

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (CC15)  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte  
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.phil. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

**Pharmakotherapeutische Akutbehandlung der Depression und  
Transgenerationale Suizidalität**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jonathan Friedrich Henssler  
geboren am \_\_\_\_\_ in Konstanz

Eingereicht: Juni 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1. Gutachter:

2. Gutachter:

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1 __EINLEITUNG__	4
1.1 Antidepressiva in der Behandlung der Akuten Depression	5
1.2 Die familiäre Häufung affektiver Störungen und Suizidalität	10
1.3 Methodische Grundlagen – Meta-Analytik	11
1.4 Hinführung zum Thema der Arbeit	13
2 __EIGENE ARBEITEN__	15
2.1 Studie 1	15
2.2 Studie 2	26
2.3 Studie 3	36
2.4 Studie 4	53
2.5 Studie 5	69
3 __DISKUSSION__	80
3.1 Relevanz und Translation	80
3.2 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeiten und öffentliche wissenschaftliche Diskussion	93
4 __ZUSAMMENFASSUNG__	98
5 __LITERATUR__	100
DANKSAGUNG	107
ERKLÄRUNG	108

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin oder Serotonin
95% CI	95% Confidence Interval – 95%-Konfidenzintervall
AD	Antidepressant – Antidepressivum
FCSQ	Family Communication on Suicidality Questionnaire
MenTraS	Mentalisierungsprozesse Transgenerationaler Suizidalität
NNT	Number Needed to Treat
NVL	Nationale Versorgungs-Leitlinie
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomized controlled trial – Randomisiert kontrollierte Studie
RoB	Risk of Bias – Risiko für Verzerrungen
RR	Relatives Risiko
SMD	Standardized Mean Difference – standardisierte Mittelwertsdifferenz
SNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TraFaSu	Transgenerationale und Familiäre Aspekte von Suizidalität
TraInSu	Transgenerationale und individuelle Erklärungsmodelle von Suizidalität
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## 1 Einleitung

*Die besondere Herausforderung der medizinischen Wissenschaft besteht heutzutage darin, die zunehmend unüberschaubare Fülle weltweiter Forschungsergebnisse in für die Therapie verwertbare Botschaften umzumünzen.*

Diese Überlegung bildet das Fundament und den Antrieb aller in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Arbeiten. Inhaltlich befassen sich die Arbeiten mit der Pharmakotherapie der akuten Depression und der Transgenerationalität des Suizidrisikos.

Die Fragen nach der relativen Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo und nach dem optimalen Behandlungsvorgehen bei unzureichendem Ansprechen auf eine erste Therapie mit Antidepressiva zählen zu den klinisch wohl drängendsten Fragen in der Akutbehandlung der Depression. Vor diesem Hintergrund behandelt der Hauptteil der in der vorliegenden Arbeit präsentierten Studien pharmakotherapeutische Aspekte der Akutbehandlung affektiver Störungen. Im Zentrum der wissenschaftlichen Forschungen steht dabei die Behandlung der unipolaren Depression mit Antidepressiva in der Akutphase der Erkrankung. Gemeinsames Ziel der entsprechenden in der Habilitationsschrift zusammengefassten Studien ist es u.a. der Praxis wissenschaftlich abgesicherte Informationen über den optimalen Einsatz von Antidepressiva zur Verfügung zu stellen. Geforscht wurde u. a. nach statistisch belastbaren Anhaltspunkten, ob eine langfristige antidepressive Wirkung nicht allein auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung, sondern auch auf eine pharmakologische Wirkung zurückzuführen ist. Weitere Forschungen behandeln die Fragen nach dem Verlauf des Ansprechens auf eine Pharmakotherapie, dem optimalen Zeitpunkt eines Therapiewechsels bei

unzureichendem Ansprechen, sowie die Frage nach Wirksamkeit und Verträglichkeit der antidepressiven Kombinationstherapie.

Als eigenständiger weiterer Forschungsschwerpunkt wird die Transgenerationalität affektiver Störungen am Beispiel der Suizidalität betrachtet. Hier ging es dem Verfasser und den weiteren Mitgliedern des Forschungsteams darum, das transgenerationale Suizidrisiko zu quantifizieren, sowie auf Basis der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Transmissionswegen und Einflussfaktoren ein Modell der familiären Weitergabe von Suizidalität zu entwerfen, anhand dessen Strategien zur Suizidprävention für die Praxis entwickelt werden können.

Eine verbindende Klammer zwischen allen vorgestellten Studien ist die gewählte Forschungsmethode. So beruhen sämtliche in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse auf der Methodik der Meta-Analyse. In diese spezifische Methode wird daher in einem einleitenden Kapitel (1.3.) gesondert eingeführt.

## **1.1 Antidepressiva in der Behandlung der Akuten Depression**

Eine der eindrucklichsten und klinisch anschaulichsten Beschreibungen der Symptomatik einer akuten Depression findet sich nicht in Standardwerken der Psychopathologie, sondern in der Erstbeschreibung der Wirkung von Imipramin, dem ersten vermarkteten trizyklischen Antidepressivum, durch Roland Kuhn (Kuhn 1957). Kuhn beschreibt hier, wie sich die depressiven Symptome unter Wirkung der Substanz (Imipramin = G 22355) auflösen:

Die bereits durch eine Beobachtung der Kranken von außen feststellbaren Symptome der depressiven Verstimmung werden unter G 22355 oft sehr deutlich besser. Die Mimik löst sich, sie gewinnt ihre Modulations- und Ausdrucksfähigkeit zurück. Die Kranken werden allgemein lebhafter, die depressive Flüsterstimme wird lauter, die Kranken erscheinen gesprächiger, das

Jammern und Weinen hört auf. Wenn in der Depression eine unzufrieden-nörglerische oder gereizte Stimmung bestanden hatte, macht diese einem freundlichen, zufriedenen und zugänglichen Wesen Platz. Hypochondrische und neurasthenische Klagen treten zurück oder verschwinden ganz. Kranke, die während der Depression am Morgen kaum aus dem Bett aufstehen wollten, verlassen dieses schon frühzeitig ganz von sich aus mit andern Patienten. Sie nehmen wieder Beziehungen mit andern Menschen auf, beginnen sich zu unterhalten, nehmen am allgemeinen Anstaltsleben teil, schreiben Briefe und bekümmern sich wieder um ihre familiären Angelegenheiten. Sie nehmen spontan eine Arbeit auf, verrichten dabei etwas, wie überhaupt die Langsamkeit aus ihrem Wesen weicht und einem normalen Lebenstempo Platz macht. Mit der Besserung werden die Kranken auf der Abteilung rasch beliebt, sie wirken in ihrer Stimmung und im ganzen Benehmen ausgeglichen. Mehrmals sind die Angehörigen in heller Begeisterung in der Sprechstunde des Arztes erschienen und haben erklärt, so gut sei der Kranke seit langer Zeit nie mehr gewesen. Meistens, aber nicht immer, bemerken die Kranken die Veränderung auch selbst, geben sie zu, ja sie sind verständlicherweise selbst hocherfreut darüber und sprechen von einer «Wunderkur». Die Gefühle der Schwere, der Müdigkeit und Schwäche, die Bedrücktheit, die innere Spannung, Verkrampfung oder Unruhe lösen sich. Die Kranken fühlen sich wieder frei, die Hemmung im Denken und Handeln schwindet, die Gedanken und die Aktivität kehren zurück. Eine traurige, gedrückte, verzweifelte oder angstvolle Stimmung schlägt um in eine neutral-unbeschwerte oder auch leicht heitere mit dem Gefühl des Gesundwerdens und steigender Kraft; krankhafte Schuldgefühle, Verarmungs- und Versündigungsideen verschwinden einfach oder verlieren ihre affektive Betonung, rücken in die Ferne, der Kranke steht ihnen gleichgültiger, distanzierter gegenüber. Ein heftigster Selbstmordantrieb ist gelegentlich plötzlich nicht mehr da! (Kuhn 1957)

Die klinische Realität der Behandlung mit Antidepressiva gestaltet sich hingegen wesentlich schwieriger, als diese euphorische Erstbeschreibung der Wirkung von Imipramin als wahres Wundermittel hoffen ließ. Gleichwohl legt auch schon Kuhn in seiner Erstbeschreibung die Problematiken des verzögerten Wirkeintritts und des lediglich partiellen oder sogar vollständig ausbleibenden Ansprechens offen dar:

Die Wirkung von G 22355 auf depressive Zustände tritt bei bestimmten Fällen schlagartig nach einer Behandlung von 2-3 Tagen ein und ist dann gleich voll ausgeprägt, so daß man

sagen muß, die ganze Depression sei verschwunden. Oft erfolgt der plötzliche Umschlag der Stimmung erst nach etwa 1-4 Wochen, gelegentlich auch bloß nach und nach im Verlauf mehrerer Wochen. [...] Sicher kann gesagt werden, daß nicht alle depressiven Zustände auf G 22355 ansprechen. Gelegentlich bleibt eine Wirkung überhaupt aus. Wir schätzen, mit allen gebotenen Vorbehalten, die bei einer üblichen klinischen Diagnostik versagenden Fälle auf etwa 1/5-1/4. Bei ungefähr 1/4-1/2 der Fälle ist der Erfolg derjenige einer *Vollremission*. Beim Rest der Kranken erzielt G 22355 zwar eine deutliche Besserung, die völlig genügen kann, um das spontane Abklingen der Krankheit abwarten zu können, aber *keine völlige Remission*. (Kuhn 1957)

Diese Darstellung und Einschätzung gilt *cum grano salis* letztlich bis heute unverändert, tatsächlich auch in Hinblick auf die Raten des Ansprechens und der Teil- und Vollremission. Auch nach über 60 Jahren klinischer Praxis und Forschung und der Entwicklung und Zulassung einer Vielzahl weiterer Antidepressiva stellt sich die medikamentöse Behandlung der akuten Depression als hochgradig komplex dar.

– Hier und im Folgenden wird der Begriff der „Akuten Depression“ verwendet, um eine Abgrenzung von den Behandlungsphasen der Erhaltungstherapie und der Rückfallprophylaxe zu verdeutlichen. –

Mittlerweile ist deutlich geworden, dass in den meisten Fällen von Depressionen eine Behandlung mit Antidepressiva lediglich ein Baustein eines umfassenden Therapiekonzeptes sein kann.

Gleichwohl ist die Pharmakotherapie nach wie vor ein Grundelement der Behandlung depressiver Störungen. Sie kommt insbesondere in der Akutbehandlung von Erkrankungsbildern schweren Ausmaßes zum Einsatz, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren und -bausteinen, wie der Psychotherapie, Ergo- oder Soziotherapie. Im Falle der Unipolaren Depression sind Antidepressiva Mittel der ersten Wahl in der pharmakologischen Therapie (NVL Unipolare Depression 2022). Wirksamkeitsnachweise im Vergleich zu Placebo liegen

insbesondere für mittelschwere und schwere Depressionen vor (Kirsch et al. 2008). Gemäß aktueller Nationaler Versorgungsleitlinie sollten sie allen Patienten und Patientinnen mit einer mittelgradigen Depression zur Behandlung angeboten werden, im Falle einer schweren Depression in Kombination mit einer Psychotherapie (NVL Unipolare Depression 2022). In der klinischen Praxis ist die Verordnung von Antidepressiva dabei fest etabliert, nicht zuletzt aufgrund ihrer im Vergleich zur Psychotherapie in der Regel deutlich schnelleren und leichteren Verfügbarkeit. Um eine ausreichende Symptomkontrolle zu gewährleisten und wiederkehrende Krankheitsepisoden zu verhindern, ist oftmals eine langfristige Einnahme von Antidepressiva notwendig. Entscheidend für die Indikationsstellung, die Wahl von Dosis und Präparat, sowie die Bestimmung von Beginn und Beendigung der Pharmakotherapie ist dabei ein differenziertes Wissen über die (gewünschte) Wirkung, unerwünschte Nebenwirkungen, sowie Absetz- und Reboundphänomene von Antidepressiva.

Ein derart differenziertes Wissen ist zunächst auf der Seite des Behandelnden unerlässlich. Über die Aufklärung der Patienten stellt es zudem die Grundlage partizipativer Entscheidungsprozesse dar.

Die Erlangung sowie stetige Überprüfung und Aktualisierung solchen Wissens und damit einer Evidenz-Basis für ihr medizinisches Handeln und ihre Entscheidungsfindung gehört zu den essentiellen und anhaltenden Anforderungen an klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte. Dementsprechend ist die Bereitstellung hochwertiger Evidenz und von möglichst unverzerrtem Wissen eine der großen Herausforderungen für die wissenschaftliche Psychiatrie.

Das Bild der Effektivität von Antidepressiva ist lange durch selektives Reporting und Publizieren von Befunden mit höheren Effektstärken verzerrt worden (Kirsch et al.

2002). Seit den 1980er Jahren zeigt sich in placebo-kontrollierten Antidepressiva-Studien eine Steigerung der Ansprechraten sowohl für Antidepressiva-Gruppen als auch für Placebo-Gruppen – ob bei letzteren die Steigerung über die Zeit noch stärker ausgeprägt, ist Streitpunkt anhaltender Debatten (Furukawa et al. 2018; Furukawa et al. 2016; Holper 2020; Khan et al. 2017; Walsh et al. 2002). Dabei sprechen auf eine erste monotherapeutische Behandlung mit einem Antidepressivum im Sinne einer Response (mit mindestens 50%iger Verbesserung anhand etablierter Mess-Instrumente) nur etwa 40-60% der Patienten an (Trivedi et al. 2006). Gleichzeitig liegen die Response-Raten in den Placebo-Gruppen von Antidepressiva-Studien bei 30-40% (Furukawa et al. 2016; Walsh et al. 2002). Während systematische Übersichtsarbeiten eine stabile Evidenzbasis für die Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo sehen (Cipriani et al. 2018), kritisieren Methodiker extremer Sichtweisen die vorhandenen Antidepressiva-Studien grundsätzlich als mit einem unklaren oder hohen Risiko für Verzerrungen behaftet (Munkholm et al. 2019).

Damit stellen die Frage nach der relativen Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo und die Frage nach dem Behandlungsvorgehen bei unzureichendem Ansprechen auf eine erste Therapie mit Antidepressiva zwei der wohl klinisch drängendsten Fragen in der Akutbehandlung der Depression dar.

Eine Beantwortung dieser Fragen unter systematischer Zusammentragung und Analyse der vorhandenen Evidenz, mit einer Ableitung direkter klinischer Konsequenzen und Handlungsempfehlungen, ist ein zentraler Schwerpunkt meiner bisherigen Forschungsarbeiten. Dies wird anhand der ersten vier in dieser Habilitationsschrift präsentierten Studien dargestellt.

Ein weiterer zentraler Aspekt meiner wissenschaftlichen Arbeit ist die Untersuchung der Heritabilität und familiären Häufung von Suizidalität.

## 1.2 Die familiäre Häufung affektiver Störungen und Suizidalität

Eine familiäre Häufung ist für Depressionen gut belegt. Kinder und Jugendliche erkrankter Eltern haben selbst ein 2-3fach erhöhtes Risiko, eine Depression zu erleiden (Lieb et al. 2002; Weissman et al. 2006). Auch noch für Enkelkinder depressiv Erkrankter besteht ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Aus Zwillings- und Adoptionsstudien lässt sich eine relevante genetische Komponente der familiären Häufung ableiten (Kendler et al. 2018; Sullivan et al. 2000), gleichzeitig besteht eine breite Evidenz für den Einfluss von Umgebungsfaktoren und für ein Zusammenspiel aus genetischen und Umgebungsfaktoren. So zeigen Gronemann et al. den Einfluss sensibler Entwicklungs- und Altersphasen mit einem besonders hohen Risiko für Nachfahren, selbst an einer Depression zu erkranken, wenn die Depression eines Elternteils während der Kindheit oder Jugend der Nachfahren auftrat (Gronemann et al. 2023).

Im Rahmen der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der Heritabilität affektiver Störungen beschäftigte ich mich in einem weiteren in dieser Habilitationsschrift besprochenen Forschungsprojekt mit der familiären Häufung von Suizidalität.

Suizidalität lässt sich nicht auf psychische Krankheit reduzieren und Suizidalität tritt auch außerhalb von diagnostizierten psychischen Erkrankungen auf. Jedoch stellen psychiatrische Krankheitsbilder einen der relevantesten Risikofaktoren für Suizidalität dar. Affektive Störungen sind in dieser Hinsicht von besonderer Bedeutung (Yoshimasu et al. 2008). Retrospektive Untersuchungen der Ursachen nach Suiziden – sogenannte psychologische Autopsiestudien – legen nahe, dass in einem Drittel bis der Hälfte aller Suizide eine affektive Störung vorlag (Arsenault-Lapierre et al. 2004).

Ziel meiner Forschungsarbeit in der letzten der im Folgenden vorgestellten Studien waren die Untersuchung des differentiellen Einflusses von genetischen und

Umgebungsfaktoren auf die familiäre Häufung von Suizidalität und die Quantifizierung des transgenerationalen Suizidrisikos. Unter Einbeziehung weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Transmissionswegen und Einflussfaktoren wird in dieser Studie ein Modell der familiären Weitergabe von Suizidalität entworfen, welches Grundlage der Weiterentwicklung von Strategien zur Suizidprävention sein kann.

### 1.3 Methodische Grundlagen – Meta-Analytik

Der Legende nach prägte Gene V. Glass als Erster den Begriff „Meta-Analyse“. In einem wegweisenden Artikel identifizierte er bereits 1976 die stetig ansteigende Menge an Forschungsarbeiten und Publikationen als eine der größten Herausforderungen für die Wissensbildung und Forschung: „[ ] we face an abundance of information. Our problem is to find the knowledge in the information. We need methods for the orderly summarization of studies so that knowledge can be extracted from the myriad individual researches“ (Glass 1976).

Wie viel überzeugender und dringlicher muss diese schon vor 50 Jahren berechtigte Forderung erst heute in Anbetracht des exponentiell wachsenden Publikationswesens sein?

Frei nach Christopher Baethge (*on personal communication*) und Gene Glass (Glass 1976) erfüllen Meta-Analysen dabei im Wesentlichen drei Funktionen:

1. Eine Meinungsbildung zu und Bewertung von wissenschaftlichen Erkenntnissen über eine Fragestellung findet unablässig und zu gewissen Teilen außerhalb unserer bewussten Wahrnehmung statt – durch Lesen, Hören, Sehen von Publikationen und Ergebnissen. In der Regel findet dies in

selektiver und unsystematischer Form statt – Tatsache und Ausmaß dieser Selektivität sind dabei jedoch oft, oder sogar überwiegend, außerhalb unseres Bewusstseins. Meta-Analysen stellen nun einfach eine Möglichkeit dar, diese Meinungsbildung und Bewertung in systematischer Form durchzuführen.

2. Negative oder mehrdeutige Ergebnisse von Studien zur Effektivität einer Behandlung sind häufig und sie führen in der Folge oft zur Wahrnehmung einer Therapie als ineffektiv. Bei vielen Fragestellungen ist der Grund für das negative Ergebnis jedoch eine statistisch unzureichende Power der Einzelstudien. Meta-Analysen ermöglichen dann einen breiteren und weniger verzerrten Blick auf eine Fragestellung und eine Erhöhung der statistischen Power. In vielen klinisch relevanten Fragestellungen zeigt sich erst unter meta-analytischer Betrachtung ein, teilweise dann erstaunlich eindeutiger, positiver und statistisch signifikanter Effekt einer Behandlung, wo noch eine separate Beurteilung auf Grundlage der Einzelstudien eine Ineffektivität der Behandlung nahelegte. Ein eindrückliches Beispiel hierfür stellt die Meta-Analyse zur Tamoxifen-Therapie bei Brustkrebs dar (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1988).
3. Durch die Erhöhung der statistischen Power sowie die Möglichkeit zur Beurteilung der Heterogenität oder Homogenität von Ergebnissen und Effekten aus Einzelstudien zu einer Fragestellung erlauben Meta-Analysen auch eine Aussage darüber, wann eine wissenschaftliche Fragestellung eindeutig und ausreichend zu beantworten ist und wann von weiteren Einzelstudien kein oder lediglich geringer zusätzlicher Informationsgewinn zu erwarten ist. Meta-Analysen erlauben also auch eine Aussage darüber, wann es angezeigt ist, eine wissenschaftliche Fragestellung nicht weiter zu beforschen.

Standards für die Durchführung und Berichterstattung von Systematischen Reviews mit Meta-Analyse sind etabliert und in Leitlinien zusammengefasst, die ständiger Prüfung und Aktualisierung unterliegen. Zu nennen sind allen voran die Empfehlungen der Cochrane Collaboration, wie sie im Cochrane Handbook veröffentlicht werden (Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). 2022) und die „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA“ (Page et al. 2021).

Die grundlegenden Prinzipien, die in diesen Leitlinien ausformuliert werden, und nach denen sich jede Bewertung der methodischen Qualität von Meta-Analysen zu richten hat, sind die der Transparenz, der Objektivität und der Reproduzierbarkeit. Gleichzeitig ist fester Bestandteil der Auswertung eine Betrachtung der Ergebnisse im Lichte der Limitationen und der Heterogenität der Evidenz sowie des Risikos für Verzerrungen. Diesen Prinzipien sollen Forscher insbesondere durch eine größtmögliche Standardisierung und Systematik im Vorgehen gerecht werden.

Meine Forschungsarbeiten, die in dieser Habilitationsschrift vorgestellt werden, zeichnen sich durch eine strenge Orientierung an den Leitlinien der Cochrane Collaboration und an den Empfehlungen von PRISMA zur Durchführung und Berichterstattung Systematischer Reviews mit Meta-Analyse aus.

#### **1.4 Hinführung zum Thema der Arbeit**

Überleitend beschäftigt sich die erste der im Folgenden vorgestellten Studien mit der Effektivität einer antidepressiven Akutbehandlung der Depression gegenüber Placebo, mit besonderer Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Effektstärken gegenüber Placebo bei Beobachtungszeiträumen jenseits der ersten Behandlungswochen. Kurz gefasst war Ausgangspunkt der Untersuchung die Frage,

ob ein möglicher Wirkvorteil von Antidepressiva zeitlichen Bestand hat, oder ob, in Anbetracht der durchschnittlichen Dauer einer depressiven Episode von 6 Monaten, Antidepressiva lediglich ein früheres Eintreten einer symptomatischen Besserung ermöglichen. Die zweite Studie untersucht den zeitlichen Verlauf symptomatischer Besserungen unter antidepressiver Behandlung, ausgehend von der klinisch entscheidend wichtigen Frage, bis zu welchem Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung noch ein relevantes Ansprechen auf die Medikation zu erwarten ist, wenn bis dahin eine symptomatische Besserung ausgeblieben war. Studien drei und vier untersuchen dann die Wirksamkeit einer antidepressiven Kombinationstherapie bei Versagen einer initialen Monotherapie sowie als initiale Kombinationstherapie. Ausgangspunkte waren hier die Fragen, ob die Chance auf ein Ansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Behandlung durch die initiale Gabe einer Kombinationstherapie erhöht werden kann und ob bei einem unzureichenden Ansprechen auf eine initiale Monotherapie eine Kombinationstherapie ein klinisch sinnvoller nächster Schritt sein kann.

Nach diesem Fokus auf der medikamentösen Behandlung affektiver Störungen beschäftigt sich die fünfte Studie mit den Ursachen familiärer Häufung affektiver Erkrankungen unter spezifischer Betrachtung der familiären Häufung von Suizidalität als einer psychopathologischen Entität, die in hohem Maße mit affektiven Erkrankungen assoziiert ist.

## 2 Eigene Arbeiten

– Im Folgenden ist mit der standardisierten mittleren Differenz (SMD) Cohen's *d* gemeint, sofern nicht anders spezifiziert. –

### 2.1 Studie 1

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Hensler J**, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;79(1). pii: 15r10545. PMID: 28068463

DOI: 10.4088/JCP.15r10545

„Zielsetzung: In der klinischen Praxis wird eine akute antidepressive Behandlung oft mehrere Monate lang durchgeführt, bis eine Remission erreicht ist. Daten zu Behandlungsergebnissen nach 8 Wochen sind jedoch spärlich, und eine systematische Übersicht existiert bisher nicht. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo in der Akutbehandlung nach 8 Wochen und darüber hinaus zu untersuchen.

Datenquellen: Die Datenbanken MEDLINE, Embase, PsycINFO und CENTRAL wurden bis März 2014 systematisch nach generischen Begriffen für depressive und affektive Störungen in Kombination mit generischen Begriffen für einzelne Medikamente und Placebo durchsucht.

Studienauswahl: Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien von mindestens 8 Wochen Dauer mit Vergleich einer Antidepressiva-Monotherapie gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit akuter depressiver Störung.

Datenextraktion: Die Datenextraktion und -synthese erfolgten nach den Richtlinien der Cochrane Collaboration. Alle Daten wurden unabhängig voneinander von 2 Wissenschaftlern extrahiert. Primärer Endpunkt war die standardisierte mittlere Differenz (SMD) zwischen Antidepressivum und Placebo; sekundäre Endpunkte waren Response, Remission und Abbruchraten.

Ergebnisse: Von 6043 gesichteten Artikeln wurden 104 Studien ausgewählt, welche die Kriterien erfüllten und insgesamt 35052 Patienten einschlossen. Die aktive Behandlung mit Antidepressiva war Placebo statistisch signifikant überlegen, mit konstanten Effektgrößen (SMD [95% CI]) nach 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen: entsprechend 0.27 (0.24, 0.30), 0.34 (0.25, 0.43), 0.24 (0.09, 0.40), 0.31 (0.12, 0.51), und 0.34 (0.18, 0.50). Die Ergebnisse zeigten sich bei den sekundären Ergebnissen sowie in den Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen stabil.

Schlussfolgerungen: Die Effektstärke einer Antidepressiva-Monotherapie im Vergleich zu Placebo scheint über 6 Monate stabil zu sein. Die Ergebnisse dieser Studie stellen die Annahme in Frage, dass langfristige antidepressive Wirkungen auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung und nicht auf eine pharmakologische Wirkung zurückzuführen sind.“

Übersetzung durch den Autor.

-

Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018

Jan/Feb;79(1). pii: 15r10545. PMID: 28068463

<https://doi.org/10.4088/jcp.15r10545>

-

## 2.2 Studie 2

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Henssler J**, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long- Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018 May/Jun;79(3). pii: 17r11470. PMID: 29659207

DOI: 10.4088/JCP.17r11470

„Hintergrund: Bei Patienten, die nicht auf eine antidepressive Pharmakotherapie ansprechen, gibt es nur wenige Informationen über die zukünftige Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens bei Fortführung der gleichen Behandlung. Insbesondere ist unklar, ab welchem Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit einer Response oder einer Remission nicht mehr zunimmt, da nur wenige Studien Daten zur Response oder zur Remission zu wiederholten Zeitpunkten nach 4 oder 8 Wochen der Behandlung berichten. Als Folge davon weichen die Behandlungsempfehlungen in klinischen Leitlinien stark voneinander ab.

Datenquellen: Wir führten eine systematische Datenbanken-Recherche in MEDLINE, Embase, PsycINFO und CENTRAL bis März 2014 unter Verwendung von generischen Begriffen für depressive oder affektive Störungen, einzelnen Medikamentennamen und Placebo durch (Prospero Registration: CRD42014010105).

Studienauswahl: Wir identifizierten doppelblinde, randomisierte Studien mit kontinuierlicher Ergebnisberichterstattung von 4 Wochen bis mindestens 12 Wochen, die eine Antidepressiva-Monotherapie mit Placebo bei erwachsenen Patienten mit akuten depressiven Störungen verglichen.

Datenextraktion: Die Datenextraktion und -synthese erfolgten gemäß den Richtlinien der Cochrane Collaboration. Primärer Endpunkt war die Response; sekundäre Endpunkte waren die Remission bzw. die Veränderung der Ratingskalen-Scores bei Patienten, die zuvor nicht auf eine Therapie angesprochen hatten.

Ergebnisse: Von 6043 gesichteten Artikeln wurden 9 Studien mit 3466 Patienten ausgewählt. Insgesamt erreichten 21.6 % (18.6 %, 24.9 %) der zuvor nicht respondienden Patienten eine Response unter fortgesetzter antidepressiver Behandlung zwischen Woche 5 und 8 und 9.9 % (7.5 %, 12.7 %) zwischen Woche 9 und 12. Die Wahrscheinlichkeit einer Response unter Placebo betrug 13.0 % (9.9 %, 16.5 %) zwischen den Wochen 5 und 8 und 2.4 % (1.2 %, 4.6 %) zwischen den Wochen 9 und 12. Die Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit einer Response zwischen Antidepressivum und Placebo entsprechen einer Number Needed to Treat (NNT) von 11 nach 4 Wochen und einer NNT von 17 nach 8 Wochen. Die Heterogenität war gering bis mäßig, und die Ergebnisse zeigten sich in Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen stabil.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten, die nicht auf eine antidepressive Pharmakotherapie ansprechen, kann eine Verbesserung der Symptomlast durch eine Fortführung der antidepressiven Monotherapie bis zu einer Behandlungsdauer von 3 Monaten erwartet werden. Nach 8 Wochen Behandlungsdauer sind die inkrementellen Verbesserungen bei Fortführung der Monotherapie relativ gering.“

Übersetzung durch den Autor.

-

Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018 May/Jun;79(3). pii: 17r11470. PMID: 29659207

<https://doi.org/10.4088/jcp.17r11470>

-

## 2.3 Studie 3

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Henssler J**, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry*. 2016 Jan;61(1):29-43. Epub 2016 Jan 1. Review. PMID: 27582451

DOI: 10.1177/0706743715620411

„Zielsetzung: Die Kombination von Antidepressiva (AD) wird zur Behandlung akuter Depressionen häufig eingesetzt, in randomisierten Studien zeigen sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Wir führten eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse durch, um Wirksamkeit und Verträglichkeit der Antidepressiva-Kombinationstherapie zu ermitteln.

Methoden: Die Datenbanken MEDLINE, Embase, PsycINFO und CENTRAL wurden bis März 2014 systematisch nach kontrollierten Studien durchsucht, in denen AD-Kombinationen mit AD-Monotherapie in der Behandlung akuter Depression bei erwachsenen Patienten verglichen wurden. Der vordefinierte primäre Endpunkt war die standardisierte mittlere Differenz (SMD), sekundäre Endpunkte waren Ansprechen, Remission und Abbruchraten.

Ergebnisse: Von den 8688 geprüften Artikeln wurden 38 Studien mit 4511 Patienten eingeschlossen. Die Kombinationsbehandlung war der Monotherapie statistisch signifikant überlegen (SMD 0.29; 95% CI 0.16 bis 0.42). Unter Monotherapie brachen etwas weniger Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (OR 0.90; 95% CI 0.53 bis 1.53). Die Studien waren heterogen ( $I^2 = 63\%$ ), und es ergaben sich Hinweise auf eine mäßige Publikationsverzerrung (false-safe N für einen Effekt von 0.1: 44). Insgesamt blieben aber die Resultate über die vordefinierten

sekundären Ergebnisse und Untergruppen hinweg robust, einschließlich der Analysen, die sich auf randomisierte kontrollierte Studien und Studien mit geringem Verzerrungsrisiko beschränkten. Meta-Regressionen zeigten eine Abhängigkeit der Effektstärke (SMD) vom Unterschied in Imipramin-Äquivalenzdosen. Die Kombination eines Reuptake-Hemmers mit einem Antagonisten der präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptoren war anderen Kombinationen überlegen.

Schlussfolgerung: Die Kombination von ADs scheint einer Monotherapie überlegen zu sein, bei nur geringfügig erhöhten Abbruchraten. Die Kombination eines Wiederaufnahmehemmers mit einem Antagonisten der präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptoren scheint deutlich wirksamer zu sein als andere Kombinationen. Insgesamt ergab unsere Suche einen Mangel an gut konzipierten Studien.“

Übersetzung durch den Autor.

-

Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry*. 2016 Jan;61(1):29-43. Epub 2016 Jan 1. Review. PMID: 27582451

<https://doi.org/10.1177/0706743715620411>

-

## 2.4 Studie 4

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

**Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C.** Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Published online February 16, 2022.

DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313

„Relevanz: Die Kombination von Antidepressiva wird bei der Behandlung akuter Depressionen häufig eingesetzt, Studien haben jedoch widersprüchliche Ergebnisse erbracht.

Zielsetzung: Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Antidepressiva-Kombinationstherapie. Kombinationen mit präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptor-Antagonisten oder Bupropion wurden separat untersucht.

Datenquellen: MEDLINE, Embase, PsycINFO und das Cochrane Central Register of Controlled Trials wurden systematisch vom Beginn der jeweiligen Datenbank bis Januar 2020 durchsucht.

Eingeschlossen wurden randomisierte klinische Studien (RCTs) zum Vergleich von Antidepressiva-Kombinationen mit Antidepressiva-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit akuter Depression.

Gemäß den Richtlinien der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) und den Empfehlungen des Cochrane-Handbuchs führten

zwei Wissenschaftler unabhängig voneinander eine Literaturrecherche, die Studienauswahl, die Datenextraktion und eine Bewertung des Risikos von Verzerrungen durch. Die Daten wurden in random-effects Analysen gepoolt.

Outcomes und Messungen: Primäres Ergebnis war die Wirksamkeit, gemessen als standardisierte mittlere Differenz (SMD); sekundäre Ergebnisse waren Response, Remission, die Veränderung der Ratingskalen-Scores gegenüber dem Ausgangswert, die Anzahl der Studienabbrüche und die Anzahl der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Ergebnisse: Neununddreißig RCTs mit 6751 Patienten wurden eingeschlossen. Eine Kombinationsbehandlung war statistisch signifikant mit besseren Behandlungsergebnissen verbunden im Vergleich zu einer Monotherapie (SMD = 0.31; 95% CI, 0.19-0.44). Die Kombination eines Wiederaufnahme-Hemmers mit einem Antagonisten präsynaptischer  $\alpha_2$ -Autorezeptoren war anderen Kombinationen überlegen (SMD = 0.37; 95 % CI, 0.19-0.55). Bupropion-Kombinationen waren einer Monotherapie nicht überlegen (SMD = 0.10; 95% CI, -0.07 bis 0.27). Die Zahl der Studienabbrüche und der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschied sich zwischen den Behandlungen nicht. Die Studien waren heterogen, und es gab Hinweise auf eine Publikationsverzerrung (das Ergebnis des Egger-Tests war positiv;  $p = .007$ ,  $df = 36$ ). Die Ergebnisse blieben jedoch bei den vordefinierten sekundären Ergebnissen und den Sensitivitäts- und Untergruppenanalysen robust, einschließlich der Analysen, die sich auf Studien mit geringem Verzerrungsrisiko beschränkten.

Schlussfolgerungen und Relevanz: In dieser Meta-Analyse von RCTs, in denen Antidepressiva-Kombinationen mit Antidepressiva-Monotherapien verglichen wurden, war die Kombination von Antidepressiva mit besseren Behandlungsergebnissen assoziiert, ohne dass unter der Kombinationstherapie mehr

Behandlungsabbrüche auftraten. Kombinationen mit einem Antagonisten der präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptoren sind möglicherweise vorzuziehen und können als Erstlinien-Therapie bei schweren Fällen von Depressionen und bei Patienten, die als Non-Responder gelten, eingesetzt werden.“

Übersetzung durch den Autor.

–

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*.

Published online February 16, 2022.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4313>

–

## 2.5 Studie 5

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Calderaro, M., Baethge, C., Bempohl, F., Gutwinski, S., Schouler-Ocak, M., & **Henssler, J.** (2022). Offspring's risk for suicidal behaviour in relation to parental death by suicide: Systematic review and meta-analysis and a model for familial transmission of suicide. *The British Journal of Psychiatry*, 220(3), 121-129.

DOI:10.1192/bjp.2021.158

„Hintergrund: Die Exposition gegenüber elterlichem Suizid wurde mit einem erhöhten Risiko für Suizid und Suizidversuche in Verbindung gebracht, die Stärke dieses Zusammenhangs ist jedoch bislang unklar, da die Studienergebnisse uneinheitlich sind.

Zielstellung: Quantifizierung dieses Risikos anhand einer Meta-Analyse und Identifizierung möglicher Einflussfaktoren.

Methodik: Eine systematische Recherche in den Datenbanken PubMed, PsycINFO und Embase ergab bis 2020 insgesamt 3614 Artikel. Einschlusskriterien waren: Beobachtung des Todes eines Elternteils durch Suizid, Vergleich mit nicht exponierten Populationen und Definition von Suizid und Suizidversuch nach standardisierten Kriterien. Wir konzentrierten uns auf bevölkerungsbasierte Studien. Das primäre Ergebnis war das gepoolte relative Risiko (RR) für die Inzidenz von Suizidversuchen und Suiziden, bei Nachkommen eines durch Suizid verstorbenen Elternteils im Vergleich zu Nachkommen von zwei lebenden Elternteilen. Außerdem verglichen wir das RR für versuchten und vollendeten Suizid nach dem Suizid eines

Elternteils mit dem RR für versuchten und vollendeten Suizid nach Versterben eines Elternteils durch andere Todesursachen.

Ergebnisse: Zwanzig Studien erfüllten unsere Einschlusskriterien. Nachkommen, die einem elterlichen Suizid ausgesetzt waren, hatten ein höheres Risiko, durch Suizid zu sterben (RR = 2.97, 95% CI 2.50-3.53) und einen Suizidversuch zu unternehmen (RR = 1.76, 95% CI 1.58-1.96) als Nachkommen von zwei lebenden Eltern. Darüber hinaus war ihr Risiko, durch Suizid zu sterben oder einen Suizidversuch zu unternehmen, auch im Vergleich zu Menschen, deren Eltern durch andere Todesursachen ums Leben kamen, deutlich erhöht.

Schlussfolgerungen: Die Erfahrung des Verlusts eines Elternteils durch Suizid ist ein starker und unabhängiger Risikofaktor für suizidales Verhalten bei Nachkommen. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von Präventionsstrategien, aufsuchenden Programmen und Unterstützungsmaßnahmen, die auf die Prävention von Suizidalität in der betroffenen Population abzielen.“

Übersetzung durch den Autor.

-

Calderaro, M., Baethge, C., BERPohl, F., Gutwinski, S., Schouler-Ocak, M., & Henssler, J. (2022). Offspring's risk for suicidal behaviour in relation to parental death by suicide: Systematic review and meta-analysis and a model for familial transmission of suicide. *The British Journal of Psychiatry*, 220(3), 121-129.

<https://doi.org/10.1192/bjp.2021.158>

-

## 3 Diskussion

### 3.1 Relevanz und Translation

Ein wesentlicher Anspruch der vorliegenden Forschungsarbeiten war eine Orientierung an Fragestellungen mit hoher Relevanz für die klinische Praxis. Inwiefern haben die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten nun in die klinische Praxis Eingang gefunden, sie beeinflusst oder verändert?

Ausgangspunkt meiner Forschungsansätze waren die klinisch drängenden Fragen der Antidepressiva-Behandlung in der Akutphase der Depression:

a) Wie steht es um die relative Wirksamkeit der Pharmakotherapie gegenüber Placebo im Verlauf nicht nur der ersten Wochen, sondern innerhalb der ersten 6 Monate – dem im der klinischen Praxis gängigen Behandlungszeitraum der Akutphase?

b) Ab wann sollte bei fehlendem Ansprechen auf eine Antidepressiva-Monotherapie nicht weiter abgewartet werden, sondern eine alternative Pharmakotherapie begonnen werden?

c) Ist die Antidepressiva-Kombinationstherapie ein wirkungsvolles second-step Pharmakotherapie-Regime?

Der Beantwortung der ersten dieser Fragen widmete sich Studie 1. Unsere Ergebnisse sind ein wichtiges Signal in Anbetracht der verstärkten Infragestellung der Wirksamkeit von Antidepressiva. Sie schaffen Klarheit für die klinische Praxis. Anhand unserer Ergebnisse wird deutlich, dass sich der Wirkvorteil von Antidepressiva gegenüber Placebo nicht über die durchschnittliche Dauer depressiver Episoden und

durch Spontanremissionen verringert. Auch nach 6 Monaten besteht der Wirkvorteil einer Behandlung mit Antidepressiva – mit unverminderter Effektstärke. *Behandler und Patienten können also für die Behandlungsplanung von einem echten pharmakologischen Effekt mit signifikanter Erhöhung der Chancen auf ein besseres Outcome durch eine Behandlung mit Antidepressiva ausgehen.* Die von kritischer Seite vorgebrachte Hypothese, dass Antidepressiva lediglich eine Modifikation des natürlichen Verlaufs der Erkrankung mit eventuell früherem Einsetzen einer, letztlich auch ohne Antidepressiva eintretender, Spontanremission der depressiven Symptomatik herbeiführen, muss durch unsere Ergebnisse als widerlegt angesehen werden. Evidenz aus qualitativ hochwertigen, randomisiert kontrollierten Studien liegt für eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten vor. Über diesen Zeitraum ist eine Antidepressiva-Behandlung einer Behandlung mit Placebo mit unveränderter Wirkstärke überlegen. Und es darf davon ausgegangen werden, dass eine Behandlung mit Placebo wiederum einem abwartenden Procedere mit Spontanremissionen überlegen ist. Der Vorteil einer Antidepressiva-Behandlung gegenüber einem Spontanverlauf der Depression dürfte also nochmals ausgeprägter sein. Folgerichtig nimmt auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der Unipolaren Depression die Pharmakotherapie mit Antidepressiva eine zentrale Rolle in der Behandlung der mittelschweren und schweren depressiven Episode ein (NVL Unipolare Depression 2022).

Wie steht es um die weiteren Fragen von klinischer Dringlichkeit – das Wann und Wie der Antidepressiva-Zweitverfahren bei unzureichendem Ansprechen – inwiefern tragen unsere Ergebnisse zur Beantwortung dieser Fragen bei und inwiefern lassen sich daraus Konsequenzen für die klinische Praxis ableiten?

Tatsächlich haben die Ergebnisse unserer Arbeiten in der Folge ihrer Veröffentlichung direkten Eingang in die S3-Leitlinie zur Behandlung der Unipolaren Depression (NVL Unipolare Depression 2022) gefunden. Wesentliche Empfehlungen

zum second-step Vorgehen bei Nicht-Ansprechen auf eine antidepressive Erstlinien-Monotherapie sowie zu Absetz- und Reboundphänomenen bei Antidepressiva berufen sich auf unsere Arbeiten (Bschor et al. 2018; Henssler et al. 2019; Henssler et al. 2018; Henssler et al. 2016).

Auch in Bezug auf das Wann und Wie des weiteren Vorgehens bei unzureichendem Ansprechen auf eine initiale antidepressive Monotherapie schaffen die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeiten Klarheit für die klinische Praxis. So erweitern die Ergebnisse der Studie 2 das Wissen um den Verlauf des Ansprechens auf eine initiale Monotherapie maßgeblich. Wie schon aus dem Eingangszitat von Kuhn 1957 ersichtlich, steht seit Beginn der klinischen Anwendung von Antidepressiva die Frage im Raum, wann mit einem Ansprechen und mit einer Besserung der depressiven Symptomatik gerechnet werden kann, welche Prädiktoren es für ein Ansprechen im Verlauf gibt, und ab wann nicht weiter abgewartet werden sollte, also eine relevante Besserung bei bisher ausgebliebenem Ansprechen nicht mehr zu erwarten ist. Nach Studienergebnissen, die zeigten, dass eine frühe Symptombesserung – innerhalb der ersten 2 Wochen nach Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva – mit einem guten Outcome im weiteren Behandlungsverlauf assoziiert ist, wurde wiederholt auch propagiert, dass bei ausbleibender früher Symptombesserung eine Therapieresistenz vorherzusagen sei. In diesen Fällen sei daher die frühzeitige Änderung der pharmakologischen Behandlungsstrategie indiziert (Hicks et al. 2019; Szegedi et al. 2009). Gleichzeitig lag der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der randomisiert kontrollierten Studien zu Antidepressiva, aus denen viele dieser Behandlungsempfehlungen abgeleitet wurden, bei 6 Wochen. Diese erlauben jedoch keine oder nur sehr eingeschränkte Aussagen über Ansprechraten im (weiteren) Verlauf der Akutbehandlung depressiver Episoden.

Hier liefern die Ergebnisse unserer Studie 2 klinisch wichtige Erkenntnisse, indem sie aufzeigen, dass sich symptomatische Besserungen auch 8 und 12 Wochen nach

Behandlungsbeginn noch bei einem relevanten Anteil der Patienten einstellen. Insbesondere zeigen unsere Forschungsergebnisse, dass dies nicht nur für eine Zunahme an Vollremissionen gilt, sondern dass auch nach einem Verlauf von mehr als 6 Wochen noch relevante Zunahmen der Proportionen von Patienten mit einer Response auftraten – also symptomatische Besserungen bei Patienten, bei denen sich im vorherigen Verlauf nicht einmal eine Symptomreduktion von 50 Prozent gezeigt hatte. Unsere Ergebnisse werden von sekundären Analysen großer multizentrischer Studien gestützt (Uher et al. 2011). Sie konnten mittlerweile erfreulicherweise auch von anderen Autoren anhand einer Individual Patient Data Meta-Analyse bestätigt werden (de Vries et al. 2019). Das Ausbleiben einer frühen symptomatischen Besserung schließt demnach eine spätere Response oder Remission nicht aus. Insbesondere gilt dies nicht, wenn Behandlungszeiträume bis 12 Wochen betrachtet werden.

Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt eine Evaluation des Ansprechens 4 Wochen nach Beginn der antidepressiven Behandlung im Zieldosisbereich (NVL Unipolare Depression 2022). Patienten sollten – unter Berücksichtigung unserer Forschungsergebnisse – darüber aufgeklärt werden, dass auch bei bisher unzureichender Symptombesserung ein suffizientes Ansprechen nach weiteren 4 und sogar 8 Wochen noch möglich ist. Der Anteil an Patienten, die – bei bisher nicht mindestens 50%iger Symptomreduktion nach 4 Wochen – zwischen Woche 5 und 8 nach Therapiebeginn noch eine Response erreichen, beträgt demnach immerhin 22 Prozent. Zwischen Woche 9 und 12 liegt der Anteil an Patienten, die noch eine Response erreichen, bei 10 Prozent der bisherigen Non-Responder (Henssler et al. 2018).

Auf Basis dieser Erkenntnisse kann in partizipativer Entscheidungsfindung nach Abwägung potentieller Nebenwirkungen sowie des Risikoprofils des Patienten mit Komorbiditäten, Ko-Medikation und der Ausprägung der depressiven Symptomatik

in vielen Fällen einer unzureichenden Response nach 4 Wochen ein abwartendes Procedere ohne Wechsel auf second-step Verfahren zumindest zwischen Woche 5 und 8 nach Behandlungsbeginn sinnvoll erscheinen. Die nach unseren Erkenntnissen sehr geringe Chance, zwischen 9 und 12 Wochen noch eine Response zu erreichen, sollte jedoch nur in speziellen Ausnahmefällen dazu führen, einer Non-Response nach 8 Behandlungswochen mit weiter abwartendem Procedere zu begegnen. In der Regel empfiehlt es sich, stattdessen eine Änderung des Behandlungsregimes mit dem Patienten zu vereinbaren und zu initiieren.

Ebenso wie unsere Ergebnisse die Evidenzgrundlage für eine Fortführung der Monotherapie bei ausgebliebener Response oder Remission nach 4 Behandlungswochen liefern, liegen auch Argumente für eine frühere Änderung des Therapieregimes – bereits nach zwei Behandlungswochen – vor. So ist gut belegt, dass das Risiko eines schlechten klinischen wie psychosozialen Outcomes mit zunehmendem Andauern der depressiven Episode steigt (Galimberti et al. 2020; Ghio et al. 2015; Ghio et al. 2014). Und wie zuvor angeführt, ist das Ausbleiben einer frühen symptomatischen Besserung innerhalb der ersten zwei Wochen mit einem niedrigeren Ansprechen auch nach 4 und 8 Wochen assoziiert. Von manchen Autoren wird daher propagiert, eine Änderung des Behandlungsregimes bereits nach 2 bis 4 Wochen zu evaluieren, falls in diesem Zeitraum nicht mindestens eine 20-30%ige Symptombesserung eingetreten ist (Baune and Falkai 2021). Die Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Studien zur Effektivität einer frühen Änderung des Therapieregimes sind jedoch inkonsistent. Anhand der aktuellen Evidenz kann daher keine grundsätzliche Empfehlung zu einer frühen Therapieänderung bei unzureichender Symptombesserung in den ersten zwei Wochen gegeben werden. Dabei sind neben den inkonsistenten Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit einer frühen Therapieänderung auch die möglichen mit einer geänderten und intensivierten Behandlung verbundenen Nebenwirkungen und Risiken zu

berücksichtigen. Möglicherweise ist ein Ausbleiben einer frühen symptomatischen Besserung auch Charakteristikum einer grundsätzlich – und unabhängig vom Zeitpunkt eventueller Änderungen des Therapieregimes – schwerer zu behandelnden Patientenpopulation (Baune and Falkai 2021). Die in der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlene Evaluation des Ansprechens 4 Wochen nach Beginn der antidepressiven Behandlung im Zieldosisbereich (NVL Unipolare Depression 2022) ist in Anbetracht dieser noch vorherrschenden Inkonsistenzen und Unsicherheiten zur frühen Symptomänderung und der durch unsere Ergebnisse aufgezeigten Evidenz zum Ansprechen im weiteren Verlauf der Behandlung angemessen. Über einen Eingang in die Leitlinien hinaus können unsere Ergebnisse auch als Grundlage für strukturierte Behandlungs-Algorithmen dienen. In der Antidepressiva-Behandlung der Depression konnte gezeigt werden, dass algorithmus-basierte Behandlungen mit einem schnelleren Erreichen von Remissionen, mit weniger Therapiewechseln und mit Kosteneffektivität assoziiert sind (Adli et al. 2017; Bauer et al. 2019; Ricken et al. 2018).

Greift man nun das Argument auf, dass die Chance auf ein gutes klinisches und psychosoziales Outcome sinkt, je länger die depressive Erkrankung unzureichend behandelt ist (Galimberti et al. 2020; Ghio et al. 2015; Ghio et al. 2014), stellt sich die Frage, ob nicht – in Anbetracht der unverändert nur moderaten Ansprechraten auf eine Antidepressiva-Monotherapie – bereits zu Behandlungsbeginn ein intensiviertes Therapieregime indiziert sein kann. Unter Berücksichtigung des ‚primum nihil nocere‘-Gebots ärztlichen Handelns muss für ein derart intensiviertes Therapieregime neben einem Nachweis einer höheren Effektivität auch eine im Vergleich zur Monotherapie zumindest nicht nachteilige Verträglichkeit gefordert werden.

Auch „Der Arzneimittelbrief“ berichtete über unsere Studie 4. Anhand unserer Ergebnisse diskutieren die Autoren die Frage nach dem Einsatz einer Antidepressiva-Kombinationstherapie als primärer Therapie bei schwerer Depression. Sie schlussfolgern, dass die initiale Kombinationstherapie nach entsprechender Aufklärung und in Abstimmung mit dem Patienten angewandt werden kann (Der Arzneimittelbrief 2022).

Die Ergebnisse der in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Studien 3 und 4 zeigen meiner Meinung nach, dass die Antidepressiva-Kombinationstherapie als intensiviertere initiale Behandlungsstrategie in Frage kommt. Für sie legen unsere Forschungsergebnisse den Nachweis einer gegenüber der antidepressiven Monotherapie deutlich höheren Wirksamkeit bei gleichzeitig vergleichbarer, möglicherweise sogar besserer, Verträglichkeit vor.

Schon in unserer ersten Meta-Analyse zur Betrachtung der Antidepressiva-Kombinationstherapie (Studie 3) zeigten sich besonders hohe Effektstärken gegenüber einer Monotherapie bei den Studien, die eine Kombinationstherapie – bestehend aus einem SSRI oder SNRI in Kombination mit Mirtazapin, Mianserin, oder Trazodon – zu Behandlungsbeginn (sogenannte „primäre Kombinationstherapie“) eingesetzt hatten. Dieses Ergebnis konnte in Studie 4 bestätigt werden. Für eine primäre Kombinationstherapie zeigt sich demnach eine Effektstärke von  $SMD = 0.64$  (95% CI: 0.12-1.15) gegenüber Monotherapie. Die Stärke des Effektes ist insbesondere deshalb eindrücklich, weil sie sich gegenüber einer aktiven Pharmakotherapie zeigt, die ihrerseits wiederum ihre Effektivität gegenüber Placebo unter Beweis gestellt hat (Cipriani et al. 2018).

Eine direkte Rückführung dieser meta-analytisch gepoolten Effektstärke ( $SMD = 0.64$  (0.12-1.15)) in ein klinisches Outcome ist nicht möglich. Annähernd können Studien herangezogen werden, die in ihren Outcome-Analysen Effektstärken in der gleichen

Größenordnung aufzeigen. Das trifft auf die Studien von Blier et al. 2009 (Blier et al. 2009) und Blier et al. 2010 (Blier et al. 2010) zu. In diesen Studien, die eine primäre Kombinationstherapie als initiale Pharmakotherapie einer depressiven Episode mit primärer Monotherapie vergleichen, zeigte sich eine Verdopplung der Raten an Vollremissionen. So erreichten unter einer primären Kombinationstherapie (aus einem SSRI oder SNRI mit Mirtazapin) 43-58% der Patienten eine Remission, gegenüber nur 19-26% der Patienten, die eine Monotherapie erhielten.

Von großer Bedeutung für die Patienten ist dabei, dass über den Behandlungserfolg hinaus die Patienten, die unter einer primären Kombinationstherapie eine Vollremission erreichen, auch noch von einer wesentlichen Verkürzung der Erkrankungszeit mit schwerer Symptomlast profitieren gegenüber Patienten, die zwar im Verlauf auch eine mögliche Remission erreichen, bei denen diese aber erst im Rahmen einer sekundären Kombinationstherapie nach Versagen der Erstlinien-Therapie eintritt.

Eine primäre Kombinationstherapie erhöht daher eventuell sogar insgesamt die Chance einer Remission, da ja eine längere Dauer der depressiven Episode mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Galimberti et al. 2020; Ghio et al. 2015; Ghio et al. 2014). Demgegenüber muss jedoch angeführt werden, dass vermutlich die Hälfte der Patienten, die unter primärer Kombinationstherapie eine Vollremission erreichen, eine solche auch unter einer primären Antidepressiva-Monotherapie erreicht hätten. Es muss also ein Blick auf die potentiellen Nachteile und unerwünschten Wirkungen einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie erfolgen.

In den meta-analytischen Auswertungen der hier vorgestellten Studien (Studien 3 und 4) war eine Betrachtung der Verträglichkeit der Kombinationstherapie nur anhand der Abbruchraten allgemein und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse möglich, um die Ergebnisse mehrerer Studien poolen zu können. Das

dabei gezeichnete Bild war eindeutig. Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede in den Abbruchraten, insgesamt ebenso wie aufgrund unerwünschter Ereignisse, zwischen Kombinationstherapie und Monotherapie.

Einerseits wurde das Heranziehen der Abbruchraten als Maß zur Beurteilung der Verträglichkeit von Therapien immer wieder als unzulänglich kritisiert. Denn einzelne Symptome und Nebenwirkungen mit möglicherweise relevanten Nachteilen und Belastungen für die Patienten werden nicht erfasst, solange sie nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Andererseits stellen die Abbruchraten gerade dadurch ein Beurteilungskriterium von klinisch praktischer Relevanz dar – sie erlauben eine Aussage darüber, ob die Patienten bereit sind, eine Behandlung zu tolerieren und fortzuführen. Einzelne Symptome und unerwünschte Arzneimittelwirkungen können von einzelnen Patienten unterschiedlich bewertet und als unterschiedlich belastend empfunden werden. Der Punkt, ab dem Patienten oder Behandler unerwünschte Wirkungen als gegen die Behandlung sprechend einordnen, ist von entscheidender Relevanz für die Behandlungspraxis. In diesem Sinne stellen die Abbruchraten ein klinisch relevantes Maß zur Beurteilung der Verträglichkeit dar.

Darüber hinaus ist auf Ebene der Einzelstudien nach Heraustreten aus der meta-analytischen Betrachtung eine Einschätzung der unerwünschten Wirkungen auf Symptomebene möglich, soweit diese in den Primärstudien untersucht und berichtet wurden. Dies trifft auf einzelne der Studien zur primären Kombinationstherapie zu. Hierbei zeigt sich, dass unter der Kombinationstherapie einzelne relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen sogar seltener auftreten als unter Monotherapie. Die gilt für Angst und Unruhe, Schlafstörungen, und sexuelle Funktionsstörungen (Blier et al. 2009; Carpenter et al. 2002). Kein Unterschied zeigt sich in Hinblick auf eine Gewichtszunahme von Mirtazapin, diese ist unter Kombinationstherapien mit Mirtazapin vergleichbar mit derjenigen unter Monotherapie mit Mirtazapin (Blier et al. 2009).

Auf pharmakodynamischer Ebene wird diese positive Beeinflussung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Sinne einer Reduktion von Angst und Unruhe, Schlafstörungen und sexuellen Funktionsstörungen mit einer Blockade von bzw. einem Antagonismus an 5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT<sub>2C</sub> Rezeptoren, wie sie bei Mirtazapin, Mianserin und Trazodon nachgewiesen werden können, in Zusammenhang gebracht (Stahl 2009). Im Zusammenspiel mit der effektiveren Monoamin-Wiederaufnahmehemmung, die durch den präsynaptischen  $\alpha$ 2-Antagonismus dieser drei Substanzen hervorgerufen wird, ergibt sich dadurch aus pharmakodynamischer Betrachtungsweise der *Synergismus* aus SSRI/SNRI in Kombination mit Mirtazapin/Mianserin/Trazodon.

Auch klinisch ist diese spezifische Kombination zur synergistischen Nutzung von Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkprofilen, in diesem Falle also eines primär morgendlich einzunehmenden, aktivierenden SSRI oder SNRI mit den abends einzunehmenden, sedierenden Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon sehr sinnvoll. Viele Patienten sind im Rahmen einer Depression nachweislich sowohl von Antriebsminderungen als auch von Schlafstörungen betroffen.

Eine weitere differentielle Auswahl der Wirkstoffe in der Kombinationstherapie auf Basis klinischer Aspekte und spezifischer Symptomkonstellationen bietet sich in Bezug auf Appetit und Gewichtsänderung an. Die Evidenzlage zu Kombinationen aus SSRI/SNRI plus Mirtazapin ist insgesamt deutlich besser als zu SSRI/SNRI plus Trazodon. Erstere kann daher gut eingesetzt werden bei Patienten, bei denen eine potentielle Gewichtszunahme nicht von größerer Relevanz wäre, oder gerade bei Patienten, die im Rahmen der Depression von Appetitminderung und eventuell Gewichtsverlust betroffen sind. Demgegenüber ist für Patienten, bei denen die Vermeidung einer Gewichtszunahme von höherer Priorität ist, der Einsatz einer Kombination aus SSRI/SNRI plus Trazodon sinnvoll.

Diese Diskussion abschließend stellt sich somit die Frage, ob nicht die Antidepressiva-Kombinationstherapie aus SSRI/SNRI plus Mirtazapin oder Trazodon (auf Mianserin, welches in Deutschland nicht vermarktet wird, wird hier verzichtet) die optimale Antidepressiva-Erstlinientherapie – also das „optimale Antidepressivum“ darstellt. Mit der breiten Evidenzlage dazu, dass unter dieser spezifischen Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie keine vermehrten Behandlungsabbrüche stattfinden, und den Hinweisen darauf, dass sich die Nebenwirkungen gegenüber einer Monotherapie sogar teilweise vorteilhaft präsentieren, ist diese Überlegung mehr als bedenkenswert. Aus pharmakodynamischer ebenso wie aus klinisch symptomatischer Sicht lassen sich mit dieser spezifischen Kombinationstherapie Synergismen nutzen, die sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit positiv beeinflussen. –

Notwendiger Bestandteil einer Einordnung der Ergebnisse der Studie 5 zur transgenerationalen Suizidalität muss die Einordnung aus Sicht der Betroffenen sein. Unseren Berechnungen zufolge besteht für Nachkommen, die ein Elternteil durch Suizid verloren haben, ein gegenüber Nachfahren lebender Eltern dreifach erhöhtes Risiko, selbst an Suizid zu sterben. Diese Risikoerhöhung ist unseren Untersuchungen zufolge zudem nicht allein auf die Erfahrung eines plötzlichen und gewaltsamen Todes des Elternteils reduzierbar und hinreichend dadurch erklärbar. Die Art und Weise des elterlichen Todes in Form von Suizid stellt vielmehr einen unabhängigen und spezifischen Risikofaktor für Suizidalität der Nachkommen dar.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass unsere Ergebnisse zwar im Sinne einer Anerkennung der besonderen Belastung der Nachkommen, die ein Elternteil durch Suizid verloren haben, gelesen werden können. Gleichzeitig besteht aber die Gefahr

für diese Nachkommen, dass unsere Ergebnisse des erhöhten Suizidrisikos der nachfolgenden Generation fatalistisch im Sinne eines unausweichlichen oder zumindest allzu wahrscheinlichen Schicksals interpretiert werden. Eine ausgewogene Einordnung der Ergebnisse mit einer vergleichenden Betrachtung der relativen ebenso wie der absoluten Risiken für Suizidalität bei den Nachkommen ist daher – und im vorliegenden Falle nochmals besonders in Anbetracht der fatalen Folgen – dringend angezeigt.

Relativ ist bei elterlichem Suizid das Risiko für Suizide (RR = 2.97, 95% CI 2.50–3.53) und Suizidversuche (RR = 1.76, 95% CI 1.58–1.96) im Vergleich zu Nachkommen zweier lebender Eltern substantiell erhöht. Beachtenswert ist hierbei, dass das Risiko für Suizide nochmals deutlich stärker erhöht ist als das Risiko für Suizidversuche – und dies ohne eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle. Aufmerksamkeit verdient die bedrückende Erkenntnis, dass gerade das perniziöseste Verhalten an die nachfolgende Generation übermittelt wird. Das ist erschütternd, zeigt die besondere Belastung der Nachkommen bei Suiziden und muss als Aufruf zur Etablierung von spezifischen Präventionsstrategien und Frühinterventionen verstanden werden.

Gleichzeitig muss dem gegenübergestellt und insbesondere auch gegenüber den Nachkommen selbst deutlich gemacht werden, dass das absolute Risiko, an einem Suizid zu sterben, bei Nachkommen, die ein Elternteil durch Suizid verloren haben, im Durchschnitt aller eingeschlossenen Studien bei 0.87% liegt – trotz, beziehungsweise auch mit, relativer Risikoerhöhung.

In der Folge ergeben sich aus einer evidenzbasierten Einordnung der Ergebnisse folgende Notwendigkeiten für die klinische Praxis: Gegenüber den Betroffenen muss eine deutliche und evidenzbasierte Aufklärung dem möglichen Gefühl eines unentrinnbaren Schicksals der Nachkommen entschieden entgegenwirken, das durch eine isolierte Betrachtung des stark erhöhten relativen Risikos genährt würde.

Gleichzeitig ergibt sich jedoch die Notwendigkeit einer Anerkennung der besonderen Gefährdung und Belastung dieser Risikogruppe mit daraus folgender Aufforderung zur (Weiter-)Entwicklung spezifischer Angebote der Prävention und Behandlung. Diese sollten psychiatrische und psychotherapeutische Präventionsstrategien, aber auch aufsuchende Programme und langfristige individuelle ebenso wie familiäre Unterstützungsmaßnahmen beinhalten, welche spezifisch auf eine Prävention von Suizidalität bei denjenigen abzielen, die einem Suizid ausgesetzt sind und waren. Derartig gestaltete Maßnahmen müssen zum Ziel haben, die Resilienz dieser Hochrisikogruppe zu stärken, die Entwicklung von Suizidalität und suizidalen Verhaltensweisen bei den Betroffenen zu verhindern und die mit suizidalen Verhaltensweisen verbundene Morbidität und Mortalität zu verringern. Kinder von Eltern, die durch Suizid gestorben sind, sollten entsprechend frühzeitig betreut werden, auch um kritische Phasen erhöhten Suizidrisikos zu erkennen, in denen möglicherweise die Verlusterfahrung besonders ausgeprägt und Trauerprozesse besonders belastend erlebt werden. Um diese Strategien der Früherkennung und Frühintervention wirksam umsetzen zu können, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Erwachsenenpsychiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie, allgemeiner Kinder- und Jugendmedizin, Sozialdiensten und dem Bildungs- und Ausbildungssystem von entscheidender Bedeutung.

Wir haben uns in Studie 5 auch mit den Erklärungsmodellen und möglichen Mechanismen der familiären Häufung und transgenerationalen Weitergabe von Suizidalität auseinandergesetzt. Die Ergebnisse unserer Studie haben weitere Forschungsvorhaben stimuliert. So haben wir in der Folge in Forschungsarbeiten vertiefend die familiäre Kommunikation in seiner Bedeutung für Trauerprozesse nach Suizid eines Familienmitgliedes untersucht (Projekt „Transgenerationale und Familiäre Aspekte von Suizidalität – TraFaSu“) (Radde et al. 2018). Daraus entstanden ist die Entwicklung und Validierung des seiner Art nach ersten Fragebogens zur

Beurteilung der familiären Kommunikation nach einem Suizid – dem „Family Communication on Suicidality Questionnaire (FCSQ)“. Eine erste wissenschaftliche Arbeit zur Validierung des Fragebogens befindet sich im Peer-Review-Prozess (zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Habilitationsschrift). In weiteren durch die Ergebnisse von Studie 5 stimulierten Forschungsprojekten untersuchen wir individuelle Erklärungsmodelle von Suizidalität und Mentalisierungsfähigkeit bei Nachfahren, die ein Elternteil durch Suizid verloren und in der Folge selbst einen Suizidversuch unternommen haben (Projekte Transgenerationale und individuelle Erklärungsmodelle von Suizidalität – TraInSu und Mentalisierungsprozesse Transgenerationaler Suizidalität – MenTraS).

### **3.2 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeiten und öffentliche wissenschaftliche Diskussion**

Nach Veröffentlichung unserer Arbeiten ergab sich eine rege wissenschaftliche Diskussion, die in Teilen öffentlich mit Publikationen in Peer-Review Journalen geführt wurde (Cowen 2022; Henssler et al. 2023; Henssler et al. 2022b; Kennedy 2022; Munkholm and Paludan-Müller 2022; Wang et al. 2022). Relevante Aspekte der Kritiken werden im Folgenden resümiert und diskutiert. Sie werden gleichzeitig genutzt, grundlegende Stärken und Limitationen der in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Studien abzuhandeln.

Kritikpunkte, die insbesondere gegenüber unserer Arbeit zur Antidepressiva-Kombinationstherapie angeführt wurde, richten sich gegen die Heterogenität der eingeschlossenen Studien und ihrer Ergebnisse untereinander und die methodische Qualität der einzelnen in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien.

Durch die strenge Ausrichtung an den methodischen Empfehlungen der Cochrane Collaboration sind eine detaillierte Analyse der Heterogenität der eingeschlossenen Studien(-ergebnisse) und eine Überprüfung der methodischen Qualität und des Risikos für Verzerrungen (Risk of Bias – RoB) der eingeschlossenen Studien fester und integraler Bestandteil ausnahmslos all unserer meta-analytischen Arbeiten. Das gilt insbesondere für die in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Untersuchungen. In Sensitivitäts-Analysen überprüften wir unsere primären Analysen und stellten sie unter anderem solchen Analysen gegenüber, die ausschließlich auf der Auswertung von Studien hoher methodischer Qualität und mit niedrigem Risiko für Verzerrungen basierten. In allen in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Arbeiten zeigte sich in den Sensitivitäts-Analysen eine Bestätigung der Ergebnisse der primären Analysen.

Diese Kritik an der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien und ihrer Heterogenität ist so alt wie die meta-analytische Methode selbst und wird seit Entwicklung der Methode gegen sie ins Feld geführt. Schon Gene Glass selbst setzte sich mit dieser Kritik auseinander. In Rückgriff auf seine in der Einleitung dieser Habilitationsschrift angeführte grundlegende Arbeit sei hier nur auf seine Argumentationslinie verwiesen:

A common method of integrating several studies with inconsistent findings is to carp on the design or analysis deficiencies of all but a few studies—those remaining frequently being one's own work or that of one's students or friends—and then advance the one or two "acceptable" studies as the truth of the matter. This approach takes design and analysis too seriously, in my opinion. I don't condone a poor job of either; but I also recognize that a study with a half dozen design and analysis flaws may still be valid. Most research criticism I read — and some that I've written — is airy speculation, unbecoming an empirical science. It is an empirical question whether relatively poorly designed studies give results significantly at variance with those of the best designed studies; my experience over the past two years with a body of literature on which I will report in a few minutes leads me to wonder whether well-designed and poorly-designed experiments give very different findings. At any rate, I believe the

difference to be so small that to integrate research results by eliminating the "poorly done" studies is to discard a vast amount of important data. (Glass 1976)

Bereits in unseren primären Arbeiten zur Antidepressiva-Kombinationstherapie haben wir die bestehende Heterogenität der eingeschlossenen Studienergebnisse und die asymmetrische Verteilung der Effektstärken mit Hinweisen auf fehlende Effekte kleinerer negativer Studien offen diskutiert (Henssler et al. 2022a; Henssler et al. 2016). In Ergänzung dazu sowie in Ergänzung zu unseren Entgegnungen gegen die öffentlich vorgebrachten Kritiken werden im Folgenden die entscheidenden Argumente zur Einordnung von Heterogenität und Verteilungsmustern der einzelnen Effektstärken ausgeführt. Die Diskussion folgt dabei den Empfehlungen der Cochrane Collaboration zur Adressierung von Heterogenität in Systematischen Reviews mit Meta-Analyse (Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). 2022).

Erstens lässt sich ein Teil der Heterogenität in den Gesamtanalysen mit tatsächlicher Heterogenität in der Wirksamkeit der verschiedenen spezifischen Kombinationstherapien erklären. So ist es ja gerade ein Ergebnis unserer Analysen, dass nur einzelne spezifische Kombinationen einen Wirkvorteil gegenüber Monotherapie bieten, und die beste Evidenz dabei für die Kombination aus SSRI/SNRI und Mirtazapin/Mianserin/Trazodon vorliegt.

Zweitens hält auch die Kritik, wie sie von Kennedy (Kennedy 2022) vorgebracht wurde, einer genaueren Untersuchung nicht stand. Dieser Kritik zufolge zeige sich eine Abhängigkeit der Effektstärke der eingeschlossenen Studien von ihrer Größe und methodischen Qualität, mit positiven und größeren Effekten in den kleinen und methodisch minderwertigen Studien, und negativen Effektstärken in den großen und vermeintlich methodisch hochwertigen Studien. Dem ist zunächst entgegenzuhalten, dass die Studiengröße nicht das alleinige Kriterium für methodische Qualität ist. Wie

in all unseren Meta-Analysen führten wir eine genaue Untersuchung der methodischen Qualität und des Risikos für Verzerrungen aller eingeschlossenen Studien durch und folgten dabei den von der Cochrane Collaboration vorgeschlagenen Bewertungskriterien (Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). 2022). In Sensitivitätsanalysen, bei denen wir lediglich die Studien höchster methodischer Qualität berücksichtigten, zeigte sich dabei eine Bestätigung unserer Hauptergebnisse. Darüber hinaus zeigt sich bei genauer Untersuchung der fünf Studien, die von Kennedy retrospektiv(!) als große und negative Studien selektiert wurden, dass diese allesamt ausschließlich therapieresistente oder chronisch depressive Patienten eingeschlossen hatten. Bei dieser grundsätzlich als schwerer behandelbar anzusehenden Population sind für jede therapeutische Intervention geringere Effektstärken zu erwarten und es verwundert nicht, dass sich in diesen Studien kleinere Effekte zeigen als in Studien mit weniger chronifizierten oder therapierefraktären Patienten. Zudem ergibt sich über die fünf von Kennedy ausgesuchten und als negativ deklarierten Studien im Gesamten ein statistisch signifikanter und positiver Effekt, der die Kombinationstherapie favorisiert. Dabei handelt es sich um ein, wie in der methodischen Einleitung dieser Habilitationsschrift bereits angeführt, in Meta-Analysen nicht seltenes Ergebnis, welches sich in Folge einer Erhöhung der statistischen Power in Meta-Analysen ergibt.

Drittens ist die Verteilung der Effektstärken der eingeschlossenen Studien auch bei Berücksichtigung all ihrer Heterogenität dennoch konsistent. Zunächst sei auf die höhere Wirksamkeit einzelner spezifischer Kombinationstherapien mit größerer Homogenität in Subgruppen-Analysen verwiesen, und den zu erwartenden höheren Effektstärken in Studien mit therapie-naiven Patienten gegenüber den Studien mit chronifizierten und therapieresistenten Patienten. Darüber hinaus zeigt sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Studien mit den

Ergebnissen aus Beobachtungsstudien geringerer methodischer Rigorosität, jedoch möglicher höherer klinischer Repräsentativität, die wir in unserer früheren Meta-Analyse zu Antidepressiva-Kombinationstherapien mit einbezogen hatten (Henssler et al. 2016).

Viertens zeigt sich eine wesentliche Reduktion der Heterogenität der Einzelergebnisse in unseren Sensitivitätsanalysen zu prospektiv definierten sekundären Outcomes, wie den Response- und Remissions-Raten.

Fünftens ist davon auszugehen, dass der Publikationsbias bei *Kombinations- versus Monotherapie* Studien einen geringeren Einfluss ausübt als bei *Monotherapie versus Placebo* Studien, da es bei ersteren kein negatives Ergebnis im engeren Sinne gibt. Eine tatsächliche Gefährdung der externen Validität unserer Ergebnisse durch die asymmetrische Verteilung der Effektstärken, dem Hinweis auf fehlende Effekte kleinerer negativer Studien, und einer dahinter zu vermutenden selektiven Publikation von positiven Ergebnissen, wie sie von Munkholm und Paludan-Müller (Munkholm and Paludan-Müller 2022) angeführt wird, erscheint im vorliegenden Fall daher wenig plausibel. Darüber hinaus zeigt sich bei einer Prüfung der kritischen Argumentation durch Berücksichtigung möglicher Publikationsverzerrungen mittels Trim-and-Fill-Analysen zwar eine leichte Verringerung der Effektstärken (SMDs), unsere Ergebnisse blieben jedoch statistisch signifikant. Unseren Prüfungs-Analysen zufolge wären 22 versteckte Studien mit einem Nulleffekt erforderlich, um die zusammengefasste SMD auf einen immer noch positiven Wert von 0.1 zu reduzieren – eine höchst unwahrscheinliche Situation.

## 4 Zusammenfassung

Die Erkenntnisse aus den Ergebnissen der in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Studien erlauben eine direkte Ableitung von Richtlinien für die Praxis der Behandlung der akuten Depression und haben folgerichtig Eingang in die nationale Versorgungsleitlinie "Unipolare Depression" gefunden. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass sich der Wirkvorteil von Antidepressiva gegenüber Placebo nicht über die durchschnittliche Dauer depressiver Episoden verringert und auch nach 6 Monaten noch mit unverminderter Effektstärke besteht. Behandler und Patienten können von einem echten pharmakologischen Effekt mit signifikanter Erhöhung der Chancen auf ein besseres Outcome durch eine Behandlung mit Antidepressiva ausgehen.

Gleichzeitig verdeutlichen die insgesamt moderaten Effektstärken auch unserer Ergebnisse erneut, dass eine Pharmakotherapie nur ein Baustein unter mehreren einer adäquaten Behandlung depressiver Störungen ist.

Die Verläufe des Ansprechens auf eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva sind heterogen und unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass ein klinisches Ansprechen noch bis zu 12 Wochen nach Behandlungsbeginn zu erwarten ist. Die inkrementellen Zuwächse nach 8 Behandlungswochen sind dagegen so gering, dass bei bis dahin ausgebliebenem Ansprechen ein weiteres Abwarten ohne Änderung des Behandlungsregimes in den meisten Fällen nicht gerechtfertigt sein wird.

Die Antidepressiva-Kombinationstherapie aus einem Wiederaufnahmehemmer und einem Antagonisten des präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptors ist eine im Vergleich zur antidepressiven Monotherapie wirkungsvollere und gleichsam verträgliche Alternative, die ihren Platz sowohl als second-step Behandlung bei unzureichender

Besserung unter Monotherapie hat, wo sie eine im Vergleich zu anderen Augmentationsverfahren nebenwirkungsarme Option darstellt. Sie hat darüber hinaus auch einen Platz als primäre Behandlungsoption der akuten Depression. Sie ermöglicht die Nutzung positiver Synergismen sowohl in Hinblick auf Wirkmechanismen als auch in Bezug auf Nebenwirkungen.

Unsere Ergebnisse zur Transgenerationalität des Suizid-Risikos verdeutlichen die hohe Belastung der Nachkommen nach elterlichem Suizid. Die Nachfahren haben dabei selbst ein dreifach erhöhtes Risiko für Suizide und ein zweifach erhöhtes Risiko für Suizidversuche gegenüber Nachfahren, welche die Erfahrung elterlichen Suizids und Todes nicht teilen. Das absolute Suizid-Risikos von Kindern mit elterlichem Suizid liegt bei unter einem Prozent. Die Fatalität des Outcomes und die massive relative Risikoerhöhung verdeutlichen jedoch die Notwendigkeit, dieser Gruppe von Betroffenen besondere Aufmerksamkeit zu schenken und Behandlungsangebote und Forschung auf diesem Gebiet maßgeblich weiter voranzutreiben.

Kurz zusammengefasst lässt sich festhalten:

Durch die Erkenntnisse der vorliegenden Habilitationsschrift über Wirksamkeit und Verlauf des Ansprechens von Antidepressiva Mono- und Kombinationstherapien in der Akutphase der Depression ergeben sich neue Handlungsrichtlinien, die in die nationale Versorgungsleitlinie aufgenommen wurden. Sie prägen damit die klinische Praxis. Die Erkenntnisse zum transgenerationalen Suizid-Risiko sind eine Aufforderung zur Entwicklung von Frühinterventionen und Präventionsmaßnahmen und sind eine Anregung für Forschung zu Ursachen und Mechanismen von Suizidalität.

## 5 Literatur

Adli M, Wiethoff K, Baghai TC, Fisher R, Seemüller F, Laakmann G, et al. How Effective Is Algorithm-Guided Treatment for Depressed Inpatients? Results from the Randomized Controlled Multicenter German Algorithm Project 3 Trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017 Sep 1;20(9):721–30.

Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2004 Nov 4;4(1):37.

Bauer M, Rush AJ, Ricken R, Pilhatsch M, Adli M. Algorithms For Treatment of Major Depressive Disorder: Efficacy and Cost-Effectiveness. *Pharmacopsychiatry.* 2019 Mar;52(3):117–25.

Baune BT, Falkai P. Changes in antidepressant therapy should be considered early in patients with inadequate response to a first-line agent. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* SAGE Publications Ltd; 2021 Nov 1;55(11):1033–8.

Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009 Jul 1;19(7):457–65.

Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of Antidepressant Medications From Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Study. *Am. J. Psychiatry.* American Psychiatric Publishing; 2010 Mar 1;167(3):281–8.

Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. *J. Clin. Psychiatry.* 2018 Feb;79(1).

Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol. Psychiatry*. 2002 Jan 15;51(2):183–8.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2018;391(10128):1357–66.

Cowen PJ. Combination Antidepressant Therapy vs Monotherapy-Further Considerations. *JAMA Psychiatry*. 2022 Aug 1;79(8):832.

Der Arzneimittelbrief. Primär Antidepressive Kombinationstherapie Bei Schwerer Depression? [CME] | Der Arzneimittelbrief [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://der-arzneimittelbrief.com/artikel/2022/primar-antidepressive-kombinations-therapie-bei-schwerer-depression-cme>

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N. Engl. J. Med*. 1988 Dec 29;319(26):1681–92.

Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takeshima N, et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry*. 2016 Nov 1;3(11):1059–66.

Furukawa TA, Cipriani A, Leucht S, Atkinson LZ, Ogawa Y, Takeshima N, et al. Is placebo response in antidepressant trials rising or not? A reanalysis of datasets to conclude this long-lasting controversy. *Evid. Based Ment. Health*. Royal College of

Psychiatrists; 2018 Feb 1;21(1):1–3.

Galimberti C, Bosi MF, Volontè M, Giordano F, Dell’Osso B, Viganò CA. Duration of untreated illness and depression severity are associated with cognitive impairment in mood disorders. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020 Sep;24(3):227–35.

Ghio L, Gotelli S, Cervetti A, Respino M, Natta W, Marcenaro M, et al. Duration of untreated depression influences clinical outcomes and disability. *J. Affect. Disord.* 2015 Apr 1;175:224–8.

Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2014 Jan;152–154:45–51.

Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ. Res. American Educational Research Association*; 1976 Nov 1;5(10):3–8.

Gronemann FH, Jacobsen RK, Wium-Andersen MK, Jørgensen MB, Osler M, Jørgensen TSH. Association of Familial Aggregation of Major Depression With Risk of Major Depression. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2023 Feb 8 [cited 2023 Feb 21]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4965>

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2022a Apr 1;79(4):300–12.

Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 2016 Jan;61(1):29–43.

Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combination Antidepressant Therapy vs Monotherapy-Further Considerations-Reply. *JAMA Psychiatry*. 2022b Aug 1;79(8):832–3.

Henssler J, Bschor T, Baethge C. Commentary: Meta-analysis overstates benefit of antidepressant combination therapy with  $\alpha$ 2-antagonists and reuptake inhibitors in major depression. *Front. Psychiatry*. 2023;14:1164471.

Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Absetz- und Rebound-Phänomene bei Antidepressiva. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 May 17;116(20):355–61.

Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2018 Jun;79(3).

Hicks PB, Sevilimedu V, Johnson GR, Tal I, Chen P, Davis LL, et al. Predictability of Nonremitting Depression After First 2 Weeks of Antidepressant Treatment: A VAST-D Trial Report. *Psychiatr. Res. Clin. Pract*. 2019 Oct;1(2):58–67.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). [Internet]. Cochrane; 2022. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

Holper L. Raising Placebo Efficacy in Antidepressant Trials Across Decades Explained by Small-Study Effects: A Meta-Reanalysis. *Front. Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 26];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00633>

Kendler KS, Ohlsson H, Lichtenstein P, Sundquist J, Sundquist K. The Genetic

Epidemiology of Treated Major Depression in Sweden. *Am. J. Psychiatry*. 2018 Nov 1;175(11):1137–44.

Kennedy KP. Meta-analysis overstates benefit of antidepressant combination therapy with  $\alpha$ 2-antagonists and reuptake inhibitors in major depression. *Front. Psychiatry* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 13];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1053530>

Khan A, Fahl Mar K, Faucett J, Khan Schilling S, Brown WA. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA*. 2017 Jun;16(2):181–92.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.

Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev. Treat. US: American Psychological Association*; 2002;5(1):No Pagination Specified-No Pagination Specified.

Kuhn R. Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative (G 22355). *Schweiz. Med. Wochenschr. Switzerland*; 1957;87(35–36):1135-.

Lieb R, Isensee B, Höfler M, Pfister H, Wittchen H-U. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002 Apr;59(4):365–74.

Munkholm K, Paludan-Müller AS. Combination Antidepressant Therapy vs Monotherapy-Further Considerations. *JAMA Psychiatry*. 2022 Aug 1;79(8):831.

Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Jun 27;9(6):e024886.

NVL Unipolare Depression. NVL Unipolare Depression, Version 3.0, 2022 [Internet]. Leitlinien.de. 2022 [cited 2022 Oct 16]. Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.

Radde S, Gutwinski S, Stuke F, Fuchs A, Schouler-Ocak M, Bempohl F, et al. [Suicidal tendencies in adolescence: Dysfunctional familiar communication as risk factor]. *Nervenarzt*. 2018 Nov;89(11):1254–61.

Ricken R, Wiethoff K, Reinhold T, Stamm TJ, Baghai TC, Fisher R, et al. A standardized stepwise drug treatment algorithm for depression reduces direct treatment costs in depressed inpatients - Results from the German Algorithm Project (GAP3). *J. Affect. Disord*. 2018 Mar 1;228:173–7.

Stahl SM. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. *CNS Spectr*. Cambridge University Press; 2009 Oct;14(10):536–46.

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552–62.

Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2009 Mar;70(3):344–53.

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR\*D: Implications for Clinical Practice. *Am. J. Psychiatry*. American Psychiatric Publishing; 2006 Jan;163(1):28–40.

Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J. Clin. Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1478–84.

de Vries YA, Roest AM, Bos EH, Burgerhof JGM, van Loo HM, de Jonge P. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci*. 2019 Jan;214(1):4–10.

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo Response in Studies of Major Depression: Variable, Substantial, and Growing. *JAMA*. 2002 Apr 10;287(14):1840–7.

Wang Q, Yao L, Chen Y. Combination Antidepressant Therapy vs Monotherapy—Further Considerations. *JAMA Psychiatry*. 2022 Aug 1;79(8):831–2.

Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilowsky D, Verdelli H. Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am. J. Psychiatry*. 2006 Jun;163(6):1001–8.

Yoshimasu K, Kiyohara C, Miyashita K. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. *Environ. Health Prev. Med*. 2008 Sep;13(5):243–56.

## **Danksagung**

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Christopher Baethge, der mich für die Wissenschaft begeistern konnte und der mir ihr Handwerk beigebracht hat. Der bereit war, mich nicht nur fachlich, sondern auch persönlich anzuleiten, mich zu unterstützen und mir etwas über das Leben beizubringen.

Besten Dank an Professor Dr. Tom Bschor für seine Forschungsideen und die vielen guten und erfolgreichen Kooperationen.

Vielen Dank an Professor Dr. Felix Bempohl für seine Zugewandtheit und Unterstützung.

Priv.-Doz. Dr. Stefan Gutwinski – Danke für die Förderung und Motivation, neue Projekte anzufangen und eigene Ideen in die Tat umzusetzen.

Mein Dank gilt Professor Dr. Dr. Andreas Heinz für seine wegweisenden Forschungsideen und Anregungen, und seine Unterstützung bei wissenschaftlichen Vorhaben.

Meinem Freund Martin für seinen Antrieb und für sein Ohr.

Meiner Familie, meinem Vater und meinen Geschwistern – schön, dass es Euch gibt und Danke, dass Ihr an meiner Seite seid.

## 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