahmehemmern (SSRI, SNRI) und Substanzen aus der Gruppe der noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSA; Thase, 2011b) ein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen. In der fünften Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich nach initialem Therapieversagen auf eine antidepressive Monotherapie während der stationären Behandlung depressiver Patienten bestimmte Behandlungsstrategien im zweiten Therapieschritt in ihrer Wirksamkeit voneinander unterscheiden (Köhler, Unger, Hoffmann, Steinacher, Fydrich, et al., 2013). Hierfür wurden Patienten während der stationär-psychiatrischen Behandlung nach einer nicht erfolgreichen antidepressiven Monotherapie erfasst und mit verschiedenen alternativen Therapiestrategien behandelt (Lithiumaugmentation, Kombination verschiedener Antidepressiva, Wechsel des Antidepressivums, Augmentation mit einem atypischen Antipsychotikum). Anschließend erfolgte die Evaluation hinsichtlich unterschiedlicher Wirksamkeit (depressive Symptomatik, Response und Remissionsraten) zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen. Von den 224 Patienten mit einer schweren depressiven Episode zeigten 135 Patienten nach einer Antidepressiva-Monotherapie klinisch keine Response. Anschließend erfolgte die Zuteilung auf die vier genannten Therapiestrategien. Die Zuteilung erfolgte nicht randomisiert und war nicht verblindet. In den anschließenden Post-Hoc-Analysen der verschiedenen Therapiestrategien war die Lithiumaugmentation der Antidepressiva-Kombination sowie dem Antidepressiva-Wechsel hinsichtlich der Abnahme der depressiven Symptomatik im HRSD

überlegen. Auch die Augmentation mit atypischen Antipsychotika führte zu einer signifikant stärkeren Abnahme der depressiven Symptomatik im Vergleich zur Antidepressiva-Kombination oder zum Antidepressiva-Wechsel. Dieses Ergebnis zeigte sich gleichfalls in signifikant höheren Remissionsraten für Lithium und die Antipsychotika-Augmentation im Vergleich zur Antidepressiva-Kombination oder -Wechsel (Lithium: 89,3 %, Antipsychotika: 86%; AD-Kombination: 43 %; AD-Wechsel: 41%). Trotz methodischer Einschränkungen (nicht randomisierte Zuteilung der Gruppen) der vorliegenden Studie, konnte erstmals im direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen nach initialer Non-Response auf eine antidepressive Monotherapie nachgewiesen werden, dass die Kombination aus Substanzen mit einem grundsätzlich unterschiedlichen Wirkmechanismus im Unterschied zu Antidepressiva (Lithium, atypische Antipsychotika) eine bessere Wirksamkeit verspricht als die ausschließliche Gabe von Substanzen aus der Gruppe der klassischen Antidepressiva. Die Ergebnisse haben große Bedeutung für die Behandlung depressiver Episoden im klinischen Alltag, wo die Antidepressiva-Kombination oder der Antidepressiva-Wechsel weiterhin eine große Rolle spielen. Nichtsdestotrotz sollten auch möglich zusätzliche Nebenwirkungen durch die Augmentation mit Lithium (Niere- und Schilddrüse) oder atypischen Antipsychotika (metabolisches Syndrom und Gewichtszunahme) in der Behandlungsentscheidung berücksichtigt werden.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

Köhler S., Unger T., Hoffmann S., Steinacher B., Fydrich T., Bschor T.

Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study.

Pharmacopsychiatry

2013 Mar;46(2):69-76.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323677>

Epub 2012 Oct 23.

3. Diskussion

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden verschiedene Merkmale und Therapieoptionen bei Patienten mit einer schweren depressiven Episode während der stationären psychiatrischen Behandlung untersucht.

In der ersten Studie wurde untersucht, wie stark dysfunktionale Kognitionen bei depressiven Patienten während der stationären Behandlung ausgeprägt sind, welchen Einfluss sie auf das Behandlungsergebnis haben und inwiefern sie durch stationäre kognitive Verhaltenstherapie modifizierbar sind. Dysfunktionale Kognitionen korrelierten negativ mit der Abnahme der depressiven Symptomatik und den Response- und Remissionsraten und sind somit ein relevanter Behandlungsparameter in der stationären Behandlung depressiver Erkrankungen. Das Ausmaß dysfunktionaler Kognitionen korrelierte weiterhin mit höherem Alter, komorbiden Persönlichkeitsstörungen und dem Vorliegen rezidivierender depressiver Störungen. Additive kognitive Verhaltenstherapie führte zwar zu einer stärkeren Reduktion depressiver Symptome im Vergleich zur Standardbehandlung, führte aber zu keiner zusätzlichen Abnahme der dysfunktionalen Kognitionen. Die Untersuchung unterstreicht die Rigidität dysfunktionaler Kognitionen und deren Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Das Ausmaß dysfunktionaler Kognitionen scheint auch ein Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf zu sein (Beevers, Keitner, Ryan, & Miller, 2003). Dies ist übereinstimmend mit unseren Befunden mit besonders hohen DAS-Werten bei Patienten mit rezidivierender depressiver Störung. Ebenso scheint die Ausprägung dysfunktionaler Kognitionen mit komorbiden Persönlichkeitsstörungen assoziiert. Dies ist insofern nicht verwundernswert, da Persönlichkeitsstörungen per definitionem gekennzeichnet sind durch dysfunktionale Annahmen über sich und die Umwelt. Es gibt Hinweise, dass die dysfunktionalen Kognitionen, welche auch nach der Remission der depressiven Episode persistieren, sogar ein Prädiktor für spezifische Persönlichkeitsstörungen sind (Farabaugh et al., 2007). Weiterhin wirft die Tatsache, dass additive kognitive Verhaltenstherapie zwar zur stärkeren depressiven Symptomreduktion führt, jedoch keine zusätzliche Reduktion dysfunktionaler Kognitionen erbringt, die Frage auf, ob die Veränderungen der dysfunktionalen Kognitionen spezifisch sind für die Effekte der kognitiven Verhaltenstherapie. In zwei Arbeiten von Segal und Kollegen (Segal, Gemar, & Williams, 1999; Segal et al., 2006) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied in der Abnahme dysfunktionaler Kognitionen zwischen kognitiver Therapie und der alleinigen Pharmakotherapie. Hingegen zeigte sich in der Pharmakotherapie-Gruppe eine höhere Rückfallrate. Demgegenüber stehen jedoch auch mehrere Untersuchungen, die eine spezifische Veränderung dysfunktionaler Kognitionen durch die kognitive Verhaltenstherapie nachweisen konnten (Stravynski et al., 1994; Teasdale et al., 2001). Eine

Argumentation hinsichtlich der Wirksamkeit der Pharmakotherapie bei dysfunktionalen Kognitionen ist, dass diese eher oberflächlich verändert werden im Vergleich zur KVT. Dieses würde auch die höheren Rückfallraten in der Studie von Segal et al. (2006) erklären. Möglicherweise ist die Dauer der KVT in der stationären Behandlung auch zu kurz, um stärkere Veränderungen zu erreichen. Dysfunktionale Kognitionen sind daher ein wichtiger Zielparameter in der stationären Behandlung, da sie mit Schwere, Komplexität und Behandlungsergebnis depressiver Erkrankungen eng im Zusammenhang stehen.

In der zweiten Studie wurde untersucht, welche Faktoren die Lebensqualität von Patienten mit einer schweren depressiven Episode während einer stationären Behandlung beeinflussen und welche Variablen in der Therapie hierfür eine Bedeutung haben. In dieser Untersuchung konnten wir nachweisen, dass somatische und psychiatrische Komorbiditäten (Achse I nach DSM-IV) sich negativ auf die Lebensqualität von Patienten mit unipolarer Depression auswirken. Ähnlich wie in der Studie bezüglich dysfunktionaler Kognitionen war auch das Vorliegen einer rezidivierenden Störung ein negativer Prädiktor für die Lebensqualität. Die stationäre Depressionsbehandlung führte insbesondere zu einer Verbesserung der psychischen Gesundheit, deutlich weniger verbesserte sich die körperliche Gesundheit. Auch waren Patienten bei Entlassung in der subjektiven Lebensqualität gegenüber gesunden Kontrollgruppen weiterhin deutlich eingeschränkt. Die vorliegenden Befunde sind in mehrfacher Hinsicht bedeutsam: Die Therapie somatischer Komorbiditäten ist auch in der akutpsychiatrischen Behandlung von hoher Relevanz, da sie sowohl für die Reduktion der depressiven Symptomatik als auch für die subjektive Lebensqualität entscheidend sind. Die HRQoL als Maß für subjektive Lebensqualität ist ein eigenständiger Parameter, welcher das Behandlungsansprechen, aber auch die Chronifizierung und die Rückfallraten bei depressiven Patienten prädiziert (Pyne et al., 2001). Eine stärkere Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus ist beispielsweise mit einem schwereren Krankheitsverlauf und höheren Rückfallraten assoziiert (Hirschfeld et al., 2000). Die Behandlung insbesondere somatischer Komorbiditäten wird bei psychiatrischen Patienten häufig nicht mit der notwendigen Konsequenz betrieben (De Hert, van Winkel, Silic, Van Eyck, & Peuskens, 2010). Dies hat eine starke Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität zur Folge, was wiederum zu einem schlechteren Behandlungsergebnis bei der depressiven Symptomatik führt.

Zusätzlich haben auch in dieser Untersuchung Komorbiditäten sowie ein chronisch rezidivierender Verlauf einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Deutlich wird, dass

Patienten mit einer depressiven Erkrankung in der stationären Behandlung häufig schwere und komplexe Krankheitsbilder aufweisen, jedoch die depressive Symptomatik nur ein Element der Behandlung sein kann. Die Lebensqualität ist ein zunehmend wichtiger Parameter in der Evaluation der psychiatrischen Behandlung, insbesondere bei komplexen Krankheitsbildern, wie in der vorliegenden Studie. Die insbesondere bei Therapieresistenz häufig durchgeführte Polypharmazie war in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls ein negativer Prädiktor für die Lebensqualität. Zwar kann hieraus kein Kausalzusammenhang nachgewiesen werden, dennoch sollte dieser Befund Anlass geben die Polypharmazie in jedem Einzelfall kritisch zu hinterfragen. Dies ist insbesondere in Anbetracht der Ergebnisse der fünften hier dargestellten Studie relevant, die nur für bestimmte Kombinationsbehandlungen einen additiven Nutzen gegenüber der Monotherapie zeigte.

Depressive Patienten in der stationären Behandlung weisen regelhaft eine schwere Ausprägung ihrer depressiven Symptomatik auf. Nicht selten zeigt sich jedoch eine gleichzeitige Chronifizierung der Symptomatik ohne Phasen der Remission über viele Jahre. Teilweise kann dies unter der Diagnose der Chronischen Depression nach DSM-5 zusammengefasst werden (Dauer der Episode > als zwei Jahre; American Psychiatric Association, 2013). In der dritten Arbeit wurde untersucht, wie groß der Anteil der Patienten in der stationären Behandlung depressiver Erkrankungen ist, die unter einer chronischen Depression leiden und welchen Einfluss die Chronizität auf Behandlungsparameter und das Behandlungsergebnis hat. In unserer Untersuchung war der Anteil der chronisch depressiven Patienten im Vergleich zu anderen Studien relativ gering (13,6 %). Möglicherweise liegt dieses darin begründet, dass Patienten mit einer Dysthymie - diese Diagnose ist im DSM-5 unter der chronischen Depression subsumiert - selten stationär behandelt werden. Auch haben Patienten mit einer chronischen Depression häufig stärkeres Interesse an kombinierten medikamentösen und psychotherapeutischen Verfahren, was ebenfalls in der vorliegenden Studie nicht der Fall war. Patienten mit einer chronischen Depression wiesen höhere Achse-I-Komorbiditäten nach DSM-IV auf, waren häufiger ohne ein Beschäftigungsverhältnis und hatten eine längere Behandlungsdauer sowie eine stärkere depressive Symptomatik bei Aufnahme und Entlassung als Patienten mit einem rein episodischen Verlauf ihrer Symptome. Folglich waren auch die Response- (60,0% vs. 72,0%) und Remissionsraten (17,9% vs. 29,7%) in der Gruppe der chronisch depressiven Patienten geringer, obwohl die Abnahme der depressiven Symptomatik während der stationären Symptomatik zwischen beiden Gruppen gleich ausgeprägt war. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer chronischen Depression bei Behandlungsbeginn schwerer krank sind und trotz vergleichbarer Symptomabnahme seltener die Remissionskriterien erfüllen.

Die dritte Studie konnte nachweisen, dass die Gruppe chronisch depressiver Patienten sich substantiell von der Gruppe der Patienten mit einer episodischen Depression unterscheiden und daher auch spezifische Behandlungskonzepte benötigen (Bschor, Bauer, & Adli, 2014). Insbesondere die Notwendigkeit längerer Behandlungsphasen für eine Veränderung der depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer chronischen Depression ist mittlerweile gut durch Studien belegt (Cuijpers et al., 2010).

Ein wesentlicher Aspekt, nicht nur für die Behandlung chronisch depressiver Patienten, sondern für die Behandlung einer schweren depressiven Episode generell, ist die Kombination aus Pharmakotherapie und Psychotherapie. Im stationären Setting leiden Patienten häufig unter sehr schweren depressiven Episoden. Für diese Indikation empfiehlt die S3 Leitlinie Unipolare Depression die Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und Psychotherapie (Härter, Klesse, Bermejo, Schneider, & Berger, 2010). Aber auch für Patienten mit rezidivierender und schwerer chronischer Depression (Double Depression oder chronische Major Depression) wird die Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und geeigneter Psychotherapie empfohlen. In der vierten Studie wurde daher untersucht, ob die Kombination aus Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie auch bei der akut-stationären Behandlung der Depression der alleinigen Pharmakotherapie überlegen ist. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Studienlage für die stationäre Psychotherapie deutlich geringer ist, als für die ambulante Psychotherapie und daraus resultierend auch die Notwendigkeit einer intensiven stationären Psychotherapie u.a. durch die Kostenträger in Frage gestellt wird. In unserer Studie konnten wir jedoch nachweisen, dass die additive kognitive Verhaltenstherapie während der stationären Behandlung bei Patienten mit unipolarer Depression zu einer stärkeren Reduktion der depressiven Symptomatik im Vergleich zu Patienten, die lediglich die Standardbehandlung erhielten, führte. Obwohl auch die Standardbehandlung in einer signifikanten Abnahme der depressiven Symptomatik resultierte, zeigte sich in der Kombinationsbehandlung eine signifikant höhere Remissionsrate (72% vs. 51%). Das Erreichen der Remission hat eine besondere Bedeutung für den langfristigen Therapieverlauf. So haben Patienten nach Erreichen der Remissionskriterien eine signifikant geringere Rückfallwahrscheinlichkeit (Möller, 2008) im Vergleich zu Patienten, die am Ende der Behandlung weiterhin eine Residualsymptomatik aufweisen.

Die Effektivität einer kombinierten Behandlung aus Pharmakotherapie und Psychotherapie konnte für die ambulante Behandlung bereits in Metaanalysen nachgewiesen werden

(Cuijpers et al., 2009; Cuijpers et al., 2014). Für die stationäre Behandlung sind die Ergebnisse einer kombinierten Behandlung weniger eindeutig. In einer Metaanalyse von Cuijpers und Kollegen (2011), welche die Effekte psychotherapeutischer Verfahren während der stationären Behandlung der unipolaren Depression untersucht haben, konnte zwar auch einen Effekt der Psychotherapie (verschiedener Verfahren) nachweisen, jedoch waren die Effektstärken gering. Dennoch unterstreicht die vorliegende Studie die Notwendigkeit der stationären Psychotherapie, insbesondere da früheren Studien zufolge Patienten in der stationären Behandlung häufig eine starke Chronizität, häufig rezidivierende Erkrankungen und eine hohe Anzahl an Komorbiditäten aufweisen. Diese Merkmale stationär depressiver Patienten haben direkten Einfluss auf die Lebensqualität sowie auf die Muster der dysfunktionalen Kognitionen und somit auf das Ergebnis der stationären Depressionsbehandlung. Aber auch klassische Kombinationsverfahren wie Pharmakotherapie und kognitive Verhaltenstherapie sind bei Patienten mit schwerer Chronizität nicht ausreichend, weswegen weitere Therapieansätze benötigt werden. Es gibt Hinweise, dass spezifische Psychotherapieverfahren zur Behandlung der chronischen Depression, wie z.B. CBASP, bessere Behandlungsergebnisse für diese Patientengruppe ermöglichen (Köhler, Sterzer, et al., 2015). Dies wird im Verlauf näher beschrieben.

Neben der additiven psychotherapeutischen Behandlung konnte in der fünften Studie gezeigt werden, dass sich die pharmakologischen Strategien, insbesondere nach Non-Response, in ihrer Wirksamkeit signifikant unterscheiden. So weisen Patienten, die nach initialer Non-Response auf eine antidepressive Monotherapie eine Lithiumaugmentation oder eine Augmentation mit atypischen Antipsychotika erhielten, bessere Response- und Remissionsraten auf als Patienten, welche mit einem Wechsel des Antidepressivums oder mit einer Kombination von zwei verschiedenen Antidepressiva behandelt wurden. Mögliche Ursachen liegen in den potentiell unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Substanzgruppen im Vergleich zur eher homogenen Gruppe der Antidepressiva begründet. Die atypischen Antipsychotika haben multiple Effekte auf das Neurotransmittersystem und die nachgeschalteten Signalkaskaden. Beispielhaft dafür stehen der partielle Dopaminrezeptor-Agonismus von Aripiprazol oder die Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung durch Quetiapin, welche auch in antidepressiven Substanzen relevante Wirkmechanismen sind (Davies, Sheffler, & Roth, 2004; Pira, Mongeau, & Pani, 2004). Die Wirkweise von Lithium beruht vor allem auf der intrazellulären Ebene der Second-Messenger und der Genregulation (Juckel & Mavrogiorgou, 2006 ; van Calker, 2006; Wang & Young, 2006). So kommt es durch Lithium zur Hemmung von Inositolmonophosphatasen, was zu einer Depletion von Inositol und dessen Derivaten (z.B. Myoinositol) führt (Beaulieu & Caron,

2008). Außerdem kommt es zu einer Hemmung der Glykogen-Synthase-Kinase 3beta (GSK3B) Aktivität, was sich positiv auf die Proteinbiosynthese auswirkt (Adli et al., 2007). Schließlich lässt sich unter einer Lithiumaugmentation auch eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis; HPA-Achse) beobachten (Adli et al., 2009).

So kann schlussfolgernd festgestellt werden, dass die beiden Behandlungsstrategien, die ausschließlich auf den Einsatz von Antidepressiva setzten (Antidepressivawechsel, Antidepressiva-Kombination) zu schlechteren Ergebnissen führten als die beiden Behandlungsstrategien, bei denen mit Lithium oder atypischen Antipsychotika grundsätzlich unterschiedliche Substanzen verwendet wurden. Das lässt, auch vor dem Hintergrund neuerer neurobiologischer Untersuchungen, die Schlussfolgerung zu, dass es möglicherweise von Vorteil ist, Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus den Vorzug gegenüber der doch eher in ihrer Wirkung homogenen Klasse der Antidepressiva zusätzlich zur antidepressiven Monotherapie zu verordnen. Dem gegenüber stehen das zu beachtende Nebenwirkungs- und Risikopotenzial. Lithium beispielsweise zeigt als typische Nebenwirkungen eine Gewichtszunahme, Tremor oder Diarrhö. Weiterhin kann es zu Einschränkungen der Nieren- sowie Schilddrüsenfunktion kommen. Atypische Antipsychotika zeigen als typisches Nebenwirkungsspektrum vor allem Gewichtszunahme, Blutzuckeranstieg und Fettstoffwechselstörungen. Weiterhin sind Veränderungen der Herzaktion (QT-Verlängerung) möglich. Dies sollte im Rahmen von Stufenplänen in die Behandlung von Patienten mit einer unipolaren Depression übersetzt werden. Wie bereits in mehreren Arbeiten gezeigt werden konnte, führt die auf Algorithmen basierte Behandlung depressiver Patienten zu besseren Behandlungsergebnissen und weniger Medikamentenwechsel im Vergleich zur Standardbehandlung (Bauer et al., 2009).

In der Zusammenschau der dargestellten Studien kann festgestellt werden, dass die Gruppe der depressiven Patienten in der stationären Behandlung spezifische Charakteristika aufweist, die ihre Behandlung in mehrfacher Hinsicht erschwert. Neben der Schwere der depressiven Symptomatik sind vor allem hohe Raten an psychiatrischen sowie somatischen Komorbiditäten für diese Patientengruppe häufig. Weiterhin sind die Patienten gekennzeichnet durch einen rezidivierenden bzw. auch chronischen Verlauf ihrer Erkrankung. Diese Eigenschaften haben direkten Einfluss auf die Ausprägung krankheitsimmanenter Symptome, wie die Ausprägung dysfunktionaler Kognitionen, aber auch auf das Behandlungsergebnis hinsichtlich der depressiven Symptomatik, die subjektive

Lebensqualität sowie spezifische Anforderungen an die Behandlung. Wie gezeigt werden konnte, unterscheiden sich die pharmakologischen Strategien nach Non-Response deutlich voneinander. Die Anzahl der verschriebenen Medikamente hat ebenfalls einen negativen Effekt auf die subjektiv erlebte Lebensqualität.

Eine aus Sicht des Autors zentrale Erkenntnis ist, dass die Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie auch in der akutpsychiatrischen Behandlung einen hohen Stellenwert einnehmen sollte. Jedoch muss konstatiert werden, dass gerade die Behandlungsgruppe der Patienten mit rezidivierenden und schweren chronischen Depressionen eine hohe pharmakologische und psychotherapeutische Behandlungsresistenz aufweist. Neben der eigentlichen depressiven Symptomatik sind, wie mehrfach dargestellt, komorbide Störungen wie Angst- und Zwangsstörungen, Alkoholabhängigkeit und Persönlichkeitsstörungen häufig (Köhler, Unger, Hoffmann, Steinacher, & Fydrich, 2013; Unger et al., 2013). Gerade diese Patientengruppe wird aufgrund der Schwere der Symptomatik meist hochfrequent und wiederholt stationär-psychiatrisch behandelt, ohne jedoch langfristige Symptomverbesserung zu erreichen. Ambulante Behandlungskonzepte, sowohl pharmakologisch als auch psychotherapeutisch, sind bei diesen Patienten häufig bereits gescheitert und die stationären Behandlungen erreichen oft nur eine kurzfristige Symptomverbesserung. Daher ist diese Patientengruppe eine große Herausforderung für den klinischen Behandlungsalltag. Die Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie scheint auch in der stationären Behandlung eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Pharmakotherapie zu haben. Dies ist eine wichtige Aussage gegenüber den Kostenträgern im Gesundheitswesen, da die Kombinationsbehandlung nicht die Regel in der psychiatrischen Versorgung darstellt.

Gerade bei Patienten mit einem schweren chronischen Verlauf sind jedoch zusätzliche spezifische Behandlungsstrategien notwendig. So ist CBASP die erste Psychotherapieform, welche insbesondere die Behandlung der chronische Depression zum Ziel hat und die spezifische Psychopathologie dieser Patienten berücksichtigt (Köhler, Sterzer, & Brakemeier, 2014). CBASP kombiniert schulübergreifend behaviorale, kognitive, interpersonelle und analytische Strategien. Kindheits- und Lebenserfahrungen werden in einen Zusammenhang zu aktuellen interpersonellen Problemen gestellt. Die therapeutische Rolle ist gekennzeichnet durch das disziplinierte Preisgeben eigener Gefühle und Reaktionen auf die Bedürfnisse chronisch Depressiver, um dem Patienten eine korrigierende und heilsame Beziehungserfahrung zu ermöglichen (Köhler, Sterzer, et al., 2015). Die ersten großen Studien zur Wirksamkeit von CBASP sind vielversprechend (Keller et al., 2000), insbesondere auch im langfristigen Behandlungsverlauf zeigen sich Vorteile gegenüber klassischen Behandlungsverfahren (Wiersma et al., 2014). Für Patienten mit schwerer Therapieresistenz und häufigen Rehospitalisierungen ist CBASP mittlerweile auch als

stationäres Behandlungskonzept verfügbar (Brakemeier & Normann, 2012) und wird als Therapieprogramm auf der Spezialstation für affektive Erkrankungen im Hause angewendet (Köhler, Sterzer, et al., 2015). Für dieses stationäre Psychotherapiekonzept sind die ersten Auswertungen sehr aussichtsreich und zeigen das hohe Potential spezifischer und kombinierter Behandlungsansätze für die Behandlung von Patienten mit schweren therapieresistenten Depressionen während der stationären Behandlung (Brakemeier et al., 2011; Brakemeier et al., 2015)

Ein weiterer Ansatz, welcher in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist der sogenannte „sequential approach“ (Fava & Tomba, 2010). Hierunter wird der sequentielle Einsatz verschiedener Therapieverfahren in Abhängigkeit von der Symptomatik verstanden. Die zugrunde liegende Idee ist, dass die alleinige Pharmakotherapie oder Psychotherapie bei schwer depressiven Patienten nicht zur Remission der Symptome führen kann. Vielmehr werden spezifische Therapiestrategien nach genauer Analyse der Symptomatik und der Krankheitsphase ausgewählt. Die Kombination aus „biologischen“ und psychotherapeutischen Therapien kann so noch gezielter zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses eingesetzt werden. In einer aktuellen Untersuchung zeigte sich, dass die sequentielle Behandlung aus EKT und kognitiver Verhaltenstherapie zu einer längeren Symptommfreiheit führte, als die alleinige biologische Therapie (Erhaltungs-EKT oder Erhaltungspharmakotherapie; Brakemeier et al., 2014). Der sequentielle Ansatz ist möglicherweise für verschiedenste Therapieverfahren in der stationären Depressionsbehandlung von besonderer Bedeutung. So gibt es auch erste Hinweise für die erfolgreiche Kombinationsbehandlung aus EKT und CBASP (Köhler, Fischer, Brakemeier, & Sterzer, 2015).

Kritisch muss sowohl bei der vierten und fünften Studie angemerkt werden, dass es sich bei diesen Studien nicht um prospektive randomisierte Studien handelt. Durch das naturalistische Design der Studien einschließlich der nicht erfolgten randomisierten Zuteilung der Versuchspersonen zu den Gruppen kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Patienten die gleichen Therapien erhalten haben und dass die Behandlungsunterschiede ausschließlich auf die jeweiligen Interventionen zurückzuführen sind. Das methodisch unangreifbarste Vorgehen zum Vergleich verschiedener Therapieverfahren ist unbestritten die randomisierte, doppelblind, kontrollierte Studie (RCT). Zugleich werden ausschließlich auf RCT basierte Therapieempfehlungen kritisiert, da aufgrund der engen Ein- und Ausschlusskriterien in RCTs in diesen häufig nicht der klinische Alltag abgebildet wird. So werden häufig sehr strenge Ausschlusskriterien formuliert, wie das Vorliegen von somatischer oder psychiatrischer Komorbidität, Chronifizierung oder Therapieresistenz in der

Vorgeschichte. Auch weitere parallele Therapien in kontrollierten Studien sind weitestgehend starken Einschränkungen unterworfen.

Folglich wird vielfach gefordert, die aus RCTs stammenden Erkenntnisse in naturalistischen Studien zu replizieren und zu erweitern (Willich, 2006), da die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Behandlungsalltag durch die beschriebenen Einschränkungen oftmals gering ist. Dieses konnte auch in der STAR*D Studie im Vergleich zu Phase III Studien, welche RCTs oft darstellen, nachgewiesen werden. Nur 22 % der in STAR*D eingeschlossenen Patienten würden auch gleichzeitig die Kriterien von RCTs erfüllen, was vor allem durch mehr Komorbiditäten und eine längere Erkrankungsdauer erklärt wird (Wisniewski et al., 2009). Neben diesen methodischen Einschränkungen bietet das naturalistische Design der vorliegenden Studien aber auch wesentliche Vorteile: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen eine höhere externe Validität auf als Ergebnisse aus Untersuchungen von standardisierten Therapieprogrammen im experimentellen Setting. Daher können die Befunde dieser Untersuchung in stärkerem Maße auf die akutpsychiatrische, stationäre Behandlung unipolarer Depressionen generalisiert werden.

4. Zusammenfassung

In den vorliegenden Studien wurden Merkmale und Einflussfaktoren sowie spezifische Interventionen bei Patienten mit einer schweren depressiven Episode im Rahmen der stationären Behandlung untersucht. Patienten mit einer depressiven Erkrankung bei denen eine stationäre Behandlungsindikation besteht, haben häufig eine schwer ausgeprägte depressive Symptomatik, einen rezidivierenden oder chronischen Verlauf ihrer Erkrankung und häufig mehrere psychiatrische und somatische Komorbiditäten, wie z.B. komorbide Persönlichkeitsstörungen. Somit stellen sie eine besondere Herausforderung in der Behandlung depressiver Erkrankungen dar. In der ersten Arbeit wurde untersucht, inwiefern dysfunktionale Kognitionen bei depressiven Patienten in der stationären Behandlung einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben, welche Faktoren dysfunktionale Kognitionen beeinflussen und inwiefern diese während der stationären Behandlung veränderbar sind. Über die Dysfunctional Attitude Scale (DAS) wurde die dysfunktionalen Kognitionen bei Patienten mit unipolarer Depression erfasst. Wir konnten nachweisen, dass das Ausmaß der depressiven Symptomatik bei Aufnahme, höheres Alter, komorbide Persönlichkeitsstörungen und eine rezidivierende depressive Erkrankung sowie die Anzahl früherer depressiver Episoden höhere DAS-Werte prädizieren. Während der stationären Behandlung zeigte sich eine Abnahme der dysfunktionalen Kognitionen, jedoch deutlich geringer, als die der depressiven Symptome. Höhere DAS-Werte resultierten in einer geringeren Verbesserung depressiver Symptome während der Behandlung und in geringeren Remissionsraten. Additive kognitive Verhaltenstherapie führte zu einer Abnahme der depressiven Symptomatik, nicht jedoch zu einer stärkeren Abnahme dysfunktionaler Kognitionen. Dysfunktionale Kognitionen sind folglich ein relevanter Behandlungsparameter mit einer deutlichen Veränderungsstabilität. Weiterhin untersuchten wir einen nicht-depressionsspezifischen Parameter, welcher jedoch in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt. Die "Health Related Quality of Life" (HRQoL) bezeichnet das persönliche Wohlbefinden in Abhängigkeit von Erkrankungen und körperlichen und psychischen Einschränkungen und wird zunehmend als relevanter Faktor für Therapieerfolg angesehen, da die Erfassung der rein depressiven Symptomatik häufig nicht ausreichend aussagekräftig ist. Über den Short-Form Gesundheitsfragebogen (SF-12) evaluierten wir die subjektive Lebensqualität vor und nach der stationären Behandlung bei Patienten mit einer schweren unipolaren Depression. Während der stationären Behandlung stieg die HRQoL signifikant an, jedoch geringer, als die depressive Symptomatik abnahm. Verschiedene Faktoren waren mit einer reduzierten Lebensqualität am Behandlungsende assoziiert, wie eine hohe Ausprägung depressiver Symptome, ein höheres Lebensalter, eine rezidivierende depressive Störung, die Dauer der aktuellen Episode sowie komorbide psychiatrische und somatische Diagnosen. Aber auch Antidepressiva-Wechsel während der Behandlung und

die Anzahl der Medikamente bei Entlassung waren signifikante Prädiktoren für eine geringere HRQoL am Behandlungsende. Der Zusammenhang von somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten mit der psychischen und physischen Gesundheit, auch und insbesondere während einer stationären Behandlung einer Depression, sind relevante Ergebnisse dieser Untersuchung. Insbesondere somatische Erkrankungen werden bei psychiatrischen Patienten weiterhin nicht ausreichend diagnostiziert und therapiert. Unsere Studie weist auf die Bedeutung dieser Komorbiditäten hin, da diese einen erheblichen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität und damit auch auf das Behandlungsergebnis haben. Ein weiterer Faktor, der für die Behandlung stationärer Patienten mit einer unipolaren Depression eine wichtige Rolle spielt, ist die Chronizität der Erkrankung. Zwischen 20-30% der Patienten mit einer unipolaren Depression entwickeln einen chronischen Verlauf. Neben einem schlechteren Behandlungsergebnis, zeigen sich auch eine erhöhte Suizidrate, häufigere und komplexere Komorbiditäten, sowie ausgeprägtere Einschränkungen des körperlichen und psychischen Funktionsniveaus. Zusätzlich kennzeichnend sind ein früher Beginn, eine positive Familienanamnese, psychiatrische Komorbiditäten sowie ein geringeres Level sozialer Integration. Wir konnten in einer Analyse einer großen stationären Patientengruppe von Patienten mit schwer ausgeprägter depressiver Symptomatik zeigen, dass die Chronizität der Erkrankung ein wichtiger Parameter für das Behandlungsergebnis insbesondere während der stationären Behandlung darstellt. Der Anteil der chronisch depressiven Patienten war mit 13,6 % vergleichsweise gering im Vergleich mit anderen Studien, was möglicherweise darin begründet liegt, dass bei Patienten mit einer Dysthymie seltener eine stationär-psychiatrisch Behandlung durchgeführt wird. Wir konnten ebenfalls nachweisen, dass Patienten mit einer chronischen Depression ausgeprägtere depressive Symptome und häufiger psychiatrische Komorbiditäten sowie eine längere stationäre Behandlungsdauer aufwiesen als Patienten mit einer episodischen Depression. Obwohl die Abnahme der depressiven Symptome während der stationären Behandlung über beide Gruppen vergleichbar war, zeigten Patienten mit einer chronischen Depression signifikant niedrigere Remissions- und Responseraten. Spezifische Behandlungsstrategien, wie z.B. das Cognitive Behavioral System of Psychotherapy (CBASP) sind notwendig, um bei Patienten mit einer schwer depressiven Symptomatik und chronifiziertem Verlauf eine langfristige Symptomverbesserung zu erreichen. Die Empfehlung einer kombinierten Behandlung aus Pharmakotherapie und Psychotherapie bei schwer depressiven Patienten wird auch durch die S3-Leitlinie zur Behandlung der Unipolaren Depression empfohlen. Inwiefern jedoch auch die Kombinationsbehandlung in der stationären Behandlung additive Effekte gegenüber der alleinigen Pharmakotherapie erbringt, ist durch Studien nicht ausreichend belegt. In der vierten Studie konnten wir darstellen, dass die Kombination aus Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie auch während der stationären

psychiatrischen Behandlung bei Patienten mit einer schweren Depression zu besseren Behandlungsergebnissen führte, als die alleinige, vor allem auf der Pharmakotherapie basierenden stationär-psychiatrische Behandlung. Patienten mit einer kombinierten Behandlung wiesen deutlich geringere depressive Symptome und signifikant höhere Response- und Remissionsraten am Behandlungsende auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind daher ein eindeutiges Plädoyer für die kombinierte Behandlung, insbesondere auch gegenüber den Kostenträgern der stationär-psychiatrischen Behandlung. Neben der Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie untersuchten wir in der letzten vorliegenden Arbeit, inwiefern sich verschiedene pharmakologische Therapiestrategien nach initialem Therapieversagen auf eine antidepressive Monotherapie in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. Fehlende Remission auf eine erste antidepressive Monotherapie tritt in bis zu 60 % der Patienten auf und ist daher mehr die Regel als die Ausnahme. Dennoch gab es bis vor wenigen Jahren nur unzureichend Ergebnisse aus Studien, wie nach Non-Response optimalerweise pharmakologisch fortzufahren ist. Gute Evidenz ist mittlerweile für die Augmentation mit Lithium oder atypischen Antipsychotika vorhanden, deutlich geringer sind die Wirksamkeitsnachweise für einen Antidepressiva-Wechsel oder die Antidepressiva-Kombination. In einer Gruppe von stationär-psychiatrischen Patienten mit einer unipolaren Depression und Non-Response auf eine initiale antidepressive Monotherapie untersuchten wir, inwiefern sich die genannten Therapiestrategien im zweiten Behandlungsschritt in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. Wir konnten in Übereinstimmung mit den mittlerweile zur Verfügung stehenden Studien nachweisen, dass die Lithiumaugmentation bzw. die Augmentation mit atypischen Antipsychotika der reinen Behandlung mit Antidepressiva (Antidepressiva-Wechsel, Antidepressiva-Kombination) hinsichtlich Response- und Remissionsraten überlegen ist. Möglicherweise ist das breitere Wirkungsprofil von Lithium und der atypischen Antipsychotika in Ergänzung zur eher homogenen Gruppe der Antidepressiva ein entscheidender Faktor bei der besseren Wirksamkeit. Dennoch sollten auch die möglichen Nebenwirkungen beider Substanzklassen sorgfältig in der Therapie beobachtet werden.

Durch die Erkenntnisse der vorliegenden Habilitationsschrift werden die spezifischen Charakteristika von Patienten mit schwer depressiven Störungen während der stationären Behandlung genauer beschrieben und verschiedene therapeutische Ansätze in ihrer Wirksamkeit evaluiert. Hieraus ergeben sich wichtige Hinweise für aktuelle und zukünftige Behandlungsstrategien für diese schwer kranke Patientengruppe.

5. Literaturangaben aus dem freien Text

- Adli, M., Bschor, T., Bauer, M., Lucka, C., Lewitzka, U., Ising, M., . . . Baethge, C. (2009). Long-term outcome after lithium augmentation in unipolar depression: focus on HPA system activity. *Neuropsychobiology*, *60*(1), 23-30. doi: 10.1159/000234814
- Adli, M., Hollinde, D. L., Stamm, T., Wiethoff, K., Tsaouridu, M., Kirchheiner, J., . . . Bauer, M. (2007). Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry*, *62*(11), 1295-1302. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.023
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev ed.). Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. from <http://www.psychiatry.org/dsm5>
- Angermeyer, M. C., Holzinger, A., Matschinger, H., & Stengler-Wenzke, K. (2002). Depression and quality of life: results of a follow-up study. *Int J Soc Psychiatry*, *48*(3), 189-199.
- Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V., & Klein, D. N. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *J Affect Disord*, *115*(1-2), 112-121. doi: 10.1016/j.jad.2008.09.023
- Backenstrass, M., Joest, K., Frank, A., Hingmann, S., Mundt, C., & Kronmüller, K. T. (2006). Preferences for treatment in primary care: a comparison of nondepressive, subsyndromal and major depressive patients. *Gen Hosp Psychiatry*, *28*(2), 178-180. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2005.10.001
- Baghai, T. C., Blier, P., Baldwin, D. S., Bauer, M., Goodwin, G. M., Fountoulakis, K. N., . . . Möller, H. J. (2012). Executive summary of the report by the WPA section on pharmacopsychiatry on general and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *262*(1), 13-22. doi: 10.1007/s00406-011-0274-7
- Bauer, M., Pfennig, A., Linden, M., Smolka, M. N., Neu, P., & Adli, M. (2009). Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol*, *29*(4), 327-333. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ac4839

- Beaulieu, J. M., & Caron, M. G. (2008). Looking at lithium: molecular moods and complex behaviour. *Mol Interv*, 8(5), 230-241. doi: 10.1124/mi.8.5.8
- Bech, P. (2005). Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants? *CNS Drugs*, 19(4), 313-324. doi: 1944 [pii]
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Causes and treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. . New York: Guilford.
- Beevers, C. G., Keitner, G. I., Ryan, C. E., & Miller, I. W. (2003). Cognitive predictors of symptom return following depression treatment. *J Abnorm Psychol*, 112(3), 488-496.
- Blanco, C., Okuda, M., Markowitz, J. C., Liu, S. M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2010). The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 71(12), 1645-1656. doi: 10.4088/JCP.09m05663gry
- Blier, P., & Szabo, S. T. (2005). Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 8, 30-40.
- Brakemeier, E. L., Engel, V., Schramm, E., Zobel, I., Schmidt, T., Hautzinger, M., . . . Normann, C. (2011). Feasibility and outcome of cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) for chronically depressed inpatients: a pilot study. *Psychother Psychosom*, 80(3), 191-194. doi: 10.1159/000320779
- Brakemeier, E. L., Merkl, A., Wilbertz, G., Quante, A., Regen, F., Buhrsch, N., . . . Bajbouj, M. (2014). Cognitive-behavioral therapy as continuation treatment to sustain response after electroconvulsive therapy in depression: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 76(3), 194-202. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.030
- Brakemeier, E. L., & Normann, C. (2012). *Wege aus der chronischen Depression. Das CBASP Praxisbuch*. Weinheim: Beltz.
- Brakemeier, E. L., Radtke, M., Engel, V., Zimmermann, J., Tuschen-Caffier, B., Hautzinger, M., . . . Normann, C. (2015). Overcoming treatment resistance in chronic depression: a pilot study on outcome and feasibility of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy as an inpatient treatment program. *Psychother Psychosom*, 84(1), 51-56. doi: 10.1159/000369586
- Bschor, T. (2010). Therapy-resistant depression. *Expert Rev Neurother*, 10(1), 77-86. doi: 10.1586/ern.09.137
- Bschor, T., & Adli, M. (2008). Treatment of depressive disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 105(45), 782-792.

- Bschor, T., & Baethge, C. (2010). No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand*, *121*(3), 174-179. doi: ACP1458 [pii] 10.1111/j.1600-0447.2009.01458.x
- Bschor, T., Bauer, M., & Adli, M. (2014). Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int*, *111*(45), 766-776. doi: 10.3238/arztebl.2014.0766
- Center for Control Disease and Prevention. (2014). Retrieved 25.08.2014, from <http://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>
- Crossley, N. A., & Bauer, M. (2007). Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*, *68*(6), 935-940.
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry*, *58*(7), 376-385.
- Cuijpers, P., Clignet, F., van Meijel, B., van Straten, A., Li, J., & Andersson, G. (2011). Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, *31*(3), 353-360. doi: 10.1016/j.cpr.2011.01.002
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2009). Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, *70*(9), 1219-1229. doi: 10.4088/JCP.09r05021
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds, C. F., 3rd. (2014). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*, *13*(1), 56-67. doi: 10.1002/wps.20089
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, *30*(1), 51-62. doi: 10.1016/j.cpr.2009.09.003
- Davies, M. A., Sheffler, D. J., & Roth, B. L. (2004). Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Rev*, *10*(4), 317-336.
- De Hert, M., van Winkel, R., Silic, A., Van Eyck, D., & Peuskens, J. (2010). Physical health management in psychiatric settings. *Eur Psychiatry*, *25 Suppl 2*, S22-28. doi: 10.1016/S0924-9338(10)71702-8
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, . . . DGRW für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. (2009, 23.09.2010). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung. 1. Auflage 2009. 2009, from www.dgppn.de, www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.

- Farabaugh, A., Mischoulon, D., Schwartz, F., Pender, M., Fava, M., & Alpert, J. (2007). Dysfunctional attitudes and personality disorder comorbidity during long-term treatment of MDD. *Depress Anxiety*, *24*(6), 433-439. doi: 10.1002/da.20174
- Fava, G. A., & Tomba, E. (2010). New modalities of assessment and treatment planning in depression: the sequential approach. *CNS Drugs*, *24*(6), 453-465. doi: 10.2165/11531580-000000000-00000
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, *303*(1), 47-53. doi: 303/1/47 [pii] 10.1001/jama.2009.1943
- Gaebel, W., Kowitz, S., & Zielasek, J. (2012). The DGPPN research project on mental healthcare utilization in Germany: inpatient and outpatient treatment of persons with depression by different disciplines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *262 Suppl 2*, S51-55. doi: 10.1007/s00406-012-0363-2
- Garratt, G., Ingram, R. E., Rand, K. L., & Sawalani, G. (2007). Cognitive processes in cognitive therapy: Evaluation of the mechanisms of change in the treatment of depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *14*, 224-239.
- Gaudiano, B. A., & Miller, I. W. (2007). Dysfunctional cognitions in hospitalized patients with psychotic versus nonpsychotic major depression. *Compr Psychiatry*, *48*(4), 357-365. doi: 10.1016/j.comppsy.2007.03.003
- Gilmer, W. S., Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Luther, J., Howland, R. H., . . . Alpert, J. (2005). Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand*, *112*(6), 425-433. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00633.x
- Hamilton, K. E., & Dobson, K. S. (2002). Cognitive therapy of depression: pretreatment patient predictors of outcome. *Clin Psychol Rev*, *22*(6), 875-893.
- Härter, M., Klesse, C., Bermejo, I., Schneider, F., & Berger, M. (2010). Unipolar depression: diagnostic and therapeutic recommendations from the current S3/National Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int*, *107*(40), 700-708. doi: 10.3238/arztebl.2010.0700
- Hautzinger, M. (2013). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Behandlungsanleitungen und Materialien*: BeltzPVU.
- Hautzinger, M., Joormann, J., & Keller, F. (2005). *Die Skala dysfunktionaler Einstellungen (DAS)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hirschfeld, R. M., Montgomery, S. A., Keller, M. B., Kasper, S., Schatzberg, A. F., Moller, H. J., . . . Bourgeois, M. (2000). Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry*, *61*(4), 268-275.

- Hölzel, L., Härter, M., Reese, C., & Kriston, L. (2011). Risk factors for chronic depression--a systematic review. *J Affect Disord, 129*(1-3), 1-13. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.025
- Jensen, N. H., Rodriguez, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C., Rothman, R. B., & Roth, B. L. (2008). N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology, 33*(10), 2303-2312.
- Juckel, G., & Mavrogiorgou, P. (2006). Interaction of lithium with neurotransmitter systems: serotonin and others. In M. Bauer, P. Grof & B. Müller-Oerlinghausen (Eds.), *Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide*. (pp. 329-340). London: Informa healthcare.
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J., . . . Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med, 342*(20), 1462-1470. doi: 10.1056/NEJM200005183422001
- Kennedy, N., & Paykel, E. S. (2004). Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord, 80*(2-3), 135-144. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00054-5
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., . . . Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA, 289*(23), 3095-3105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095 289/23/3095 [pii]
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med, 5*(2), e45. doi: 07-PLME-RA-0042 [pii] 10.1371/journal.pmed.0050045
- Köhler, S., Fischer, T., Brakemeier, E.-L., & Sterzer, P. (2015). Successful treatment of severe persistent depressive disorder with a sequential approach: ECT followed by CBASP. *Psychother Psychosom, in press*.
- Köhler, S., Hoffmann, S., Unger, T., Steinacher, B., Dierstein, N., & Fydrich, T. (2013). Effectiveness of cognitive-behavioural therapy plus pharmacotherapy in inpatient treatment of depressive disorders. *Clin Psychol Psychother, 20*(2), 97-106. doi: 10.1002/cpp.795
- Köhler, S., Sterzer, P., & Brakemeier, E.-L. (2014). Das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) als schulenübergreifende Psychotherapie der chronischen Depression. *Nervenheilkunde 4* (217-312), 241-251.

- Köhler, S., Sterzer, P., Norman, C., Berger, M., & Brakemeier, E.-L. (2015). Überwindung der Therapieresistenz von chronisch depressiven Patienten: Die Bedeutung der stationären Psychotherapie *Nervenarzt*, *submitted*.
- Köhler, S., Unger, T., Hoffmann, S., Mackert, A., Ross, B., & Fydrich, T. (2014). The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression. *Qual Life Res.* doi: 10.1007/s11136-014-0811-8
- Köhler, S., Unger, T., Hoffmann, S., Mackert, A., Ross, B., & Fydrich, T. (2015). Dysfunctional cognitions of depressive inpatients and their relationship with treatment outcome. *Compr Psychiatry*. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.12.020
- Köhler, S., Unger, T., Hoffmann, S., Steinacher, B., & Fydrich, T. (2013). Acute and long-term treatment outcome in depressed inpatients with vs. without anxious features: results of a one-year follow-up study. *J Affect Disord*, *150*(3), 1055-1061. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.043
- Köhler, S., Unger, T., Hoffmann, S., Steinacher, B., Fydrich, T., & Bschor, T. (2013). Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry*, *46*(2), 69-76. doi: 10.1055/s-0032-1323677
- Köhler, S., Wiethoff, K., Ricken, R., Stamm, T., Baghai, T. C., Fisher, R., . . . Adli, M. (2014). Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders. *J Affect Disord*, *173C*, 126-133. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.059
- Kruijt, A. W., Antypa, N., Booij, L., de Jong, P. J., Glashouwer, K., Penninx, B. W., & Van der Does, W. (2013). Cognitive reactivity, implicit associations, and the incidence of depression: a two-year prospective study. *PLoS One*, *8*(7), e70245. doi: 10.1371/journal.pone.0070245
- Lopes Rocha, F., Fuzikawa, C., Riera, R., Ramos, M. G., & Hara, C. (2013). Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. *J Affect Disord*, *144*(1-2), 1-6. doi: 10.1016/j.jad.2012.04.048
- Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, *367*(9524), 1747-1757. doi: S0140-6736(06)68770-9 [pii] 10.1016/S0140-6736(06)68770-9
- McCullough, J. P. (2000). *Treatment of Chronic Depression. Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*. . New York: The Guilford Press.
- Möller, H. J. (2008). Outcomes in major depressive disorder: the evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry*, *9*(2), 102-114. doi: 10.1080/15622970801981606

- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, *370*(9590), 851-858. doi: S0140-6736(07)61415-9 [pii] 10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Nelson, J. C. (2003). Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*, *64 Suppl 1*, 5-12.
- Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, *166*(9), 980-991.
- Oeljeschläger, B., & Müller-Oerlinghausen, B. (2004). Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Dtsch Arztebl*, *101*(19), A-1337-1340.
- Pira, L., Mongeau, R., & Pani, L. (2004). The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*, *504*(1-2), 61-64. doi: S0014-2999(04)01120-3 [pii] 10.1016/j.ejphar.2004.09.053
- Pyne, J. M., Bullock, D., Kaplan, R. M., Smith, T. L., Gillin, J. C., Golshan, S., . . . Williams, D. K. (2001). Health-related quality-of-life measure enhances acute treatment response prediction in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*, *62*(4), 261-268.
- Rocha, F. L., Fuzikawa, C., Riera, R., & Hara, C. (2012). Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, *32*(2), 278-281. doi: 10.1097/JCP.0b013e318248581b
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., . . . Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, *163*(11), 1905-1917.
- Scher, C. D., Ingram, R. E., & Segal, Z. V. (2005). Cognitive reactivity and vulnerability: empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clin Psychol Rev*, *25*(4), 487-510. doi: 10.1016/j.cpr.2005.01.005
- Schramm, E., van Calker, D., Dykieriek, P., Lieb, K., Kech, S., Zobel, I., . . . Berger, M. (2007). An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *Am J Psychiatry*, *164*(5), 768-777. doi: 10.1176/appi.ajp.164.5.768
- Segal, Z. V., Gemar, M., & Williams, S. (1999). Differential cognitive response to a mood challenge following successful cognitive therapy or pharmacotherapy for unipolar depression. *J Abnorm Psychol*, *108*(1), 3-10.

- Segal, Z. V., Kennedy, S., Gemar, M., Hood, K., Pedersen, R., & Buis, T. (2006). Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(7), 749-755. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.749
- Spielmanns, G. I., Berman, M. I., Linardatos, E., Rosenlicht, N. Z., Perry, A., & Tsai, A. C. (2013). Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*, *10*(3), e1001403. doi: 10.1371/journal.pmed.1001403
- Stravynski, A., Verreault, R., Gaudette, G., Langlois, R., Gagnier, S., & Larose, M. (1994). The treatment of depression with group behavioural-cognitive therapy and imipramine. *Can J Psychiatry*, *39*(7), 387-390.
- Sung, S. C., Haley, C. L., Wisniewski, S. R., Fava, M., Nierenberg, A. A., Warden, D., . . . Rush, A. J. (2012). The impact of chronic depression on acute and long-term outcomes in a randomized trial comparing selective serotonin reuptake inhibitor monotherapy versus each of 2 different antidepressant medication combinations. *J Clin Psychiatry*, *73*(7), 967-976. doi: 10.4088/JCP.11m07043
- Teasdale, J. D., Scott, J., Moore, R. G., Hayhurst, H., Pope, M., & Paykel, E. S. (2001). How does cognitive therapy prevent relapse in residual depression? Evidence from a controlled trial. *J Consult Clin Psychol*, *69*(3), 347-357.
- Thase, M. E. (2011b). Antidepressant combinations: widely used, but far from empirically validated. *Can J Psychiatry*, *56*(6), 317-323.
- Trivedi, M. H. (2001). Sensitizing clinicians and patients to the social and functional aspects of remission. *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 19*, 32-35.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., . . . Fava, M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, *163*(1), 28-40.
- Unger, T., Hoffmann, S., Köhler, S., Mackert, A., & Fydrich, T. (2013). Personality disorders and outcome of inpatient treatment for depression: a 1-year prospective follow-up study. *J Pers Disord*, *27*(5), 636-651. doi: 10.1521/pedi_2012_26_052
- van Calker, D. (2006). Lithium and cellular signal transduction pathways. In M. Bauer, P. Grof & B. Müller-Oerlinghausen (Eds.), *Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide*. (pp. 341-364). London: Informa healthcare.
- von Wolff, A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, *144*(1-2), 7-15. doi: S0165-0327(12)00451-X [pii] 10.1016/j.jad.2012.06.007

- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., . . . Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *380*(9859), 2163-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Wang, J. F., & Young, L. T. (2006). Effects of lithium on gene expression. . In M. Bauer, P. Grof & B. Müller-Oerlinghausen (Eds.), *Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide*. (pp. 365-380). London: Informa healthcare.
- Ware, J., Jr., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*, *34*(3), 220-233.
- Weich, S., Churchill, R., & Lewis, G. (2003). Dysfunctional attitudes and the common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*, *75*(3), 269-278. doi: S0165032702000538 [pii]
- Wiersma, J. E., Hovens, J. G., van Oppen, P., Giltay, E. J., van Schaik, D. J., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2009). The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry*, *70*(7), 983-989.
- Wiersma, J. E., Van Schaik, D. J., Hoogendorn, A. W., Dekker, J. J., Van, H. L., Schoevers, R. A., . . . Van Oppen, P. (2014). The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*, *83*(5), 263-269. doi: 10.1159/000360795
- Willich, S. (2006). Randomisierte kontrollierte Studien - pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Ärzteblatt*, *103*, A2524-2529.
- Wisniewski, S. R., Rush, A. J., Nierenberg, A. A., Gaynes, B. N., Warden, D., Luther, J. F., . . . Trivedi, M. H. (2009). Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. *Am J Psychiatry*, *166*(5), 599-607. doi: appi.ajp.2008.08071027 [pii] 10.1176/appi.ajp.2008.08071027
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(9), 655-679. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
- World Health Organization. (2009, 24.11.2009). The world health report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope Chapter 2: Burden of Mental and Behavioural Disorders. Retrieved 13.07.2009, from <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index3.html>

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

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.

.....

Datum

.....

Unterschrift