

2. METHODIK

2.1 Studiendesign

Es wurde eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt. Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission genehmigt worden.

Die Studie fand zwischen dem 17.02.99 und dem 31.07.00 statt. An ihr nahmen Patienten teil, die in der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin für die Behandlung ihrer Depression stationär aufgenommen worden waren.

Als Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten die psychiatrische Hauptdiagnose „affektive Störung“ nach ICD-10 mit einem Score von mindestens 12 Punkten auf der Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale (BRMES), Gehfähigkeit, Alter zwischen 18 und 70 Jahren, stationäre Aufnahme, Verständnis der schriftlichen deutschen Sprache und die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme nach der Aufklärung über die Studie.

Ausschlusskriterien waren schwere internistische Erkrankungen, insbesondere mit Risiken für akute kardiovaskuläre Dekompensation, entzündliche Erkrankungen, Beschwerden am Halteapparat, Epilepsie, psychotischen bzw. schizoaffektiven Symptome, gerichtliche Unterbringung und Indikation zur EKT.

Insgesamt 39 Patienten gaben nach einer mündlichen und einer schriftlichen Erklärung über die Studie nach ausreichender Bedenkzeit ihre Zustimmung zur Teilnahme.

2.2 Anthropometrische Daten der Probanden

Tabelle 2 zeigt die anthropometrischen Daten der Probanden, deren Ergebnisse in die Endauswertung eingingen.

	Trainingsgruppe	Placebogruppe	Kontrollgruppe
Anzahl	20	18	15
Alter (in Jahren)	49 ± 14	50 ± 13	45 ± 14
Geschlecht	weiblich:11 männlich:9	weiblich:10 männlich:8	weiblich:11 männlich:4
Diagnosen:			
Bipolare affektive Störung	6	1	-
- mittelgradig	3	1	-
- schwer	3	-	-
Depressive Episode	7	5	6
- mittelgradig	5	4	3
- schwer	2	1	3
Rezidivierende depressive Störung	6	11	7
- mittelgradig	3	5	3
- schwer	3	6	4
Zyklothymie	-	-	1
Dysthymie	1	-	1
Persistierende affektive Störung	-	1	-

	Trainingsgruppe	Placebogruppe	Kontrollgruppe
Tage zwischen Aufnahme und Rekrutierung	8,1 ± 6 (3-27)	6,6 ± 5,3 (2-26)	8,8 ± 7,3 (3-33)
Antidepressive Medikation:			
- Keine Medikation	1	2	-
- Trizyklika	8	5	7
- SSRI	5	5	6
- MAO-Hemmer	1	2	-
- Tetrazyklika	1	-	-
- Lithium	5	4	1
- Trazodon	1	1	-
- SNRI	1	2	1
- NRI	3	2	1
Beginn der antidepressiven Therapie:			
- früher als 6 Wochen vor Rekrutierung	4	1	1
- zwischen 15 und 21 Tagen vor Rekrutierung	-	1	1
- zwischen 8 und 14 Tagen vor Rekrutierung	1	-	1
- weniger als 7 Tage vor Rekrutierung	12	12	10
- nach der Rekrutierung	1	2	2

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten, deren Daten ausgewertet wurden

2.3 Randomisierung der Patienten

Unmittelbar nach ihrer Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurden die Patienten in eine Trainings- und eine Placebosportgruppe, stratifiziert nach medikamentöser antidepressiver Therapie, randomisiert. Dazu wurde die Therapie in die vier Gruppen Trizyklika, SSRI, keine Pharmaka und andere Antidepressiva eingeteilt. In die Kategorie „andere Antidepressiva“ fielen die Behandlungen mit Tetrazyklika, Monoaminoxidaseinhibitoren, Lithium, Trazodone, SNRI und NARI. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Computer-generierten Zufallszahlliste.

2.4 Eingangsuntersuchung (U1)

Einen Tag vor Interventionsbeginn erfolgte bei allen Patienten die Eingangsuntersuchung. Sie bestand aus:

1. Anamnese
2. Evaluierung des psychischen Befindens mit Hilfe der Fremdbeurteilungsskala Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale (BRMES)
3. Evaluierung des psychischen Befindens mit Hilfe der Selbstbeurteilungsskala Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

2.4.1 Anamnese

Die Anamnese beinhaltete Fragen zum Verlauf der Depression, dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Episodenummer. Des weiteren wurde eine genaue Medikamentenanamnese (Medikamente vor Klinikeinweisung, Medikamente seit Klinikeinweisung sowie Änderungen der Therapie) erhoben. Außerdem wurde nach Schlafstörungen, Rauch- und Trinkgewohnheiten gefragt und es wurden die anthropometrischen Daten Größe und Gewicht erhoben.

2.4.2 Fremdbeurteilungsskala Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale (BRMES)

Eine Psychologin, die nicht über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten informiert war, erfasste den Schweregrad der Depression mittels der Bech-Rafaelsen-Melancholia-Scale (BRMES). Die BRMES besteht aus elf Items. Alle Items sind fünfstufig skaliert (0-4 Punkte). Durch Addition der einzelnen Itemwerte erhält man einen Gesamtwert, der zwischen 0 und 44 Punkten liegt [70]. Bei einem Gesamtwert zwischen 0 und 5 Punkten liegt keine Depression vor. Sechs bis 14 Punkte stehen für eine leichte, 15 bis 25 Punkte für eine mäßige und 26 bis 44 Punkte für eine schwere Depression [71]. Die Beurteilung bezieht sich auf den gegenwärtigen Zustand und die vorangegangenen drei Tage [70].

Die BRMES zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität für Veränderungen während depressiver Behandlungen aus, und eignet sich deshalb für Verlaufsbeschreibungen besonders gut [72]. In Bezug auf die inhaltliche Validität ist die BRMES anderen Skalen überlegen [72]. Der Spearman-Korrelationskoeffizient für die Intrarater-Reliabilität liegt bei $r = .80$ und höher [70].

2.4.3 Selbstbeurteilungsskala Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

Die Patienten beurteilten ihre Beschwerden selbst mit Hilfe der Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) [73]. Die Skala besteht aus 20 Items, die die typischen depressiven Symptome abfragen. Der Patient hat die Möglichkeit, die Häufigkeit und Dauer der Symptome anhand einer vierstufigen Skala anzugeben. Die Kategorien sind: 0 Punkte: „kaum oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)“; 1 Punkt: „manchmal (1 bis 2 Tage)“; 2 Punkte: „öfters (3 bis 4 Tage)“; 3 Punkte: „meistens (5 bis 7 Tage)“. Die Beurteilung bezieht sich dabei auf die vergangene Woche. Die Auswertung erfolgt durch Addition der einzelnen Punkte. Die Befunde gelten als auffällig, wenn ein CES-D-Wert von 18 und mehr Punkten erreicht wird. Die CES-D ist auch in ihrer deutschen Fassung reliabel und valide [74].

Da, durch Schlafentzug bedingt, eine kurzzeitige Stimmungsverbesserung die Ergebnisse der Studie hätte verfälschen können, wurden Patienten, Ärzte und Pflegepersonal gebeten, bei den betreffenden Studienteilnehmern keine Schlafentzüge in den letzten beiden Nächten vor Beginn und Ende der Interventionen durchzuführen.

2.5. Interventionen

2.5.1 Aerobes Training

Der Trainingsgruppe wurden zwanzig Patienten zugewiesen (Tabelle 2). Alle Patienten absolvierten zu Beginn der Studie einen Test zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit auf dem Laufband. Der Test wurde bei einer geringen Geschwindigkeit von 3 km/h begonnen; die Gehgeschwindigkeit wurde allmählich erhöht bis die Herzfrequenz ca. 80 % des nach der Formel $(220 - \text{Alter})$ berechneten Maximalpulses erreichte. Diese Belastung entsprach einer Laktatkonzentration von $3 \pm 0,5$ mmol/l im kapillaren Blut. Während der gesamten Untersuchung erfolgte ein EKG-Monitoring für die Bestimmung der Herzfrequenz und zum Ausschluss von Herzrhythmusstörungen.

Das aerobe Training wurde über 10 Tage absolviert. Bei Patienten, die an einem Tag nicht trainieren konnten, wurde die Trainingseinheit nachgeholt, sodass jeder Patient eine Intervention von insgesamt 10 Tagen erhielt. Das Programm bestand aus täglichem Gehen auf einem Laufband über dreißig Minuten. Dabei wurde nach einem Intervall-Trainingsprogramm trainiert. Insgesamt erfolgten pro Trainingstag 5 Belastungen über jeweils 3 Minuten. Zwischen den Belastungen lagen jeweils Pausen von ebenfalls 3 Minuten. Vor der Belastung fand eine 1-minütige Aufwärmphase und nach dem Training eine 1-minütige Auslaufphase auf dem Laufband statt. Patienten, die, bedingt durch ihre Leistungsfähigkeit, mit einer Geschwindigkeit von mindestens 4 km/h trainierten, gingen in den Pausen weiter mit der Hälfte der Trainingsgeschwindigkeit. Patienten, die bei den schnelleren Belastungen langsamer gingen als 4 km/h, saßen in den Pausen.

Die Belastungsintensität während des Laufens wurde durchgehend mit einem Herzfrequenzmessgerät gemessen und in 3-minütigen Abständen notiert. Bei Abweichungen

von der gewünschten Herzfrequenz wurde die Trainingsgeschwindigkeit entsprechend angepasst.

2.5.2 Placebosportgruppe

In diese Gruppe wurden neunzehn Patienten aufgenommen (Tabelle 2). Diese Intervention fand ebenfalls über einen Zeitraum von 10 Tagen statt, der Zeitaufwand betrug wie auch in der Trainingsgruppe dreißig Minuten pro Tag.

Die Placeboaktivität bestand aus verschiedenen Dehnübungen. Einzelne Muskelgruppen aller Körperregionen wurden 20 Sekunden lang im gedehnten Zustand gehalten und danach 20 Sekunden lang entspannt. Den Patienten wurde nahegelegt, die einzelnen Muskelgruppen so zu dehnen, dass sie die Dehnung spüren, jedoch nicht als schmerzhaft empfinden sollten. Somit hing das Ausmaß der Dehnung vom subjektiven Empfinden der Patienten ab. Die Übungen wurden so durchgeführt, dass es nicht zu einer kardiopulmonalen Belastung kam.

Das Placebosportprogramm wie auch das Trainingsprogramm fand für jeden Patienten einzeln statt.

2.5.3 Kontrollgruppe

Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass auch bei der Placebogruppe auf Grund der höheren Zuwendung beziehungsweise eines Placeboeffektes eine Besserung der depressiven Symptomatik auftreten könnte. Deshalb wurde in die Studie eine dritte Gruppe als Kontrollgruppe miteinbezogen, die an keinem Sportprogramm teilnahm. Diese Patienten nahmen an einer weiteren Studie zur Testung eines Stufenplans für die Behandlung von Depressionen teil. In dieser Studie wurden die Vorteile einer medikamentösen antidepressiven Stufentherapie gegenüber der herkömmlichen medikamentösen Therapie untersucht. Patienten in dieser Studie erhielten mindestens zwei Wochen lang dieselbe antidepressive Medikation. Dadurch wurde sichergestellt, dass es im Zeitraum von zehn Tagen zu keiner Änderung der Therapie kam. Es wurden 15 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen (Tabelle 2).

2.6 Verlauf der Versuche

Die Studie war als Blindversuch konzipiert. Die Patienten erfuhren über das Studiendesign, dass zwei verschiedene Arten der körperlichen Aktivität, Lauftraining und Dehnungsübungen, hinsichtlich ihrer Wirkung auf Depressionen miteinander verglichen werden sollten. Die Interventionen wurden stets für beide Gruppen von denselben Betreuern durchgeführt. Diese waren über Zweck und Hypothesen der Studie informiert, somit entspricht das Studiendesign keinem Doppelblindversuch. Um den störenden Einfluss einer Gruppe mit zusätzlichen sozialen Kontakten zu verhindern, nahm an den Interventionen immer nur ein Patient mit einem Betreuer teil. Sowohl das Lauftraining als auch die Dehnungsübungen fanden in denselben Räumlichkeiten statt.

Eine Patientin aus der Trainingsgruppe lehnte am sechsten Trainingstag die weitere Teilnahme aufgrund von aufgetretenem Schwindel und Kreislaufbeschwerden ab. Aus der Placebosportgruppe brachen drei Patienten das Programm frühzeitig ab; ein Patient wegen Unwohlsein, eine Patientin wegen Muskelbeschwerden, und eine Patientin verließ die Klinik gegen ärztlichen Rat. Die vollständigen Daten der Patientin aus der Kontrollgruppe, die die Klinik gegen ärztlichen Rat verlassen hatte, konnten nicht erhoben werden, somit wurden aus der Kontrollgruppe 18 Patientendaten ausgewertet.

Aus dem Diagramm 1 können die Anzahl der Patienten pro Interventionsgruppe und die Menge der erhobenen und ausgewerteten Daten sowie Ursachen für einen Abbruch entnommen werden.

Drei Patienten erfuhren während des Interventionszeitraumes eine so deutliche Besserung ihrer depressiven Symptomatik, dass ihre Klinikentlassung vor Beendigung der Intervention erfolgte. Ein Patient aus der Trainingsgruppe wurde nach 6 Tagen Studienteilnahme, in denen er viermal trainiert hatte, entlassen. Bei zwei Patientinnen aus der Placebogruppe erfolgte die Entlassung nach 6 bzw. 9 Tagen Studienteilnahme.

Diese Patienten wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip in die Beurteilung eingeschlossen.

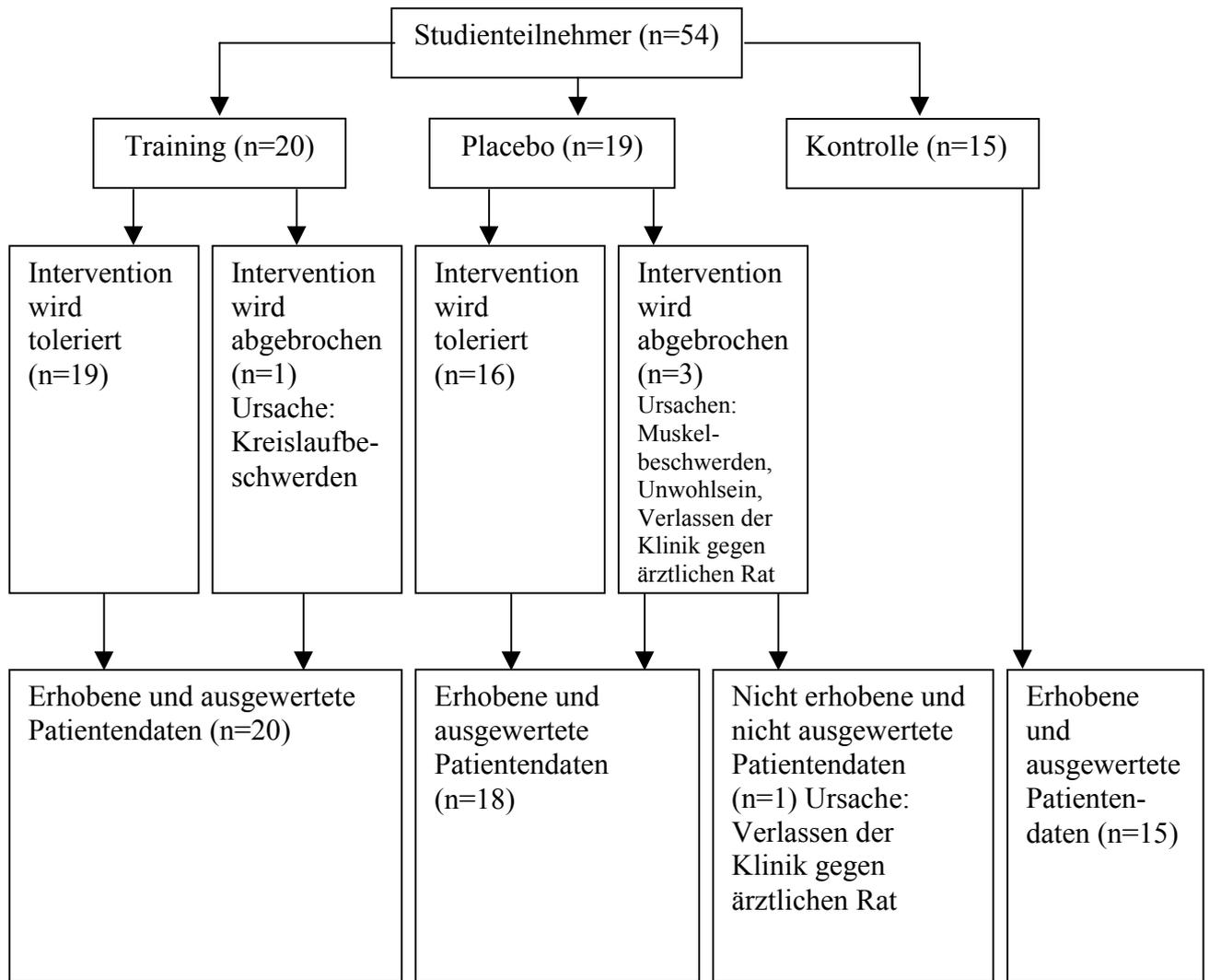


Diagramm 1: Flow-Diagramm entsprechend der CONSORT-Richtlinien

2.7 Abschlussuntersuchung (U2)

Einen Tag nachdem die letzte Intervention stattgefunden hatte, bzw. im Falle der Kontrollgruppe zehn Tage nach der U1, fand die U2 statt. Inhaltlich entspricht die U2 der U1.

Um einen eventuellen Einfluss der Interventionen auf die Krankenhausliegezeiten bestimmen zu können, wurde von jedem Patienten das Entlassungsdatum aus der Psychiatrischen Klinik erfasst, und die Tage zwischen U1 und Entlassungstag ermittelt.

2.8 Berechnungen und Statistik

Die Studie wurde nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt. Auf Grund der vorliegenden Erfahrungen in der Pilotstudie [69], wurde eine um 20 % größere Reduktion der Depressionswerte in der BRMES- Skala für die Trainingsgruppe als für die Placebogruppe erwartet. Bei einer Wahrscheinlichkeit eines alpha-Fehlers von 5% und eines beta-Fehlers von 20% waren ca. 20 Patienten pro Gruppe notwendig, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen herauszufinden. Die Werte der Gruppe am Anfang und am Ende der Therapie wurden mit dem Kruskal-Wallis Test auf signifikante Unterschiede getestet. In einer post-hoc Analyse wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen mit dem Dunn Test verglichen. Ein Wert für $p < 0.05$ wurde als signifikant angenommen. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. In Klammern werden Minimum und Maximum angezeigt. Die Statistische Analyse erfolgte mittels GraphPad Prism 3.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA.