

Michael Bauer  
Anne Berghöfer  
Eva-Lotta Brakemeier  
Mazda Adli *Hrsg.*

# Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen

---

# Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen

---

Michael Bauer · Anne Berghöfer ·  
Eva-Lotta Brakemeier · Mazda Adli  
(Hrsg.)

# Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen

*Hrsg.*

Michael Bauer  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl  
Gustav Carus, Technische Universität Dresden  
Dresden, Deutschland

Anne Berghöfer  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie  
und Gesundheitsökonomie, Charité –  
Universitätsmedizin Berlin  
Berlin, Deutschland

Eva-Lotta Brakemeier  
Klinische Psychologie und Psychotherapie  
Zentrum für Psychologische Psychotherapie  
Universität Greifswald  
Greifswald, Deutschland

Mazda Adli  
Fliedner Klinik Berlin und Klinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Mitte  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Berlin, Deutschland

ISBN 978-3-662-65733-1      ISBN 978-3-662-65734-8 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-65734-8>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2022

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Katrin Lenhart

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

---

## Vorwort der HerausgeberInnen

Affektive Störungen sind weit verbreitete und komplexe Erkrankungen, die eine der größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts für die weltweite Gesundheitspolitik darstellen. Sie gehören zu den häufigsten und zugleich schwersten psychischen Erkrankungen, weil sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität sowie langfristig deutlicher Reduktion der sozialen und beruflichen Teilhabe einhergehen. Fortschritte in diagnostischer Präzision sowie gezielte frühzeitige und präzise Intervention können individuelles Leiden und Beeinträchtigung lindern und zudem die hohe Belastung für das Gesundheitswesen reduzieren.

Die Anzahl der Medikamente, Psychotherapien und anderer therapeutischer Methoden, die bei der Behandlung affektiver Erkrankungen eingesetzt werden, hat in den vergangenen Jahren zugenommen, wobei zeitgleich neue Konzepte bezüglich der Therapiestrategien entwickelt wurden. Dennoch bleibt der Prozentsatz der PatientInnen mit einer depressiven Episode, der auf den ersten Therapieversuch mit einem Antidepressivum nicht ausreichend anspricht und auch nach einem zweiten Versuch noch nicht remittiert ist, mit ca. 30–40 % beträchtlich. 10–20 % aller behandelten PatientInnen erreichen selbst nach mehreren Behandlungsversuchen keine ausreichende Verbesserung und kein befriedigendes psychosoziales Funktionsniveau und verharren somit in der Depression. Ähnliches gilt für die Prophylaxe rezidivierender unipolarer und bipolarer Störungen: Auch hier spricht ein erheblicher Teil der PatientInnen – schätzungsweise 30–50 % – auf eine medikamentöse Monotherapie nicht an, sodass ein Wechsel der Medikation bzw. des Psychotherapieansatzes oder eine Zwei- oder Dreifachkombination notwendig erscheinen, um eine langfristige Stabilität zu erreichen.

Die Gründe für diese Stagnation der Effektivität sind vielfältig: Zum einen haben sich die grundlegenden Erkenntnisse bezüglich der Prinzipien der Pharmakotherapie mit Antidepressiva oder Stimmungsstabilisierern in den vergangenen 10 Jahren nur wenig weiterentwickelt. Zum anderen ist in den letzten Jahren zwar eine Anzahl hoch spezifischer Psychotherapiemethoden entwickelt worden, die Vorhersagegenauigkeit, welche Methode für welche PatientInnen am besten geeignet sein könnte, ist jedoch noch gering. Viele PatientInnen haben zudem keinen Zugang zu spezifischen Psychotherapiemethoden in ihrer Region. Ein weiterer Grund für die bleibend hohe Anzahl der

PatientInnen mit geringer Therapieresponse liegt darin, dass der Einfluss der Lebensumstände auf das Krankheitsbild oft nicht genug beachtet wird. Michael Marmot, Epidemiologe und Leiter der „WHO Commission on Social Determinants of Health“ stellte dazu die treffende Frage „*Why treat people and then send them back to the conditions that made them sick?*“. Die Bedeutung sozialer Determinanten der Gesundheit sind seit langem bekannt und sind auch in einkommensstarken Ländern nicht bedeutungslos geworden, nur weil wir sauberes Trinkwasser haben. Leistungsverdichtung im Berufsleben, abnehmender gesellschaftlicher Zusammenhalt, Zerfall familiärer Strukturen, Einsamkeit oder Stress infolge der Verdichtung von Städten oder des Klimawandels sind nur einige bedeutsame Faktoren, die eine affektive Störung immer wieder aufflammen lassen können. 2020 kamen die Covid-19-Pandemie und ihre Folgen für den persönlichen Alltag und 2022 der Krieg in der Ukraine als chronische Stressoren hinzu und spielen in den Anamnesen depressiv Erkrankter eine zunehmende Rolle.

Nichtansprechen und Therapieresistenz in der Behandlung depressiver und bipolar affektiver Erkrankungen stellen somit ein häufiges Problem in Klinik und Praxis dar und sind oft auch Gründe für eine stationär-psychiatrische Behandlung. Gerade diese PatientInnengruppe zeichnet sich durch eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität, deutliche soziale und berufliche Funktionseinschränkungen und exzessive Behandlungskosten aus. Das breite Spektrum der heute zur Verfügung stehenden pharmakologischen, psychotherapeutischen und psychosozialen Behandlungsmöglichkeiten setzt spezielle Kenntnisse der diagnostischen Klassifikation und zum differenziellen Einsatz der therapeutischen Möglichkeiten sowie entsprechende Erfahrungen voraus. Im Einzelfall ist es für die BehandlerInnen schwierig, aus der Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten die geeignete Methode und deren stufenweisen Einsatz bei Nichtansprechen zum richtigen Zeitpunkt auszuwählen. Dafür ist ein rascher Zugriff auf relevante Forschungsdaten wichtig, wobei besonders qualitätsgesicherte Fakten mit hohem Praxisbezug, Aktualität sowie eine klare Strukturierung gefragt sind, um die Vielzahl an Informationen zu bündeln und zu vermitteln.

Diese Aspekte sind in diesem Buch umfassend berücksichtigt worden, sodass der gegenwärtige Wissensstand zur Thematik der therapieresistenten Depressionen und bipolaren Störungen praxisnah dargestellt und Anleitung für die Behandlung in Klinik und Praxis gegeben werden. Es handelt sich um ein *neues* Buch mit aktuellen Inhalten und mehr Praxisbezug, steht aber in seinen Grundideen zwei früheren Auflagen von 1997 und 2005 nahe, welche überwiegend auch von dem aktuellen HerausgeberInnenteam verantwortet wurden. Wesentliche Unterschiede zu den früheren Büchern ist neben der Aktualisierung ein deutlicherer Praxisbezug sowie eine stärkere Berücksichtigung bipolarer Störungen. Der Psychotherapieanteil wurde zudem erheblich erweitert, um den psychotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten den erforderlichen Raum zu geben. Dafür wurde Eva-Lotta Brakemeier, eine dezidierte Psychotherapieforscherin, als neue Herausgeberin gewonnen. Abgesehen von kenntnisreichen Beschreibungen, wie die in Deutschland zugelassenen psychotherapeutischen

Richtlinienverfahren speziell auf die Überwindung von Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen ausgerichtet werden können, werden auch Strategien von störungsspezifischen und neueren Therapiemethoden der sogenannten Dritten Welle der Psychotherapie sowie Ansätze zur Rückfallprophylaxe, Erhaltungstherapie und Personalisierung praxisnah beschrieben. Darüber hinaus greift das Buch neuere Themen wie die Weiterentwicklung von Hirnstimulationsverfahren, die Einführung pharmakogenetischer Methoden zur präziseren Therapiesteuerung und höheren therapeutischen Sicherheit („bedside genotyping“) im Sinne einer personalisierten Medizin und neue pharmakologische Verfahren (z. B. Modulation glutamaterger Neurotransmittersysteme) auf.

Im Vergleich zu den beiden vorherigen Ausgaben ist zudem eine ausführliche Zusammenstellung der Evidenz zu komplementärmedizinischen Verfahren neu, welche in der Bevölkerung ohnehin seit langem verbreitet angewendet werden. Traditionelle Therapieverfahren aus China, Indien und dem europäischen Raum sind entweder zum Teil bereits in ihrer Wirkung auf affektive Störungen untersucht oder es gibt zumindest weitreichende Erfahrungen aus der Anwendung über Jahrtausende. Sie können auf Wunsch der PatientInnen im Sinne der Integrativen Medizin mit konventionellen pharmakologischen und psychotherapeutischen Verfahren oder Methoden kombiniert werden.

Die Vielfalt moderner psychosozialer Versorgungskonzepte bei affektiven Störungen kommt ebenfalls nicht zu kurz: Integrierte Versorgung innerhalb und außerhalb des Sozialgesetzbuches V, berufsgruppenübergreifende Konzepte, Begleitung durch Genesene (sogenannte Peers) und Rehabilitationsmöglichkeiten werden unter anderem beschrieben. Schließlich werden Besonderheiten der Versorgung spezieller PatientInnengruppen wie Menschen in höherem Lebensalter oder in der Peripartalzeit in eigenen Kapiteln dargestellt.

Wir konnten erfreulicherweise für dieses Buch knapp 70 führende deutschsprachige ExpertInnen ihres Fachgebietes zur Mitarbeit gewinnen. Die einzelnen Kapitel bilden somit eine ideale Synopse aus wissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischem Erfahrungsschatz. Die HerausgeberInnen bedanken sich bei allen KapitelautorInnen sehr herzlich für ihr großes Engagement bei der Erstellung der Kapitel und dem zuständigen Team des Springer Verlags für die umfassende Betreuung und hervorragende Zusammenarbeit. Unser herzlicher Dank gilt auch unseren MitarbeiterInnen Elisabeth Michaelis, Daniela Jany, Mareike Friederike Schnarr, Johannes Schöne und Sarah Stapel für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Erstellung dieses Werkes. Unser besonderen Dank verdient Christoph Sonntag für seine außerordentliche Unterstützung und Sorgfalt.

Durch die umfassende Darstellung und den Praxisbezug soll dieses Werk bei der Bearbeitung schwieriger diagnostischer Fragestellungen und der therapeutischen Arbeit eine sichere und praxistaugliche Hilfestellung bieten. Wir hoffen, dass dieses Buch zu einer unverzichtbaren Hilfe im klinischen Alltag all derer werden wird, die sich mit

der Behandlung und Betreuung von Menschen mit affektiven Erkrankungen befassen. Den erkrankten PatientInnen möge es dabei helfen, langanhaltende Depressionen und Therapieresistenz zu überwinden.

Dresden  
Berlin  
Greifswald  
Berlin  
im Dezember 2022

Michael Bauer  
Anne Berghöfer  
Eva-Lotta Brakemeier  
Mazda Adli

---

# Inhaltsverzeichnis

## Teil I Definition und Ursachen

<b>1</b>	<b>Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankung: Definition, Häufigkeit, Charakteristika, Prädiktoren und Risikofaktoren</b> .....	<b>3</b>
	Thomas Frodl und Hans-Jürgen Möller	
1.1	Definition der Therapieresistenz .....	4
1.2	Häufigkeit von Therapieresistenz auf Antidepressiva .....	4
1.3	Verläufe depressiver Störungen und Bedeutung der Residualsymptomatik .....	7
1.4	Charakteristika von PatientInnen mit therapieresistenten Depression .....	16
1.5	Definition von Response mit Skalenmesswerten .....	18
1.6	Prädiktoren und Risikofaktoren für Therapieresistenz .....	18
1.7	Take-Home-Message .....	25
	Literatur .....	26
<b>2</b>	<b>Neurobiologie der therapieresistenten Depression (TRD)</b> .....	<b>33</b>
	Andreas Reif	
2.1	Einleitung .....	33
2.2	Genetische Studien zu TRD .....	35
2.3	Neuroinflammatorische Mechanismen .....	36
2.4	Kynurenin-Pathway .....	37
2.5	Wachstumsfaktoren .....	39
2.6	Neuroradiologische Befunde: Auffälligkeiten der weißen Substanz und Störungen der funktionellen Konnektivität .....	40
2.7	Zusammenfassende Theorie zur Neurobiologie der TRD .....	41
2.8	Take-Home-Message .....	41
	Literatur .....	41

<b>3</b>	<b>Ursachen von therapieresistenter Depression: Persönlichkeitsstruktur und psychosoziale Faktoren</b> .....	47
	Burkhard Jabs und Bruno Pfuhlmann	
3.1	Einleitung .....	47
3.2	Persönlichkeitszüge bzw. Persönlichkeitsstörungen als Ursachen für eine Therapieresistenz von Depressionen .....	48
3.3	Psychosoziale Faktoren für eine Therapieresistenz .....	57
3.4	Fazit .....	62
3.5	Take-Home-Message .....	62
	Literatur .....	62
<b>4</b>	<b>Pseudotherapieresistenz: Abklärung und Vorgehen</b> .....	67
	Maximilian Pilhatsch und Anna Maria Werbe	
4.1	Einleitung .....	67
4.2	Ursachen .....	68
4.3	Empfehlungen zum Vorgehen .....	76
4.4	Take-Home-Message .....	81
	Literatur .....	81
<b>5</b>	<b>Therapieresistente Depressionen als Folge oder Komorbidität von Abhängigkeitserkrankungen</b> .....	85
	Jonathan Henssler, Lasse Brandt, Andreas Heinz und Martin Schäfer	
5.1	Einleitung .....	86
5.2	Prävalenz der Depressionen bei Abhängigkeitserkrankungen .....	86
5.3	Abhängigkeit von illegalen Drogen und Depression .....	87
5.4	Einfluss der Komorbidität auf den Krankheitsverlauf .....	88
5.5	Psychopathologische Folgen des chronischen Missbrauchs von Alkohol und illegalen Drogen .....	89
5.6	Biologische Grundlagen .....	90
5.7	Depressionsbehandlung bei PatientInnen mit Abhängigkeitserkrankungen – Hinweise zur Diagnosestellung .....	92
5.8	Differenzialdiagnosen therapieresistenter Depression bei PatientInnen mit Suchterkrankungen .....	93
5.9	Therapeutische Besonderheiten .....	93
5.10	Take-Home-Message .....	97
	Literatur .....	98
<b>Teil II Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten</b>		
<b>6</b>	<b>Einsatz von Antidepressiva bei therapieresistenten Depressionen</b> .....	105
	Ion-George Anghelescu	
6.1	Wirksamkeits- und Nebenwirkungsunterschiede zwischen Antidepressiva .....	105

6.2	Dosiserhöhung, Kombination und Wechsel von Antidepressiva: Praktische Erwägungen .....	107
6.3	Tranylcypromin als wichtige Option bei Therapieresistenz.....	112
6.4	Take-Home-Message .....	115
	Literatur.....	116
<b>7</b>	<b>Einsatz von Antipsychotika, Antikonvulsiva, Stimulantien, Benzodiazepinen und Hypnotika bei therapieresistenten Depressionen...</b>	<b>119</b>
	Stephan Köhler und Cora Schefft	
7.1	Augmentation mit Antipsychotika .....	120
7.2	Augmentation mit Antikonvulsiva .....	125
7.3	Stimulantien.....	126
7.4	Benzodiazepine .....	127
7.5	Hypnotika.....	129
7.6	Take-Home-Message .....	129
	Literatur.....	130
<b>8</b>	<b>Lithiumaugmentation.....</b>	<b>135</b>
	Pichit Buspavanich und Roland Ricken	
8.1	Leitlinienempfehlungen für Akut- und Erhaltungstherapie sowie Rezidivprophylaxe .....	136
8.2	Wirksamkeit der Lithiumaugmentation .....	137
8.3	Wirkmechanismus .....	146
8.4	Responseprädiktion .....	148
8.5	Praktische Durchführung der Lithiumaugmentation .....	150
8.6	Wechselwirkungen .....	153
8.7	Maßnahmen bei Nebenwirkungen .....	154
8.8	Maßnahmen bei Intoxikation .....	154
8.9	Operationen und Narkosen, EKT.....	154
8.10	Effekte von Lithium auf Organsysteme .....	154
8.11	Take-Home-Message .....	155
	Literatur.....	156
<b>9</b>	<b>Hormone bei therapieresistenten affektiven Störungen .....</b>	<b>163</b>
	Hannelore Findeis und Michael Bauer	
9.1	Neurobiologische Grundlagen und Einfluss auf psychiatrische Erkrankungen .....	164
9.2	Therapie mit Schilddrüsen- und Geschlechtshormonen bei affektiven Störungen.....	167
9.3	Praktische Durchführung und Nebenwirkungen bei der Behandlung affektiver Störungen mit Hormonen .....	172
9.4	Ausblick .....	175

9.5	Take-Home-Message .....	176
	Literatur .....	176
<b>10</b>	<b>Schnell wirksame Antidepressiva .....</b>	<b>181</b>
	Zümrit Düygu Sen, Lena Vera Danyeli und Martin Walter	
10.1	Hintergrund .....	182
10.2	Ketamin als schnell wirksames Antidepressivum .....	183
10.3	Take-Home-Message .....	193
	Literatur .....	194
<b>11</b>	<b>Neue und experimentelle medikamentöse Therapieverfahren .....</b>	<b>203</b>
	Lea J. Mertens, Xenia Hart, Dennis J. Scharf, Moritz Spangemacher und Gerhard Gründer	
11.1	Einführung und Übersicht .....	204
11.2	Cannabinoide .....	204
11.3	Klassische Psychedelika .....	206
11.4	Antiinflammatorische Substanzen .....	211
11.5	Take-Home-Message .....	215
	Literatur .....	216
<b>12</b>	<b>Therapeutisches Drug Monitoring und Bedside Genotyping .....</b>	<b>219</b>
	Georgios Schoretsanitis und Michael Paulzen	
12.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	219
12.2	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) .....	221
12.3	Besonderheiten von TDM bei therapieresistenten affektiven Störungen .....	236
12.4	Bedside-Genotypisierung bei therapieresistenten affektiven Störungen .....	237
12.5	Cytochrom-P450-(CYP-)System .....	237
12.6	Humanes Leukozyten-Antigen-System (HLA) und Hypersensitivitätssyndrome .....	245
12.7	Take-Home-Message .....	247
	Literatur .....	248
<b>13</b>	<b>Leitlinien und Therapiealgorithmen .....</b>	<b>251</b>
	Maximilian Berger und Mazda Adli	
13.1	Leitlinien zur Behandlung unipolarer und bipolarer Depression .....	252
13.2	Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung .....	253
13.3	Take-Home-Message .....	259
	Literatur .....	260

<b>14</b>	<b>Therapieresistenz bei bipolarer Depression und Manie</b> .....	263
	Clemens K. Krug, Vera M. Ludwig, Michael Bauer und Emanuel Severus	
14.1	Konzept und Definition der therapieresistenten bipolaren Störungen .....	264
14.2	Klinische Kontextfaktoren, Diagnostik und Differenzialdiagnostik .....	266
14.3	Therapie .....	270
14.4	Take-Home-Message .....	279
	Literatur .....	280
<b>15</b>	<b>Prophylaxeresistenz bei bipolaren Störungen</b> .....	285
	Vera M. Ludwig, Clemens K. Krug, Michael Bauer und Emanuel Severus	
15.1	Einleitung .....	286
15.2	Definition Prophylaxeresistenz bei bipolaren Störungen .....	286
15.3	Ausschluss einer Pseudotherapieresistenz .....	287
15.4	Therapieoptionen .....	289
15.5	Sonderfall Rapid Cycling .....	296
15.6	Take-Home-Message .....	297
	Literatur .....	298
 <b>Teil III   Andere biologische Behandlungsalternativen</b>		
<b>16</b>	<b>Modulation zirkadianer Rhythmik</b> .....	303
	Philipp Ritter und Ilka Münch	
16.1	Schlaf und zirkadiane Rhythmik bei bipolarer und unipolarer Depression .....	304
16.2	Lichttherapie (LT) .....	306
16.3	Wachtherapie (WT) und Schlafphasenverlagerung .....	308
16.4	Dunkeltherapie .....	310
16.5	Melatonerge Medikation .....	311
16.6	Verhaltenstherapeutische Interventionen mit Fokus Schlaf .....	312
16.7	Take-Home-Message .....	313
	Literatur .....	313
<b>17</b>	<b>Elektrokonvulsionstherapie</b> .....	317
	Alexander Sartorius	
17.1	Einleitung und Situation in Deutschland .....	318
17.2	Indikationen zur EKT .....	319
17.3	Wirksamkeit .....	320
17.4	Nebenwirkungen .....	321
17.5	Durchführung .....	323

17.6	Dauer der EKT-Serie, Erhaltungs-EKT und ambulante EKT . . . . .	326
17.7	Gerontopsychiatrie . . . . .	327
17.8	Rechtliches . . . . .	327
17.9	Take-Home-Message . . . . .	328
	Literatur . . . . .	328
<b>18</b>	<b>Nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren . . . . .</b>	<b>331</b>
	Lucia Bulubas, Ulrike Kumpf, Malek Bajbouj und Frank Padberg	
18.1	Einleitung . . . . .	332
18.2	Hintergrund der NIBS und ihre Rolle bei der (therapieresistenten) Depression . . . . .	333
18.3	Studien und klinische Wirksamkeit . . . . .	339
18.4	Praktischer Guide zur therapeutischen Anwendung von NIBS in der Praxis . . . . .	342
18.5	Perspektiven und Fazit . . . . .	350
18.6	Take-Home-Message . . . . .	351
	Literatur . . . . .	351
<b>19</b>	<b>Invasive Hirnstimulationsverfahren . . . . .</b>	<b>359</b>
	Erhan Kavakbasi und Bernhard Baune	
19.1	Einleitung . . . . .	360
19.2	Vagusnervstimulation . . . . .	360
19.3	Tiefe Hirnstimulation . . . . .	364
19.4	Ablative Verfahren zur Depressionsbehandlung . . . . .	368
19.5	Take-Home-Message . . . . .	369
	Literatur . . . . .	370
<b>20</b>	<b>Komplementärmedizinische Verfahren bei therapieresistenten Depressionen . . . . .</b>	<b>373</b>
	Georg Juckel, Anne Berghöfer und Knut Hoffmann	
20.1	Einleitung . . . . .	374
20.2	Klassische Naturheilkunde . . . . .	376
20.3	Erweiterte Naturheilkundeverfahren . . . . .	384
20.4	Traditionelle Indische Medizin . . . . .	385
20.5	Chinesische Medizin . . . . .	389
20.6	Anthroposophische Medizin . . . . .	392
20.7	Homöopathie . . . . .	393
20.8	Schlussfolgerungen . . . . .	395
20.9	Take-Home-Message . . . . .	395
	Literatur . . . . .	396

## Teil IV Psychologisch-psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten

<b>21 Kognitive Verhaltenstherapie</b> .....	407
Martin Hautzinger	
21.1 Kognitiv-verhaltenstheoretisches Verständnis von Depressionen .....	408
21.2 Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Vorgehen .....	411
21.3 KVT bei bipolaren Störungen .....	420
21.4 Wirksamkeit und Indikation .....	424
21.5 Take-Home-Message .....	425
Literatur .....	426
<b>22 Psychodynamische Verfahren bei therapieresistenten Depressionen</b> .....	429
Timo Storck	
22.1 Begriffsklärungen .....	430
22.2 „Therapieresistenz“ als depressives Symptom .....	434
22.3 Folgerungen für die Praxis .....	437
22.4 Take-Home-Message .....	439
Literatur .....	439
<b>23 Systemische Therapie bei therapieresistenten Depressionen und bipolaren Störungen</b> .....	441
Markus W. Haun und Barbara Bräutigam	
23.1 Systemisches Therapieverständnis .....	441
23.2 Systemtherapeutisches Störungsverständnis: Depressionen und bipolare Störungen .....	442
23.3 Systemtherapeutisches Verständnis von therapieresistente Depressionen .....	444
23.4 Methodisches Vorgehen und Behandlungsstrategien .....	446
23.5 Wirksamkeit, Indikation und Kontraindikation .....	449
23.6 Zusammenfassung .....	449
23.7 Take-Home-Message .....	450
Literatur .....	450
<b>24 Störungsspezifische Psychotherapien: IPT und CBASP</b> .....	453
Anne Guhn und Eva-Lotta Brakemeier	
24.1 Einleitung .....	454
24.2 Die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) .....	454
24.3 Das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) .....	460
24.4 Wirksamkeit .....	470
24.5 Take-Home-Message .....	472
Literatur .....	472

<b>25</b>	<b>Weitere moderne Psychotherapiemethoden bei therapieresistenten Depressionen und bipolaren Störungen: ACT und DBT</b> .....	477
	Anja Meyer und Janine Wirkner	
25.1	Akzeptanz- und Commitmenttherapie (ACT) .....	479
25.2	Dialektisch-behaviorale Therapie (DBT).....	485
25.3	Take-Home-Message .....	493
	Literatur.....	494
<b>26</b>	<b>Biologisch unterstützte psychotherapeutische Interventionen bei therapieresistenten Depressionen</b> .....	497
	Jan Richter und Edgar Nazarenius	
26.1	Einleitung .....	498
26.2	Ein mechanistisches biopsychologisches Prozessmodell.....	499
26.3	Implikationen für die therapieresistente Depression .....	501
26.4	Pharmakologische Methoden .....	502
26.5	Nichtinvasive Hirnstimulationsmethoden .....	503
26.6	Abschließende Betrachtung .....	505
26.7	Take-Home-Message .....	505
	Literatur.....	505
<b>27</b>	<b>Psychotherapieansätze als Sekundär- und Tertiärtherapie bei therapieresistenten Depressionen und bipolaren Störungen</b> .....	511
	Eva-Lotta Brakemeier und Anne Guhn	
27.1	Einleitung .....	512
27.2	Rückfall- bzw. Rezidivprophylaxe .....	512
27.3	Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie.....	520
27.4	Well-Being-Therapie .....	522
27.5	Wirksamkeit der Ansätze .....	525
27.6	Einsatz von Monitoring und Feedbacksystemen in der Psychotherapie	526
27.7	Take-Home-Message .....	527
	Literatur.....	528
<b>Teil V Spezielle Populationen und soziale Dimensionen</b>		
<b>28</b>	<b>Therapieresistenz aus gerontopsychiatrischer Perspektive</b> .....	533
	Hans Gutzmann	
28.1	Depressionen im Alter .....	534
28.2	Pathogenetische Aspekte und Krankheitsmodelle .....	536
28.3	Somatische Komorbidität und Frailty als Risikofaktoren .....	537
28.4	Therapeutische Strategien bei therapierefraktären Spätdepressionen .....	539

---

28.5	Take-Home-Message	544
	Literatur	546
<b>29</b>	<b>Suizidrisiko und Suizidprävention</b>	<b>551</b>
	Ute Lewitzka und Werner Felber	
29.1	Einführung	551
29.2	Bedeutung	552
29.3	Risikofaktoren	553
29.4	Suizidrisiko bei psychischen Erkrankungen	554
29.5	Schützende Faktoren	556
29.6	Modellvorstellungen	557
29.7	Prävention suizidalen Verhaltens	557
29.8	Die Einschätzung des Suizidrisikos in Klinik und Praxis	560
29.9	Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten	562
29.10	Psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten	564
29.11	Take-Home-Message	564
	Literatur	564
<b>30</b>	<b>Schwangerschaft und Postpartalzeit</b>	<b>571</b>
	Anna Linda Leutritz und Sarah Kittel-Schneider	
30.1	Uni- und bipolare Depressionen in der Schwangerschaft und Postpartalzeit	572
30.2	Diskussion und Empfehlungen	582
30.3	Take-Home-Message	583
	Literatur	583
<b>31</b>	<b>Aufsuchende, integrative und peergestützte Behandlungsansätze bei Therapieresistenz</b>	<b>591</b>
	Julian Schwarz und Stefan Weinmann	
31.1	Hintergrund – psychosoziale Faktoren, lebensweltlicher Bezug und Therapieresistenz	592
31.2	Aufsuchende psychiatrische Behandlung	594
31.3	Sektorenübergreifende Versorgungsmodelle	597
31.4	Andere Module sektorübergreifender Behandlung	603
31.5	Peer Support und Selbsthilfe	605
31.6	Take-Home-Message	607
	Literatur	608
<b>32</b>	<b>Die sozialen Aspekte der Depression: Integrierte Versorgung therapieresistenter PatientInnen außerhalb des SGB V</b>	<b>613</b>
	Peter Brieger und Susanne Menzel	
32.1	Soziale Ursachen der Depression	613
32.2	Personenzentrierte Hilfen	615

---

32.3	Widerspiegelung im deutschen Sozialrecht .....	619
32.4	Abschließende Bemerkung .....	622
32.5	Take-Home-Message .....	623
	Literatur .....	623
	<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	<b>627</b>

---

**Teil I**

**Definition und Ursachen**



# Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankung: Definition, Häufigkeit, Charakteristika, Prädiktoren und Risikofaktoren

1

Thomas Frodl und Hans-Jürgen Möller

- ▶ Therapieresistenz im Rahmen der medikamentösen Behandlung von unipolaren Depressionen ist häufig. Etwa 20–30 % der behandelten PatientInnen spricht nicht oder nicht ausreichend an. Etwa 10–20 % der PatientInnen leiden an chronischer depressiver Symptomatik. Die Vorhersagemöglichkeiten der Therapieresistenz sind begrenzt. Anamnestische und psychopathologische Charakteristika haben dabei bisher größere Bedeutung als biologische Parameter, die eher von theoretischer Bedeutung sind.

Ein großes Problem der Depressionsbehandlung liegt darin, dass nicht alle behandelten PatientInnen eine ausreichende Besserung im Laufe der medikamentösen und/oder psychotherapeutischen Behandlung erfahren. Das gilt besonders, wenn man auf Remission und nicht nur auf Response abzielt (Möller 1990; Hirschfeld et al. 2002). Aufgrund der Behandlungsresistenz und der in dem Fall langen Dauer der therapieresistenten Depression ist die Erkrankung mit einer sehr hohen Belastung für PatientInnen und Gesellschaft verbunden, zuzüglich geringerer gesundheitsbezogener Lebensqualität, höherer Komorbidität und reduzierter Funktionalität (Amos et al. 2018; Mrazek et al. 2014).

---

T. Frodl (✉)

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

E-Mail: [tfrodl@ukaachen.de](mailto:tfrodl@ukaachen.de)

H.-J. Möller

LMU Klinikum München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland

E-Mail: [hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de](mailto:hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de)

© Der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2022

M. Bauer et al. (Hrsg.), *Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen*, [https://doi.org/10.1007/978-3-662-65734-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-65734-8_1)

3

## 1.1 Definition der Therapieresistenz

Eine behandlungsresistente oder therapieresistente Depression tritt in einer Untergruppe (siehe nächstes Kapitel) von PatientInnen mit Depression auf und wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als eine schwere depressive Episode (MDE) definiert, die auf eine Behandlung mit zwei oder mehr verschiedenen Antidepressiva nicht anspricht, die in angemessener Dosis und Dauer und mit angemessener Therapietreue verabreicht werden (European Medicines Agency 2013). Dieser programmatische Ansatz, der bereits seit vielen Jahrzehnten so angewendet wird, geht davon aus, dass Personen, die unzureichend auf zwei Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (z. B. ein SSRI und ein SNRI) ansprechen, schwieriger zu behandeln sind, als diejenigen, die mit Präparaten mit demselben gleichen Wirkmechanismus (z. B. zwei SSRI) behandelt werden. Außerdem wird davon ausgegangen, dass ein Wechsel der Behandlung innerhalb einer Klasse weniger wirksam ist als der Wechsel zu einer anderen pharmakologischen Klasse. Dies hat sich jedoch nicht bewahrheitet, wie in diesem Buch dargelegt wird. In der jüngeren Literatur wird der inklusivere Begriff schwierig zu behandelnde Depression (DTD) vorgeschlagen (Rush et al. 2019). DTD berücksichtigt damit auch die PatientInnen, die primärpsychotherapeutisch behandelt wurden und nicht auf die Therapie bzw. Therapien angesprochen haben.

Mit der bevorstehenden Zulassung neuer Antidepressiva wird immer wieder, wohl auch im Sinne eines Prämarketings, auf die unzureichende Wirksamkeit der vorhandenen Antidepressiva und besonders auf das Problem der Therapieresistenz/-refraktärität hingewiesen. Das ist einerseits richtig, andererseits führt es aber wieder zur Hinterfragung der Depressionsbehandlung mit Antidepressiva (Möller 2019). Nachfolgend wird ein Überblick zu Häufigkeit von Therapieresistenz sowie zu Charakteristika, Prädiktoren und Risikofaktoren gegeben.

---

## 1.2 Häufigkeit von Therapieresistenz auf Antidepressiva

Ein Problem der meisten Angaben zur Häufigkeit von Therapieresistenz auf Antidepressiva besteht darin, dass die diesbezüglichen Definitionen uneinheitlich sind bzw. nicht *expressis verbis* genannt werden. Dadurch sind die Studienergebnisse schwer zu beurteilen und kaum vergleichbar. In der Literatur wird auf der Basis von Übersichtsarbeiten angegeben, dass etwa 20–30 % der depressiven PatientInnen Non- oder Poor-Responder auf Antidepressiva sind (Dinan 1993; Burrows et al. 1994; Wager und Klein 1988). Etwa ein Drittel der PatientInnen von Phase-III-Prüfungen respondieren unter den Rahmenbedingungen klinischer Prüfungen (d. h. u. a. Anwendung nur eines Antidepressivums) nicht ausreichend. Unter Benützung der in Tab. 1.1 dargelegten Kriterien führten Fava und Davidson (1996) eine Metaanalyse von 36 klinischen Studien durch, um die Häufigkeit von teilweiser Response und Nonresponse (Tab. 1.2) zu bestimmen

**Tab. 1.1** Definitionen von Response und Remission unter Anwendung der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale MADRS bzw. der Hamilton Depression Scale HAMD (Hirschfeld et al. 2002)

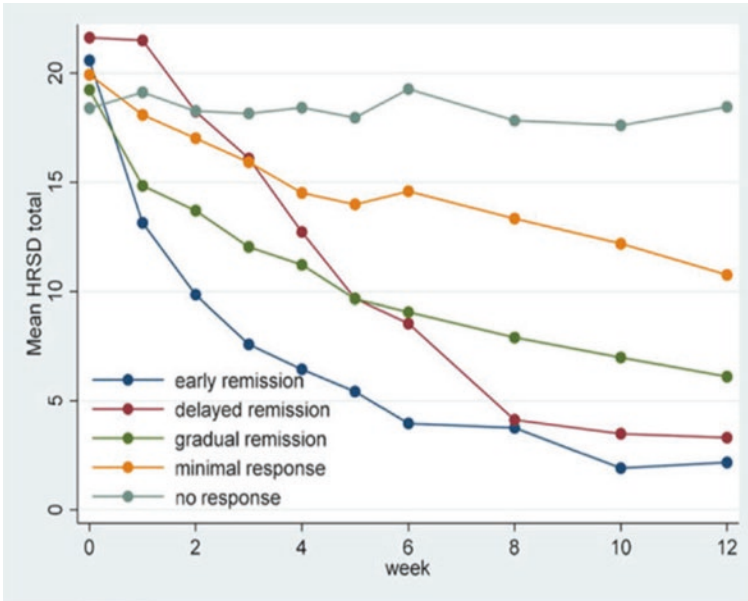
Response	$\geq 50$ % Besserung
Teilweise Response	25–49 % Besserung
Nonresponse	$< 25$ % Besserung
Remission	$\leq 8$ –12 MADRS Gesamtscore
	$\leq 7$ –12 HAM-D Gesamtscore

**Tab. 1.2** Metaanalyse der Häufigkeit von Teil- und Nonresponse auf eine Therapie mit Antidepressiva nach Fava und Davidson (1996)

	Teilweise Response und Nonresponse	Nonresponse
Doppelblinde Studien:		
Completer-Analyse	34 %	19 %
Intention-to-treat-Analyse	46 %	38 %
Offene Studien	29 %	–
Alle Studien	36 %	–

(Fava und Davidson 1996). In allen Studien, sowohl den offenen als auch den doppelblinden, betrug die durchschnittliche kombinierte Rate der teilweisen Response und Nonresponse 36 %. In einer aktuellen Metaanalyse, die 522 Studien mit einbezug, konnte differenziert die Effektivität der Antidepressiva nach Response dargestellt werden. Die Rate der nicht ausreichenden Response betrug hier 43 % über alle angewendeten Substanzen gemittelt. In Rahmen der Metaanalyse wurde auch berechnet, dass die Effektivität in älteren und kleineren Studien höher gewesen war als in jüngeren und größeren Studien, sodass der höhere Anteil von teilweiser Response und Nonresponse in kürzlich publizierten Studien auf andere Studienpopulationen zurückzuführen sein könnte (Cipriani et al. 2018).

Erschwert wird die Erforschung dadurch, dass sich unterschiedliche Responderaten bei den PatientInnen zeigen, die von verschiedenen Faktoren, z. B. genetischen oder psychosozialen Faktoren abhängen. In einer Studie von Kelley et al. konnte gezeigt werden, dass es 5 verschiedene Responseprofile gibt, 2 für fehlende Response und 3 für Remission. Bei der Remission konnte zwischen früher Remission (nach 3 Wochen), später Remission (nach 12 Wochen) und gradueller Remission (nach 6 Wochen) unterschieden werden. Bei der Response wurde wie oben aus anderen Studien berichtet zwischen Nonresponse und minimaler Response unterschieden. Generell war das Ansprechen auf kognitive Verhaltenstherapie später zu verzeichnen, erreichte aber nach 12 Wochen Therapie vergleichbare Endpunkte (Kelley et al. 2018; Abb. 1.1).



**Abb. 1.1** Klassen der Behandlungsverläufe auf der Grundlage der Veränderung des HRSD-17-Gesamtwerts unter Berücksichtigung des Ausgangsschweregrads (Rohdatenmittelwerte).

Selbst unter den, im Vergleich zu kontrollierten Therapiestudien, weniger restriktiven Bedingungen der psychiatrischen Routineversorgung (Möglichkeit zu längerer Behandlung, höherer Dosierung, parenteraler Applikation, Präparatwechsel, Zusatzstrategien) kommt es bei einem erheblichen Prozentsatz der Fälle zu Therapieresistenz (Moller et al. 1987): In einer großen Stichprobe stationär behandelter PatientInnen mit endogener Depression im Sinne der ICD 9 fanden sich nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von zwei Monaten bei 12 % der PatientInnen leicht pathologische Depressionsscores (gemessen mit der Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale und bezogen auf Normwerte der Durchschnittsbevölkerung) und bei 12 % der PatientInnen deutlich pathologische Depressionswerte. Bei der Interpretation solcher Daten muss man allerdings berücksichtigen, dass die stationär behandelten psychiatrischen PatientInnen mit Depressionen zunehmend hinsichtlich Therapierefraktärität vorselektiert sind, da häufig ein ungenügender Behandlungserfolg im ambulanten Bereich der Einweisungsgrund ist. Allerdings handelt es sich bei einem Teil dieser PatientInnen nicht um PatientInnen mit echter Therapieresistenz, sondern um solche mit Pseudotherapieresistenz, insbesondere bedingt durch zu niedrige Dosierung oder durch Non-Adhärenz im ambulanten Behandlungsfeld (Moller et al. 1987).

Der Anteil der PatientInnen mit therapieresistenter Depression ist typischerweise höher in klinischen Studien (etwa 35 %) als in Studien, die auf administrativen Daten

(Datenbanken zum Verschreibungsverhalten oder Registern; etwa 4–20 %) basieren (Reutfors et al. 2018; Nemeroff 2007; Bartova et al. 2019; Gaynes et al. 2008). In einer neuen retrospektiven Beobachtungsstudie wurde bei 8,3 % der PatientInnen mit unipolarer Depression eine therapieresistente Depression nachgewiesen (Dome et al. 2021). In der prospektiven Beobachtungsstudie über zwei Jahre von Keller et al. (1984) waren dagegen 20 % der PatientInnen mit Major Depressive Illness auch nach zwei Jahren nicht geheilt (Keller et al. 1984). Etwa 35 % der PatientInnen in den Studien „STAR-D“ und „European Group for the Study of Resistant Depression“ erreichten kein Ansprechen nach zwei aufeinanderfolgenden Antridepressivabehandlungen (Gaynes et al. 2008). Im Rahmen der stationären Behandlung mit einem multimodalen Therapiekonzept gelingt es aber auch bei einem Großteil dieser PatientInnen, die überwiegend als therapieresistent eingestuft werden müssen, zu einem günstigen Therapieergebnis zu kommen, wie die große naturalistische Studie des deutschen Kompetenznetzwerks Depression/Suizidalität an 1014 PatientInnen gezeigt hat. Der Rückgang der Depressionsskalen war bereits in Woche 2 erkennbar und blieb signifikant. Insgesamt 68,9 % wurden als Responder eingestuft, während 51,9 % eine Remission erreichten (HAMD-17-Gesamtscore  $\leq 7$ ; Seemuller et al. 2010).

In der Übersichtsarbeit von Burrows et al. (1994) wurden folgende Zahlen angegeben: Bis zu 30 % der depressiven PatientInnen reagierten nicht auf das erste Antidepressivum. Diesen Nonrespondern konnte häufig (10–15 %) noch durch ein Antidepressivum einer anderen chemischen Klasse oder eine EKT-Behandlung geholfen werden. Nach eigenen Untersuchungen und Angaben in der Literatur liegen die Wirksamkeitsquoten der EKT-Behandlung bei Antidepressiva-Nonrespondern, die auf verschiedene medikamentöse Therapiesequenzen keinen ausreichenden Therapieerfolg zeigen, bei etwa 50 % (Dietzfelbinger et al. 1990). In einer großen retrospektiven Untersuchung an 455 PatientInnen zeigte sich die Wirksamkeit der EKT stärker bei PatientInnen, die Trizyklika, SSRI oder Mirtazapin erhalten hatten (Baghai et al. 2006).

---

### 1.3 Verläufe depressiver Störungen und Bedeutung der Residualsymptomatik

In einer Langzeitstudie mit 782 PatientInnen zum Verlauf der unipolaren Depression über 3 Jahre zeigte sich, dass 12 % der PatientInnen nie eine Remission erzielten und 52 % hatten einen fluktuierenden Verlauf und wechselten dabei zwischen dem Status der Remission und Nichtremission (Seemuller et al. 2016). Damit bestätigte diese Studie die Ergebnisse einer älteren Studie, deren Ergebnisse zeigten, dass der Verlauf der unipolaren Depression sehr dynamisch und wechselhaft ist, und dass die verschiedenen Schweregrade sich intraindividuell über den Langzeitverlauf abwechseln, was für ein symptomatisches Kontinuum der verschiedenen Kategorien spricht (Judd et al. 1998b). Diese zuletzt genannte Studie weist darauf hin, dass ein erhebliches Ausmaß an Symptompersistenz (auch bei PatientInnen, die gängige Kriterien der Remission

erfüllen) und chronischer Depression besteht und dass PatientInnen, die nicht nach der Indexepisode remittiert sind oder noch Restsymptomatik aufweisen, in besonderem Maße rezidiv gefährdet sind. Gleichzeitig zeigt die Studie auch, dass Remission der Depression selbst nach mehrjähriger chronischer Depression (im Sinne der vollen Kriterien der Major Depressive Disorder) bzw. persistierender depressiver Symptomatik noch zu erwarten ist. Die publizierten Daten beziehen sich auf einen Zeitraum von längstens 12 Jahren (Judd et al. 1998a, b 2000; Keller et al. 1998).

In der Studie von (Judd et al. 1998b) wurde die depressive Symptomatik der 431 PatientInnen mit „Major Depressive Disorder“, die an fünf akademischen Zentren behandelt wurden, mit jeweils retrospektiven Ratings über die letzten sechs Monate untersucht. Auf dieser Basis wurde dann unterteilt in die Gruppe der PatientInnen, die zu bestimmten Zeitpunkten depressive Symptomatik gemäß den Kriterien für „Major Depressive Episode“ hatten, in die Gruppe der PatientInnen mit depressiver Symptomatik, die den Kriterien für eine Minore Depression bzw. Dysthymia entsprach, in die Gruppe der PatientInnen mit depressiver Symptomatik, die unterhalb diesem Schwellenwert lag, und in PatientInnen ohne depressive Symptomatik. Die PatientInnen zeigten depressive Symptomatik gemäß einer der o.g. Kategorien in 59 % der Verläufe von durchschnittlich 12 Jahren. Die symptomatischen Schweregradkategorien wechselten häufig (im Durchschnitt 1,8-mal pro Jahr) und etwa 90 % der PatientInnen befanden sich für die Dauer von Wochen auf drei oder vier verschiedenen Schweregradsbereichen. Der Schweregrad Minore Depression bzw. Dysthymia (27 %) und subsyndromale Depressivität (17 %) waren häufiger als der Schweregrad der Major Depressive Disorder (15 %). PatientInnen mit „Double Depression“ und rezidivierender Depression („recurrent depression“) hatten mehr chronische Symptome als PatientInnen, die erstmals an einer Major Depressive Episode erkrankt waren, und zwar 72 % bzw. 65 % der PatientInnen mit Double Depression bzw. rezidivierender Depression und 46 % der PatientInnen mit einer ersten depressiven Episode (Judd et al. 1998b; Tab. 1.3).

Judd et al. (2000) berichteten aus dieser Studie, dass PatientInnen mit residualer Symptomatik im weiteren Verlauf der Erkrankung häufiger Rezidive und insgesamt einen ungünstigeren Verlauf in der nachfolgenden 12-Jahres-Katamnese hatten (Tab. 1.4; Judd et al. 2000).

Darüber hinaus wurde auch für die Gesamtgruppe der PatientInnen, ohne Fokussierung auf die PatientInnen mit Erstmanifestation der Depression, die Bedeutung der Residualsymptomatik für den weiteren Verlauf der Erkrankung untersucht. Dabei zeigte sich u. a., dass PatientInnen mit residualer depressiver Symptomatik im Vergleich zu den PatientInnen, die eine völlige Genesung und Symptombfreiheit erreicht hatten, durchschnittlich dreimal so schnell ein Rezidiv einer vollen „Major Depressive Disorder“ entwickelten (im Median 23 Wochen versus 68 Wochen), und bezogen auf jegliche depressive Episode mit unterschiedlichem Schweregrad im oben definierten Sinne, sogar fünfmal schneller (Median 33 Wochen versus 184 Wochen). Residuale Symptomatik am Ende der Indexepisode hatte eine größere prädiktorische Bedeutung

**Tab. 1.3** Prozentsatz der Follow-up-Wochen verteilt auf die 4 Schweregradlevel für depressive Symptomatik bei PatientInnen mit unipolarer MDD während eines Follow-up ( $\leq 12$  Jahre)<sup>d</sup> (Judd et al. 1998a, b)

Schweregrad der depressiven Symptomatik	Gesamt (N = 431) (195.829 Gesamt-follow-up-Wochen)	Vorgeschichte der Mood Disorder in der Indexepisode			Gesamtsignifikanz und Kontrollgruppe <sup>a</sup>		
		A. Index Episode (n = 122) (53.839 Gesamt-follow-up-Wochen)	B. $\geq 1$ Vorherige MDD Episode (n = 205) (91.061 Gesamt-follow-up-Wochen)	C. Doppelte Depression (MDD + Dysthymia) (n = 104) (50.929 Gesamt-follow-up-Wochen)	F	Df	P
Keine depressive Symptomatik/Rückkehr zum normalen Selbst, % der Follow-up-Wochen							
Mittelwert (SD)	41,5 (35,9)	53,8 (36,8)	38,6 (36,1)	32,7 (30,6)	9,28	2,428	<,001 <sup>b</sup>
Median	39	62	33	30			
Subsyndromale depressive Symptomatik, % der Follow-up-Wochen							
Mittelwert (SD)	16,5 (20,2)	13,5 (17,5)	18,0 (22,5)	16,8 (17,9)	1,48	2,428	,23
Median	8	6	9	10			
Depressive Symptomatik auf MinD-Level, % der Follow-up-Wochen							
Mittelwert (SD)	26,7 (24,6)	20,9 (24,2)	26,2 (24,4)	34,6 (23,5)	8,17	2,428	<,001 <sup>c</sup>
Median	20	11	19	29			

(Fortsetzung)

Tab. 1.3 (Fortsetzung)

Schweregrad der depressiven Symptomatik	Gesamt (N = 431) (195.829 Gesamt-follow-up-Wochen)	Vorgeschichte der Mood Disorder in der Indexepisode			Gesamtsignifikanz und Kontrollgruppe <sup>a</sup>	
		A. Index Episode (n = 122) (53.839 Gesamt-follow-up-Wochen)	B. $\geq 1$ Vorherige MDD Episode (n = 205) (91.061 Gesamt-follow-up-Wochen)	C. Doppelte Depression (MDD + Dysthymia) (n = 104) (50.929 Gesamt-follow-up-Wochen)	F	Df
Depressive Symptomatik auf MDD Level, % der Follow-up-Wochen						
Mittelwert (SD)	15,3 (21,2)	11,7 (17,8)	17,2 (23,3)	15,8 (20,3)	1,21	2,428
Median	7	5	8	8		,30

<sup>a</sup>Nach einer Sinuskurven-Transformation des Prozentsatzes der Wochen bei jedem Schweregradlevel der depressiven Symptomatik, Gesamtsignifikanz wurde bestimmt über eine 2-way Analyse der Varianz, um die Zeit bei jedem Symptomlevel zu bestimmen als eine Funktion der Vorgeschichte der Mood Disorder in der Index Episode oder der Interaktion dieser beiden Variablen. Wenn der Gesamtwert F signifikant war, bei  $P \leq ,05$  ( $df = 2,428$ ), wurden mittels Tukey-Kramer post hoc Vergleiche für jedes dieser Gruppenpaare berechnet. Die 2-way Analyse der Varianz zeigte keine signifikante Gruppen/Studienzentrum Interaktion

<sup>b</sup>A > B, A > C

<sup>c</sup>C > A, C > B

<sup>d</sup>MDD = Major Depressive Disorder; MinD = minore oder intermittierende depressive disorder oder Dysthymia

**Tab. 1.4** Langzeitverlauf der PatientInnen mit und ohne Restsymptomatik nach Remission der Major-Depression-Indexepisode<sup>a</sup> (Judd et al. 2000)

Charakteristika	PatientInnen mit unterschwelliger depressiver Restsymptomatik (N = 26)		Asymptomatische PatientInnen (N = 70)				Analyse	
	Median		Median				df	p
Wochen bis zum Rezidiv der depressiven Episode <sup>c</sup> :								
Major depressive Episode	103,0		384,0			16,52	1	<0,0001
Jede depressive Episode <sup>d</sup>	23,0		288,0			62,17	1	<0,0001
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>p</b>	
Anzahl der Follow-up(-Jahre)	9,0	4,3	8,0	5,1	0,10	94		n.s.
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Wilcoxon Ranks Summen Test (z)</b>	<b>p</b>		
Anz. d. folgenden depressiven Episoden								
Major Depression	1,3	1,4	1,0	1,6	1,18			n.s.
Keine								
1 od. 2		10		33	47,1			
		11		29	41,4			
3 oder mehr		5		8	11,4			

(Fortsetzung)

Tab. 1.4 (Fortsetzung)

Charakteristika	PatientInnen mit unterschwelliger depressiver Restsymptomatik (N = 26)			Asymptomatische PatientInnen (N = 70)				Analyse	p
	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	N	%		
Minore Depression od. Dysthymia	1,2	1,2		0,5	0,9			2,81	0,005
Keine			11	42,3		48	68,6		
1 oder 2			9	34,6		20	28,6		
3 oder mehr			6	23,1		2	2,9		
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Wilcoxon Ranks Summen Test (z)</b>
Jede Depression	2,5	1,9			1,5	1,8		2,72	0,006
Keine			2	7,7			24	34,3	
1 oder 2			12	46,2			31	44,3	
3 oder mehr			12	46,2			15	21,4	
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>			<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>		<b>t<sup>e</sup></b>	<b>df</b>
Prozentsatz der Follow-up Wochen bei 4 Schweregraden									
Asymptomatisch	31,8	35,3			78,7	24,1		7,00	<0,001
Unterschwellige Symptomatik	38,0	28,1			7,9	11,1		4,43	0,0001
Minore Depression oder Dysthymia	18,8	19,1			8,7	16,2		2,28	0,03

(Fortsetzung)

**Tab. 1.4** (Fortsetzung)

Charakteristika	PatientInnen mit unterschwelliger depressiver Restsymptomatik (N = 26)			Asymptomatische PatientInnen (N = 70)			Analyse
	11,3	18,3		4,8	7,9		
Major depression				4,8	7,9		1,77
							28,2 <sup>g</sup>
							n.s.

<sup>a</sup>Diagnose von MDD basierte auf den Research Diagnostic Criteria

<sup>b</sup>Test der Gesamtdifferenz der Survival Distributions

<sup>c</sup>Werte aus der Survival Analysis

<sup>d</sup>Major Depression, Minore Depression oder Dysthymia

<sup>e</sup>Der t-Test basierte auf der Sinuskurven-Transformation der originalen Prozentsatzvariablen

<sup>f</sup>Die Gruppenvarianzen waren gleich

<sup>g</sup>Nach der Anpassung für ungleiche Gruppenvarianzen