

**Einfluss von Antidepressiva auf den Therapieerfolg einer stationären  
psychosomatischen Komplextherapie bei Patienten und Patientinnen  
mit depressiver Episode und rezidivierenden Depressionen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**vorgelegt von**  
**Czaja, Jana**  
**(geb. Krassilshikov)**  
**aus Nizneartovsk, Russland**

**Gießen (2025)**

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**  
**Medizinisches Zentrum für Psychoneuroimmunologie der Klinik für**  
**Psychosomatik und Psychotherapie**

**Gutachterin: Prof. Dr. Eva Peters**

**Gutachter: Prof. Dr. Christoph Mulert**

**Tag der Disputation: 04.12.2025**

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
1. Einleitung und Grundlagen der affektiven Störung.....	6
1.1    Klassifikation depressiver Erkrankungen.....	8
1.2    Epidemiologie der unipolaren Depression – ein häufiges Krankheitsbild in der psychosomatischen Medizin.....	12
1.3    Ätiopathologische Konzepte für die Vielfalt der depressiven Erkrankungen.....	13
1.3.1    Psychosoziale Einflussfaktoren und Erklärungsmodelle.....	14
1.3.2    Biologische Einflussfaktoren.....	16
1.4    Verlauf einer depressiven Erkrankung und potentielle Komorbiditäten.....	18
1.5    Therapie depressiver Erkrankungen.....	19
1.5.1    Pharmakotherapie versus Psychotherapie .....	20
1.5.2    Psychosomatische Versorgung .....	21
1.5.3    Geschichtlicher Hintergrund psychosomatischer Behandlung.....	22
1.5.4    Psychodynamische Behandlung .....	23
1.5.5    Verhaltenstherapeutische Behandlung .....	24
1.5.6    Pharmakotherapie .....	24
1.6    Fragestellung und Zielsetzung .....	27
2. Material und Methode .....	30
2.1    Studiendesign .....	30
2.2    Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
2.3    Stationäre Aufnahme, Ablauf und Therapieform.....	31
2.4    Fragebogenkatalog und Messinstrumente .....	33
2.4.1    PHQ-9.....	34
2.4.2    HADS-D .....	35
2.4.3    SF-12 .....	36
2.4.4    SCL90.....	37
2.5    Statistische Methode .....	38
2.5.1    Patientinnenauswahl .....	38
2.5.2    Matching Verfahren.....	40

3	Ergebnisse.....	43
3.1	Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation und Effekt des Matching Verfahrens.....	43
3.2	Antidepressive Medikation .....	50
	AD Einnahme zwischen T1 und T2.....	51
3.3	Gruppenunterschiede zwischen Patientinnen, die bei Aufnahme eine Antidepressiva Einnahme angaben und solchen ohne in der gematchten Studienpopulation .....	52
3.3.1	Überprüfung der Voraussetzung für den t-Test.....	52
3.3.2	Fragebögen PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich .....	55
3.3.3	Vergleich der Veränderungen der SF-12- und SCL90 DEP-Fragebögen .....	59
3.4	Korrelationen und Gruppenunterschiede in den Cortisol- und Leukozyten- Level .....	63
3.5	Berechnung des möglichen Einflusses von Antidepressiva auf den Behandlungserfolg der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie	68
4.6	Effektstärke im Prä-Post-Vergleich .....	72
4	Diskussion .....	74
4.1	Soziodemographische Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Angabe einer Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme.....	74
4.2	Soziodemographische Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Angabe einer Antidepressiva-Einnahme nach dem Matching.....	75
4.3	Einordnung der antidepressiven Medikation der AD-G bei Aufnahme.....	80
4.4	Veränderung der antidepressiven Medikation im Verlauf der stationären Behandlung.....	82
4.5	Verlaufsbeurteilung der Krankheitsschwere depressiver Patientinnen unter einer multimodalen psychosomatischen Komplextherapie .....	83
4.5.1	Schweregrad der Erkrankung bei stationärer Aufnahme.....	83
4.5.2	Änderung der Symptomatik im Verlauf der stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie .....	84

4.5.3	Unterschiede in der Symptomatik nach Therapie zwischen Patientinnen mit und ohne Angabe von Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme in die stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie.....	85
4.6	Einfluss der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie auf Cortisol und Leukozyten .....	86
4.7	Limitation und Ausblick auf zukünftige Forschungsfragen auf zukünftige Forschungsfragen.....	88
5	Zusammenfassung und abschließende Bemerkungen .....	92
	Abkürzungsverzeichnis .....	95
	Abbildungsverzeichnis .....	97
	Tabellenverzeichnis.....	98
	Literaturangaben.....	99
	Anhang .....	122
	Ehrenwörtliche Erklärung .....	VI
	Danksagung.....	VII

## **1. Einleitung und Grundlagen der affektiven Störung**

Depressive Erkrankungen machen einen großen Anteil der psychischen Krankheiten bei Erwachsenen aus und gehören zu den häufigsten Volkskrankheiten (Jacobi et al., 2014; Zilcha-Mano et al., 2014). Weltweit leiden 280 Millionen Menschen unter einer Depression, was einem Anteil von 5% der Erwachsenen entspricht (World Health Organization, 2021). Die geschätzte Gesamtzahl von Menschen mit einer Depression ist zwischen den Jahren 2005 und 2015 um 18,5% gestiegen (World Health Organization, 2017). Depressive Erkrankungen kennzeichnen sich durch Ihre schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität und beeinflussen das individuelle Krankheitsrisiko. So wirken sie sich ungünstig auf den Krankheitsverlauf und die Krankheitsprognose für Komorbiditäten aus und erhöhen das Mortalitätsrisiko (Ladwig et al., 2017; Maske et al., 2010). Zusätzlich zu den negativen gesundheitlichen und das Wohlbefinden betreffenden Folgen, erleben Erkrankte häufig Stigmatisierung. Das macht sich unter anderem in der Tatsache bemerkbar, dass eine Vielzahl an Erkrankten, keine Behandlung in Anspruch nehmen (Schomerus et al., 2022; WHO, 2012).

Es existieren verschiedene Therapieformen zur Behandlung von depressiven Erkrankungen. So sind für die unipolare Depression vor allem die Pharmakotherapie und verschiedene Psychotherapien für die Behandlung relevant (DGPPN et al., 2015). Gemäß der S3-AWMF-Versorgungsleitlinie für unipolare Depression werden bei leichtgradiger Depression niedrig intensive Interventionen empfohlen, bei mittelgradiger Depression Pharmako- oder Psychotherapie und bei schwergradiger Depression eine Kombinationstherapie aus Pharmako- und Psychotherapie (DGPPN et al., 2022). Trotz eindeutiger Gliederung der Therapieempfehlung nach dem Schweregrad der Depression, entspricht die Behandlung oft nicht der Realität. So werden häufig in der klinischen Erfahrung zunächst die Patienten und Patientinnen<sup>1</sup> (der Einfachheit halber wird im restlichen Text nur die weibliche Form verwendet) mittels Pharmakotherapie behandelt, in der Erwartung, so die Betroffenen zugänglicher für eine Psychotherapie zu machen (DGPPN et al., 2022). Bei anhaltender Symptomatik oder fehlendem Ansprechen auf die bisherige Therapie wird

---

<sup>1</sup> Im Folgenden werden die hier aufgeführten Patienten und Patientinnen aus Gründen der Lesbarkeit unter dem Begriff „Patientinnen“ zusammengefasst, der jedoch weiterhin alle Geschlechter inkludiert.

häufig schon früh eine kombinierte Behandlung aus Antidepressiva und Psychotherapie auch bei Betroffenen mit leichter und mittelgradiger Krankheitsschwere eingeleitet (DGPPN et al., 2022; Fonagy, 2015; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2022).

Gegenstand der aktuellen Forschung ist jedoch vorwiegend die Behandlung der schweren Depression in psychiatrischen Behandlungs-Settings (Craighead, 2014; Kendrick, 2022; Rosso et al., 2019). Der Fokus liegt dabei auf dem Vergleich zwischen einer Behandlung mit Antidepressiva und einer Kombinationstherapie aus Antidepressiva und Psychotherapie (Burnand et al., 2002; Murphy et al., 1984; Rosso et al., 2019). Studienteilnehmenden sind meist monomorbide, d.h. es liegen keine Komorbiditäten vor. In der Versorgungsrealität leiden jedoch zahlreiche Patientinnen mit leicht bis mittelschwerer depressiver Erkrankung sowohl an weiteren psychischen als auch an komorbiden somatischen Erkrankungen. In Deutschland erfolgt die stationäre Versorgung von leicht bis mittelgradig erkrankten Patientinnen, insbesondere bei Vorliegen von komorbiden somatischen Erkrankungen, häufig in psychosomatischen Behandlungseinheiten mit multimodalem Behandlungskonzept (Doering, Herpertz, Hofmann, et al., 2023; Doering, Herpertz, Pape, et al., 2023a; Gaebel, 2012; Steinert et al., 2019). Daraus ergibt sich eine mögliche Forschungslücke bei der Behandlung von leicht und mittelschweren Depressionen. Gleichzeitig liegt eine Lücke bei der Untersuchung von realen Versorgungsbedingungen der Behandlung von depressiven Erkrankungen im psychosomatischen Setting vor.

Daten zu dieser Forschungslücke beizutragen ist das Ziel dieser Dissertation. Anhand einer Population von Patientinnen mit Depression, die zu einer multimodalen psychosomatischen Komplexbehandlung in ein deutsches Universitätskrankenhaus zur Behandlung aufgenommen wurden, soll die Differenz von Erkrankungsmerkmalen zwischen Aufnahme und Entlassung untersucht werden. Dabei sollen Patientinnen, die bei Aufnahme bereits ein Antidepressivum einnahmen, mit Patientinnen verglichen werden, die bei Aufnahme keine antidepressive Medikation angaben. Anders als in gängigen randomisiert-kontrollierten Studien, die innerhalb des psychotherapeutischen Kontextes bezüglich ihrer externen Validität vermehrt in der Kritik stehen (Brewin & Bradley, 1989; Zelen, 1990), wurde bei der hier angestellten Untersuchung auf das Studiendesign einer naturalistischen klinischen Verlaufsstudie zurückgegriffen, um eine realitätsnahe Abbildung der

Population bei Therapiebeginn und im Verlauf der Behandlung in einer psychosomatischen Klinik zu ermöglichen. Einer möglichen Verzerrung durch heterogene Eigenschaften von Patientinnen die bei Aufnahme eine Antidepressiva-Einnahme angaben versus Patientinnen, die dies nicht angaben, wurde dabei entgegengewirkt, indem alle sukzessive aufgenommenen Untersuchungsteilnehmenden mit Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme einer Vergleichsgruppe ohne Medikation bei Aufnahme aus dem selben Aufnahmezeitraum gegenüber gestellt wurde. Die Vergleichsgruppen wurden dabei hinsichtlich Geschlechterverteilung, Diagnose, Schweregrad, Zusatzdiagnose, Alter, Body Mass Index (BMI), Vorhandensein einer Partnerschaft, Raucherstatus, Schul- und Berufsschulabschluss gematcht.

### **1.1 Klassifikation depressiver Erkrankungen**

Eine Vielzahl von Menschen leidet unter psychischen Störungen. Die 12-Monats-Prävalenz der deutschen Bevölkerung an einer psychischen Störung zu erkranken, liegt bei 27% (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2018; Kohring C, n.d.). Zu den psychischen Störungen werden die affektiven Störungen (ICD-10: F30-F39) gezählt. Affektive Störungen sind der Überbegriff für verschiedene Formen depressiver und manischer Erkrankungen. Depressive Erkrankungen sind zu einem großen Anteil unter den psychischen Krankheiten bei Erwachsenen vertreten und kennzeichnen sich insbesondere durch Ihre schwerwiegende Beeinträchtigung der Lebensqualität (Jacobi et al., 2014; Wong et al., 2024; Zilcha-Mano et al., 2014).

Depressive Erkrankungen sind durch vielseitige Symptomkomplexe gekennzeichnet. Um eine bessere Verständlichkeit zu erreichen, werden im Folgenden die Klassifikationssysteme und Definitionen dieser Erkrankung näher erläutert. International gibt es zwei anerkannte Klassifikationssysteme, anhand derer sich depressive Erkrankungen bezüglich des Verlaufes, Schweregrades und Persistenz standardisiert diagnostizieren lassen. Zum einen lassen sich depressive Erkrankungen nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM) der American Psychiatric Association (APA) einordnen und zum anderen nach dem Diagnoseschlüssel gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war der ICD in der 10. Auflage aktuell. Mittlerweile wurde der ICD-11 veröffentlicht, welcher zum Teil Änderungen hinsichtlich der

Kodierung und Diagnosekriterien einer depressiven Episode und rezidivierender depressiver Erkrankungen enthält (Stein et al., 2020). Da jedoch einerseits im klinischen Alltag meist weiterhin nach ICD-10 kodiert wird und die Patientinnenerfassung in dieser Studie anhand des ICD-10 erfolgt ist, wird an dieser Stelle nicht weiter auf den ICD-11 eingegangen. Vielmehr wird in dieser Dissertation das in Deutschland gängige Klassifikationssystem ICD-10 angewandt.

Nach ICD-10 werden depressive Erkrankungen in vier Kategorien eingeteilt: (1) unipolare depressive Episode (ICD-10: F32), (2) rezidivierende Episode (ICD-10: F33), (3) bipolare Depression (ICD-10: F31) und (4) anhaltende affektive Störung (ICD-10: F34). Im Rahmen dieser Arbeit werden bipolare Depression und anhaltende affektive Störungen nicht weiter betrachtet.

Nach ICD-10 gehören zu den drei Hauptmerkmalen der depressiven Episode Interessen-/Freudeverlust, verminderter Antrieb/ gesteigerte Ermüdbarkeit und eine depressive, gedrückte Stimmung. Davon müssen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen je nach Schweregrad zwei bis drei Merkmale für die Diagnose einer depressiven Episode vorliegen. Allerdings dürfen keine manischen oder hypomanischen Symptome vorliegen und es muss eine organische Ursache sowie die Einnahme psychotroper Substanzen ausgeschlossen werden. Zusätzlich werden Zusatzsymptome zur besseren Einteilung nach Schweregrad betrachtet. Die Haupt- und Zusatzsymptome sind in Tabelle 1 dargelegt.

***Tabelle 1: Klassifikation der depressiven Episode nach ICD-10\****

---

A Eine depressive Episode sollte mindestens zwei Wochen andauern.

B Ansonsten dürfen keine manischen oder hypomanischen Symptome vorliegen, die Kriterien für eine manische oder hypomanische Episode erfüllen.

C Die Symptome dürfen nicht auf organische psychische Störungen oder psychotrope Substanzen zurückgeführt werden (*häufigstes Ausschlusskriterium*).

D Drei Hauptsymptome

1. Depressive, gedrückte Stimmung
2. Interessen- oder Freudeverlust
3. Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit

## E Zusatzsymptome

1. Konzentrationsprobleme, Unschlüssigkeit und Unentschlossenheit
  2. Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls
  3. Schuldgefühle und Selbstvorwürfe
  4. Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung
  5. Selbstverletzung, suizidale Handlungen oder Gedanken an Suizid
  6. Schlafstörungen jeder Art
  7. Appetitverlust
- 

*\*modifiziert nach (DGPPN et al., 2022; Dilling et al., 1994; Schneider, 2012)*

Die Einteilung nach Schweregrad erfolgt dabei in eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode (DGPPN et al., 2022; Dilling et al., 1994; Schneider, 2012). Bei der schweren Episode wird zudem angegeben, ob psychotische Symptome vorhanden sind, indem zwischen F32.2 ohne psychotische Symptome und F32.3 mit psychotischen Symptomen, unterschieden wird. Dazu zählen vor allem depressiver, Schuld-, hypochondrischer, nihilistischer, Beziehungs- oder Verfolgungswahn und depressiver Stupor. Häufiger liegt ein Wahn oder Halluzinationen vor, die mit der depressiven Stimmung übereinstimmen und somit als *synthyme* psychotische Phänomene bezeichnet werden. Seltener ist die *parathyme* Form, die stimmungsinkongruent ist (DGPPN et al., 2015).

Die Kategorisierung der rezidivierenden depressiven Störung erfolgt weitgehend analog. Bei der rezidivierenden depressiven Störung wird allerdings eine weitere Unterteilung vorgenommen, welche eine gegenwärtig remittierte Episode beschreibt (F33.4). Zur Diagnosestellung der rezidivierenden depressiven Episode F33 nach ICD-10 sollte sich eine vorherige unipolare depressive Episode, welche mindestens zwei Wochen anhielt und länger als zwei Monate entfernt ist, manifestiert haben. Dabei dürfen ebenfalls nicht die Kriterien der hypomanischen oder manischen Episode erfüllt sein. Außerdem müssen ebenfalls eine organische Ursache oder der Gebrauch einer psychotropen Substanz ausgeschlossen werden. F33 wird analog und wie in Tabelle 2 beschrieben auch in drei Schweregrade kategorisiert (F33.0, F33.1, F33.2). Weitere somatische Syndrome oder psychotische Symptome können wieder zusätzlich kodiert werden (DGPPN et al., 2015; Dilling et al., 1994). Das Risiko eines Rezidivs liegt bei 40-60%, dabei steigt mit jeder weiteren depressiven Episode das Risiko um 16% (DGPPN et al., 2022).

Tabelle 2 stellt diese Unterscheidung der Unterformen dar.

**Tabelle 2: Klassifizierung F32 und F33 nach ICD-10**

<b>Unipolare depressive Episode (F32)</b>	<b>Rezidivierende depressive Störung (F33)</b>
F32.0 Leichte depressive Episode <i>Zwei von drei Hauptsymptomen und ein bis maximal vier Zusatzsymptome</i>	F33.0 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode <i>Analog</i>
F32.1 Mittelgradige depressive Episode <i>Zwei von drei Hauptsymptomen und drei bis sechs Zusatzsymptome</i>	F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode <i>Analog</i>
F32.2 Schwere depressive Episode <i>Drei Hauptsymptome und mindestens sieben Zusatzsymptome</i>	F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode <i>Analog</i>
F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen <i>Siehe Kapitel 1.2.2</i>	F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen <i>Analog</i>
	F33.4 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert

Des Weiteren fügt man im Diagnoseschlüssel ICD-10 das somatische Syndrom, bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden, hinzu. An der fünften Stelle des Klassifikationssystems wird entweder F32.01 oder F32.11 kodiert, wenn zusätzlich mindestens vier weitere Symptome der unten aufgeführten Liste vorhanden sind:

- Interessen- oder Freudeverlust an fast allen Aktivitäten
- Mangelnde emotionale Reaktion auf Ereignisse oder Geschehnisse
- Morgentief
- Früherwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit
- Deutlicher Appetitverlust
- Gewichtsverlust
- Libidoverlust

Für einen besseren Vergleich und Verständnis von internationaler Literatur erfolgt der Vergleich zwischen den zwei gängigen Klassifikationen. Bezüglich der Diagnostik bei

dem Krankheitsbild Depression lassen sich Differenzen zwischen den Klassifikationssystemen feststellen. Im Unterschied zum ICD-10 wird im DSM-V erst ab fünf Symptomen von einer Major Depression gesprochen. Nach der DSM-V Klassifikation müssen fünf Diagnosekriterien ebenfalls über mindestens zwei Wochen vorhanden sein. Darunter muss ein Symptom Interessen- und Freudeverlust oder depressive Stimmung sein. Andere Diagnosekriterien sind verminderter Appetit/ Gewichtsverlust oder gesteigerter Appetit/ Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf, Veränderung des Aktivitätsniveaus (psychomotorische Unruhe oder Hemmung), Energieverlust oder große Müdigkeit, Schuldgefühle oder Gefühl der Wertlosigkeit, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Denk- oder Entscheidungsfähigkeit, wiederkehrende Gedanken an den Tod oder Suizid. Es müssen ebenfalls andere psychiatrische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und Medikamenteneinwirkungen ausgeschlossen werden. Der Schweregrad wird ebenfalls in leicht, mittelgradig und schwer unterteilt (American Psychiatric Association, 2013; Hautzinger & Thies, 2009).

## **1.2 Epidemiologie der unipolaren Depression – ein häufiges Krankheitsbild in der psychosomatischen Medizin**

Depressive Erkrankungen, Angststörungen (ICD-10: F3/4 Diagnosen) und Störungen durch Alkohol- und Medikamentenkonsum sind die häufigsten psychischen Erkrankungen (DGPPN et al., 2022). Depressive Erkrankungen und Angststörungen werden in Deutschland sowohl in der Psychiatrie als auch in der psychosomatischen Medizin behandelt, wobei in der Psychosomatik leichte bis mittelschwere Depressionen mit begleitenden Erkrankungen und Belastungen häufiger vorkommen als schwere depressive Episoden. Dennoch gibt es in beiden Versorgungssystemen Patientinnen mit schweren und chronischen Verläufen der genannten Erkrankungen (Bichescu-Burian et al., 2017).

In der Psychosomatik ist die depressive Störung die häufigste führende Behandlungsdiagnose, da mittelschwere Depressionen oft mit somatischen Symptomen und Komorbiditäten sowohl psychischer als auch somatischer Erkrankungen einhergehen (DGPPN et al., 2015, 2022). Die jährlichen Kosten für die Behandlung von depressiven Erkrankungen und Angststörungen betragen in der EU insgesamt 170 Mrd. Euro, davon beispielsweise alleine in Deutschland im Jahr 2020 Kosten in Höhe von über 430 Millionen Euro für Patientinnen mit depressiven Erkrankungen (ICD-10 Diagnosen F32-34) (Statistisches Bundesamt, 2020; World Health Organization, 2012).

Die Lebenszeitprävalenz für die Depression beträgt national wie international 16-20% (DGPPN et al., 2022). Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten des Erwachsenenalters (DGPPN et al., 2022; Murray & Lopez, 1996). 2015 waren in Deutschland über 4 Millionen Menschen an depressiven Erkrankungen erkrankt, das entspricht einer Prävalenz von 5,2% der Bevölkerung (World Health Organization, 2017). Einer Studie zufolge lag in Deutschland die Prävalenz von depressiver Symptomatik, auch jenseits einer manifesten Depression, 2014/ 2015 bei 10,1% (Bretschneider et al., 2017).

Aus der aktuellen Studienlage wird außerdem deutlich, dass weltweit mehr Frauen 5,1% als Männer 3,6% an depressiven Störungen erkranken (World Health Organization, 2017). Frauen neigen beispielsweise häufiger zu Symptomen, wie Appetit- oder Schlaflosigkeit, wobei Männer vor allem Symptome wie Reizbarkeit oder Aggressivität zeigen (Kuehner, 2017). Die unterschiedlichen Symptome können insbesondere die Diagnose beeinflussen. Beim Vergleich von Patientinnenpopulationen ist daher die Geschlechterverteilung aufgrund der differenten Häufigkeit ein relevantes Kriterium bei dem Vergleich zwischen verschiedenen Patientinnengruppen.

Hinsichtlich des Durchschnittsalters bei der Erstmanifestation variieren die Angaben in der Literatur. Während früher der Häufigkeitsgipfel zwischen 35 und 45 Jahren lag, zeigen sich in jüngster Zeit vermehrt Erkrankungen bei jüngeren Menschen, sodass mittlerweile 50% der Betroffenen erstmalig vor dem 31. Lebensjahr erkranken. Es ist jedoch auch bekannt, dass depressive Erkrankungen bei älteren Menschen oft unerkannt bleiben und anders verlaufen können als bei jüngeren (DGPPN et al., 2015, 2022).

Es besteht ein positiver bidirektionaler Zusammenhang zwischen Adipositas und depressiven Erkrankungen. Depressive Erkrankungen sind Prädiktoren, um im Verlauf adipös zu werden. Darüberhinaus ist das Risiko ebenfalls erhöht im Verlauf eine depressive Erkrankung zu entwickeln bei einer bereits bestehenden Adipositas (Karageorgiou et al., 2023; Luppino et al., 2010).

### **1.3 Ätiopathologische Konzepte für die Vielfalt der depressiven Erkrankungen**

Es existiert eine Vielzahl von Modellen zur Entstehung von depressiven Erkrankungen, die die komplexe Symptomatik zu erklären versuchen (DGPPN et al., 2022; Möller et al.,

2017; Thompson S. M., 2022). Grob kann man zwischen biologischen und psychologischen Einflussfaktoren und Erklärungsmodellen unterscheiden (DGPPN et al., 2022). Zu den biologischen Einflussfaktoren gehören unter anderem Störungen des neurochemischen Ablaufs, Überaktivität der Stresshormonachse, Lebensstil oder genetische Faktoren. Zu den psychologischen Einflussfaktoren gehören unter anderem frühkindliche Erfahrungen, Persönlichkeitsmerkmale, emotionale Vulnerabilität und psychosoziale Belastungsfaktoren, wie familiäre, berufliche und Beziehungsprobleme (Huber & Klug, 2011a). Die psychopathologischen Krankheitsmodelle umfassen im wesentlichen behaviorale und psychoanalytische Modelle (DGPPN et al., 2022; Wittchen et al., 2010).

### ***1.3.1 Psychosoziale Einflussfaktoren und Erklärungsmodelle***

Psychosoziale Risikofaktoren für die Entwicklung depressiver Erkrankungen umfassen belastende Lebensereignisse, Exposition gegenüber Traumata, Vereinsamung und soziale Isolation sowie chronischen Stress (DGPPN et al., 2022; C. A. Köhler et al., 2018). So lassen sich zum Beispiel bei über zwei Drittel der an Depressionen Erkrankten kritische Lebensereignisse festmachen (Schneider, 2012).

Das historisch gesehen wohl einflussreichste Erklärungsmodell psychischer Funktionen ist die Psychoanalyse. Sie wurde von Sigmund Freud begründet. In Freuds Strukturmodell der Psyche werden verschiedene Instanzen beschrieben: Es, Ich und Über-Ich. Die psychosexuelle Entwicklung gliedert sich in Entwicklungsphasen. Die erste Phase ist die sogenannte orale Phase (Eichenberg & Senf, 2020a). Aus einer Störung während der oralen Phase, z.B. durch den Verlust einer relevanten Bezugsperson (Objektverlust), kann eine Ich-Störung entstehen (Freud, 1917; Schneider, 2012). Frühkindliche Mangel Erfahrungen führen dabei zu einer problematischen Selbstbewertung mit Neigung zur Entwertung, sowie zu einer verstärkten Sensibilität und Verzerrung gegenüber Trauer- und Frustrationserlebnissen und einem überdurchschnittlich starken Bedürfnis nach Zuwendung. Aus diesen Störungen des emotionalen Erlebens kann wiederum eine Depression resultieren (Freud, 1917; Schneider, 2012; Wolfersdorf, 2002). Persönlichkeitspsychologische Befunde, wie bestimmte Charaktereigenschaften, werden mit dafür verantwortlich gemacht, an einer affektiven Störung zu erkranken. Zu diesen Charaktereigenschaften gehören beispielsweise überdurchschnittliche Ordentlichkeit oder Pflichtbewusstsein (Wittchen et al., 2010). Die Entstehung einer Depression steht damit im psychoanalytisch ge-

prägten Denken im Zusammenhang mit einer frühkindlichen, interaktionellen und psychischen Fehlentwicklung. Hieraus können sich die folgenden Manifestationen entwickeln (Berger et al., 2019):

- Unbewusste Verlustphantasie
- Ausgeprägte Abhängigkeitsphantasien
- Unbewusste Größenphantasien
- Entstehung aggressiver Affekte
- Rigide Gewissensbildung
- Wendung der Aggression gegen das Selbst
- Erhöhte Verletzbarkeit des Selbstwertgefühls

Zu den verhaltenstherapeutischen Modellen gehört das kognitive Modell nach Seligman nach dem eine depressive Erkrankung auf erlernter Hilflosigkeit basiert. Durch das andauernde oder objektiv wahrgenommene Gefühl von unkontrollierbaren Reizen oder Geschehnissen beziehungsweise Misserfolgen entsteht in der Konsequenz der Hilflosigkeit eine Depression (Seligman & Maier, 1967). Ein anderes verhaltenstherapeutisches Erklärungsmodell ist die kognitive Triade nach Beck. So entsteht nach Beck durch frühere Erfahrungen dysfunktionale kognitive Verarbeitungsmuster und automatische Gedanken, welche ein negatives Bild von der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft, welches fortlaufend durch im Laufe des Lebens gemachte negativen Erfahrungen und Interpretationen des Individuums geprägt wird (Beck et al., 2017; Wittchen et al., 2010). Dysfunktionale Einstellungen scheinen auch ein Risikofaktor für Rezidive darzustellen (Risch, 2008).

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modells aus der Verhaltenstherapie geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Es versucht möglichst umfassend, alle Faktoren und Einflüsse, wie beispielsweise psychologische Faktoren, soziale Umwelt, Stressereignisse oder entwicklungsbezogene Faktoren, zu verbinden und geht von Wechselwirkungen dieser aus (DGPPN et al., 2022; Möller et al., 2017). Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell fokussiert sich auf die Entstehung von psychischen Erkrankungen und somit nicht die Entstehung von somatischen Erkrankungen. In der modernen Psychosomatik steht das biopsychosoziale Modell, in der von einem multifaktoriellen Krankheitsmodell ausgegangen wird, im Mittelpunkt (Eichenberg & Senf, 2020a). Einerseits wird unter anderem von einer gene-

tischen Disposition ausgegangen, andererseits spielen psychologische, soziale und biologische Wirkfaktoren eine Rolle. Die biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren wirken nicht isoliert voneinander, sondern interagieren in einem komplexen Wechselspiel. Es wird angenommen, dass die Gesundheit einer Person durch autoregulative Kompetenzen selbst aufrechterhalten wird. Somit entstehen Erkrankungen unter anderem aufgrund von nicht ausreichend ausgebildeten Kompetenzen und Resilienz (Eichenberg & Senf, 2020a).

### **1.3.2 Biologische Einflussfaktoren**

Zu den biologischen Faktoren bei depressiven Erkrankungen gehören Störungen der Funktionsabläufe und des Stoffwechsels im Gehirn. Daran beteiligt ist die Neurotransmission, unter anderem der biogenen Amine, wobei der Mangel und das Ungleichgewicht von Serotonin, Dopamin, Noradrenalin oder Acetylcholin die grösste Rolle zu spielen scheint (Schneider, 2012).

Die Monoamin-Mangel-Hypothese, die vor 50 Jahren aufgestellt wurde, basiert auf der Annahme, dass ein relativer Transmittermangel von Noradrenalin und Serotonin besteht (Boku et al., 2018; Möller et al., 2017). Auf diese Hypothese setzt das Konzept auf, dass Monoaminoxidase-Hemmer und weitere Antidepressiva, die diese Transmittervorgänge modulieren und somit zur Anreicherung der Transmitter im synaptischen Spalt führen, eine Symptomreduktion und Stimmungstabilisierung bewirken können (Möller et al., 2017; Schneider, 2012). Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch weiterhin unklar. Kritisiert wird zudem die Tatsache, dass dieser Effekt erst nach 2 – 3 Wochen auftritt (Boku et al., 2018). Des Weiteren bleibt an dieser Theorie ungeklärt, wie sich die Auswirkung atypischer Antidepressiva, welche unabhängig von serotonergen oder adrenergen Rezeptoren wirken, erklären lassen (Brakemeier et al., 2008; Wittchen et al., 2010).

Mittels molekularbiologischer Untersuchungen wurden weitere beteiligten Mediatoren erforscht. So wird unter anderem von der Beteiligung des Neurotrophins BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ausgegangen (Zhang et al., 2016). BDNF gilt als wichtiger Wachstumsfaktor neuronaler Zellen. Bei Patientinnen mit schwerer depressiver Erkrankung wurde BDNF wiederholt erniedrigt nachgewiesen (Castrén & Kojima, 2017). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass bei einer Medikation mit Antidepressiva BDNF vermehrt exprimiert wird (Möller et al., 2017; Schumacher et al., 2005).

Einen relevanten Risikofaktor stellt der Lebensstil dar. So kann aufgrund von unausgewogener Ernährung oder Bewegungsmangel das Risiko, an einer depressiven Erkrankung zu erkranken, steigen (DGPPN et al., 2022; Jacka & Berk, 2012). Auch eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus oder exogene Noxen wie das Nikotin, gehören zu den biologischen Einflussfaktoren depressiver Störung (Machleidt et al., 1999; Müller, 2022)

Erhöhter Stress wird ebenfalls als wichtiger Einflussfaktor betrachtet. Depressive Erkrankungen und Angststörungen sind bekannte Beispiele für dysfunktionale Stressreaktionssysteme (Beurel et al., 2020; Holsboer & Ising, 2010). Als Rationale wird hier die aktivierende Wirkung von Stress auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse angenommen, wodurch eine Regulationsstörung der Cortisolfreisetzung zustande kommt (Möller et al., 2017). Es resultiert ein Hypercortisolismus mit einem dauerhaft erhöhten Level des Cortisol-Spiegels (Brakemeier et al., 2008). In Fall von psychischem Stress werden neben dem Cortisol zudem weitere Peptide, Steroide und biogene Amine, gesteuert durch die Stressreaktion im Gehirn, in den Blutkreislauf freigesetzt (Beurel et al., 2020; Holsboer & Ising, 2010). Das Stresshormonsystem wirkt auf die Neuromodulation im Gehirn und beeinflusst Emotionen, Verhalten und Kognition.

Sowohl Cortisol als auch Katecholamine regulieren zudem Entzündungen, indem sie als Immunmodulatoren wirken und zum Beispiel die Leukozytenwanderung und -aktivierung hemmen, sowie die Produktion von Entzündungsbotenstoffen wie den Zytokinen (Beurel et al., 2020). So ist die Anzahl der Leukozyten und Neutrophilen Granulozyten bei depressiven Patientinnen erhöhten (Beurel et al., 2020). In diesem Zusammenhang soll auch die enge Verflechtung vom zentralen Nervensystem und immunologischen Prozessen hervorgehoben werden. Dabei nehmen Leukozyten, zu denen unter anderem Lymphozyten gezählt werden, eine zentrale Rolle ein (Gotlib & Hammen, 2009). Verschiedene neuropsychiatrischen Erkrankungen gehen aufgrund von den bereits genannten Veränderungen des Stoffwechsels und der Zellfunktionen im zentralen Nervensystem sowie Störungen in den wichtigsten Neurotransmitter- und Hormonsystemen mit einer veränderten Funktion und einem veränderten Stoffwechsel der Blutlymphozyten einher. So wird angenommen, dass Leukozyten beziehungsweise die darunter gegliederten Lymphozyten den Stoffwechsel der Gehirnzellen reflektieren können und somit bei der Untersuchung von psychischen Störungen verwendet werden können (Gladkevich et al., 2004).

## 1.4 Verlauf einer depressiven Erkrankung und potentielle Komorbiditäten

Depressive Erkrankungen zeichnen sich durch einen äußerst individuellen Verlauf aus. Rezidivierende depressive Störungen und ein phasenhafter Verlauf der Erkrankung sind sehr häufig (Machleidt et al., 1999). Durchschnittlich dauert eine einzelne depressive Episode 16 Wochen an, wobei durch die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieformen die durchschnittliche Erkrankungsdauer signifikant gesenkt werden kann (DGPPN et al., 2024).

Die Wahrscheinlichkeit, sich nach Erstmanifestation innerhalb eines Jahres von einer depressiven Erkrankung dauerhaft zu erholen, liegt bei 50%, im Verlauf des zweiten Jahres bei 28% und im dritten Jahr bei 22% (Keller et al., 1982; Solomon et al., 2000). Eminent hoch ist die Wahrscheinlichkeit, wieder zu erkranken, bei drei oder mehr vorherigen depressiven Episoden. Nach einem Jahr ist das Rezidivrisiko bei Patientinnen mit erstmaligen depressiven Episoden bei 22% im Vergleich zu 67% bei Patientinnen mit zweimalig aufgetretenen depressiven Episoden (Keller, Lavori, Endicott, et al., 1983; Keller, Lavori, Lewis, et al., 1983). Abgesehen von dem Auftreten beziehungsweise der Anzahl an bereits eingetretenen depressiven Episoden gibt es noch andere Prädiktoren für das erneute Eintreten der Erkrankung. Dazu gehören besonders erfahrene Kindesmisshandlungen und das Persistieren von Residualsymptomen nach Ende der Behandlung (Buckman et al., 2018). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs steigt außerdem signifikant mit dem Erkrankungsalter (Keller et al., 1983). Insbesondere Alleinlebende haben ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten einer depressiven Episode. Alter und Schweregrad sind ebenso Faktoren, von denen der weitere Verlauf abhängig ist (Johansson et al., 2015).

Außerdem ist die Häufigkeit von Komorbiditäten bei depressiven Erkrankungen sehr hoch (Kessler et al., 2003). Vor allem die somatoformen Störungen, Angst-, Zwang-, Essstörungen und Suchterkrankungen sind häufig vertreten (Bloechliger et al., 2016). Im Verlauf des weiteren Lebens ist die Wahrscheinlichkeit, an einer komorbiden Angststörung zu erkranken, bei 59,2%, für Substanzmissbrauch bei 24,0% und für eine Impulskontrollstörung bei 30,0% (Kessler et al., 2003). Komorbiditäten sind mit einer stärkeren Symptomatik und einer länger anhaltenderen Erkrankung assoziiert (Schneider, 2012). Es existiert zudem eine Assoziation zwischen depressiven Erkrankungen und chronischen somatischen Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen), was zu einer gesteigerten Mortalität führt (Ladwig et al., 2017; Maske et al., 2010;

Schneider, 2012). Der Goldstandard in der Therapiefor­schungs-Literatur ist allerdings die Untersuchung von depressiven Patientinnen ohne relevante Komorbiditäten, was die Realität, dass der Großteil der depressiven Patientinnen Komorbiditäten aufweist, außer Acht lässt (Trinkler et al., 2023).

Insgesamt sinkt die Lebenserwartung von Patientinnen mit psychischen Erkrankungen, welche im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zehn Jahre kürzer ist (DGPPN et al., 2022; Schneider, 2012; Walker et al., 2015). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Suizidalität und Depressivität. Bei Patientinnen mit vorbestehenden depressiven Episoden gibt es ein 20-fach erhöhtes Risiko bezüglich Suizidalität (Harris & Barraclough, 1995). Angst et al., (2007) untersuchten prospektiv die Selbstmordraten von Patientinnen mit einerseits unipolaren und andererseits bipolaren Depressionen, wobei 14,5% der Patientinnen aus der ersten Gruppe und 8,2% aus der zweiten Gruppe Selbstmord begingen.

## **1.5 Therapie depressiver Erkrankungen**

Es wurden zahlreiche therapeutische Konzepte entwickelt und wissenschaftlich überprüft, um depressive Erkrankungen zu behandeln. Die aktuellen Behandlungsempfehlungen richten sich unter anderem nach dem Schweregrad. Nach der aktuellen AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) S3-Leitlinie von 2022, die unter Federführung der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) und Mitwirkung der Bundesärztekammer, kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften erstellt wurde, kommen in der Akuttherapie von leichtgradigen depressiven Erkrankungen nach einer ausführlichen Aufklärung, Psychoedukation und einer gemeinsamen Entscheidungsfindung, niedrigintensive Interventionen (wie z.B. Selbsthilfegruppen) in Frage (DGPPN et al., 2022). Für die Akuttherapie von mittelschweren depressiven Erkrankungen kommen nach partizipativer Entscheidungsfindung eine alleinige Psycho- oder alleinige medikamentöse Therapie in Frage. Wichtig ist zu betonen, dass bei mittelschweren depressiven Erkrankungen laut der Leitlinie die medikamentöse und die Psychotherapie als gleichwertig anzusehen sind. Bei spezifischen Subgruppen, wie z.B. bei chronischen depressiven Erkrankungen, kann allerdings auch eine Kombinationstherapie einen zusätzlichen Effekt bringen. Bei schweren depressiven Erkrankungen wird immer eine Kombinationstherapie empfohlen

(DGPPN et al., 2022). Unterstützend soll bei allen Schweregraden eine Sport- und Bewegungstherapie sowie Wach-, Licht-, Ergo- und Soziotherapie angeboten werden (DGPPN et al., 2022).

Die trennscharfe Einteilung der Behandlung nach Schweregrad ist in der Realität jedoch nicht immer gegeben und hängt stark von der fachlichen Erfahrung der Behandelnden ab. In der klinischen Realität erhalten Patientinnen oft zuerst eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva, in der Erwartung, dass dies ausreichend sei, akzeptabler für die Betroffenen oder das hierdurch die Zugänglichkeit für eine Psychotherapie erhöht wird (DGPPN et al., 2022). Häufig stellen sich daher in der klinischen Versorgung auch leicht bis mittelgradig erkrankte Patientinnen mit depressiver Erkrankung mit bereits eingeleiteter medikamentöser Therapie zur psychotherapeutischen Behandlung vor.

Im Detail haben sich in der Psychotherapieforschung die folgenden Therapieformen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit als besonders vorteilhaft erwiesen und gelten daher in Deutschland als Richtlinienpsychotherapien, die von Krankenkassen getragen werden: die Verhaltenstherapie (insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie) und die heute häufig als psychodynamische Therapien zusammengefassten Therapieformen (insbesondere die Psychoanalyse und die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie), sowie die systemische Therapie (Gemeinsamer Bundesausschuss, n.d.; Milrod, 2017; Steinert et al., 2017a). Ein direkter Vergleich von kognitiver Verhaltenstherapie mit psychodynamischer Therapie zeigte, dass Letztere der Ersteren nicht unterlegen ist (Driessen et al., 2017; Leichsenring et al., 2023; Steinert et al., 2017b).

### ***1.5.1 Pharmakotherapie versus Psychotherapie***

In vielen Studien wird die Effektivität von verschiedenen Psychotherapieformen mit der Verwendung von Medikamenten verglichen (Craighead, 2014; Nakagawa et al., 2017). Dabei zeigen Studien, dass durch eine alleinige Psychotherapien im Vergleich zur medikamentösen Therapie längerfristig häufig bessere Ergebnisse bezüglich der Remission erreicht werden (Barton et al., 2018; Voderholzer & Barton, 2016). Schon in einer älteren Studie wurde jedoch gezeigt, dass es keinen signifikant besseren Ausgang der alleinigen Verwendung von Pharmakotherapie im Vergleich zur alleinigen kognitiven Psychotherapie gibt (Schneider, 2012). Rosso et al., (2019) verglichen bei depressiven Patientinnen

die Ergebnisse von alleiniger Pharmakotherapie und alleiniger psychodynamischer Therapie fünf Jahre nach Therapiebeginn. Dabei wurde deutlich, dass es signifikant weniger depressive Rezidive bei der alleinigen psychodynamischen Therapie gab. Bei der psychodynamischen Therapie traten bei 71,7% der Patientinnen keine depressive Rezidive auf. Im Vergleich dazu traten nur bei 46,8% der Patientinnen mit alleiniger Pharmakotherapie keine Rezidive auf. Die Rückfallquote bei depressiven Erkrankungen ist also auch nach einer psychotherapeutischen Behandlung hoch, jedoch im Vergleich mit Kombinationstherapien mit Pharmaka deutlich niedriger (Steinert et al., 2014).

Häufig schneidet vor allem in älteren Studien die Kombinationstherapie aus Pharmakotherapie und Psychotherapie im Outcome signifikant besser ab als eine Monotherapie. Der Fokus der aktuellen Forschung zur Wirksamkeit und Effektivität der Behandlung von depressiven Erkrankungen liegt allerdings auf der Kombinationstherapie aus Pharmako- und Psychotherapie im Vergleich zur alleinigen Psychotherapie untersuchte in einer Übersichtsarbeit die kurz- und langfristige Wirksamkeit von Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamische Therapie und interpersonelle Therapie) und Pharmakotherapie oder einer Kombinationstherapie. Die Ergebnisse der Analyse deuten daraufhin, dass eine alleinige Psycho- oder Kombinationstherapie langfristig gegenüber einer alleinigen Pharmakotherapie überlegen sein könnte (Barton et al., 2018). Dabei kann eine Verbesserung der Lebensqualität und der sozialen Funktionen durch Psychotherapie erreicht werden, die durch alleinige Pharmakotherapie nicht erreicht wird (Barton et al., 2018; Jakobsen et al., 2012; Weissmann et al., 1981). In Bezug auf die psychodynamische Therapie konnte in Studien gezeigt werden, dass die erzielten Behandlungserfolge bei der Durchführung einer Kombinationstherapie (aus psychodynamischer und Pharmakotherapie) nicht geringer sind als die bei einer alleinigen Pharmakotherapie (De Roten et al., 2017; Rosso et al., 2019). Die Kombinationstherapie war jedoch mit weniger Behandlungsausfällen, weniger Krankenhausbesuchen und einer Kostenersparnis assoziiert (Burnand et al., 2002). Die Symptomreduktion war zudem in dem Therapiearm der Kombination mit psychodynamischer Therapie wesentlich höher als bei der alleinigen Pharmakotherapie (Burnand et al., 2002; Jakobsen et al., 2012).

### ***1.5.2 Psychosomatische Versorgung***

Die Umsetzung der verschiedenen Behandlungsansätze kann stationär, tagesklinisch oder ambulant erfolgen. Die meisten der genannten Studien wurden experimentell, meist mit

randomisiert kontrolliertem Design, im ambulanten Setting durchgeführt. Studien im stationären Setting, insbesondere unter realen Versorgungsbedingungen, sind seltener aufzufinden, was sicher u.a. darauf zurück zu führen ist, dass hier häufig verschiedene Psychotherapieformen kombiniert mit Körpertherapie, Kreativtherapien und Psychoedukation angeboten werden, Behandlungserfolge also nicht ohne weiteres auf einzelne Behandlungselemente zurück geführt werden können. Dennoch konnte mehrfach gezeigt werden, dass Patientinnen mit psychischen Erkrankungen von einer stationären psychosomatischen Behandlung profitieren (Dinger et al., 2014; Liebherz & Rabung, 2014; Steinert et al., 2019; Zipfel et al., 2016).

Häufig wird psychosomatische Medizin eingebunden in Angebote der Inneren Medizin (Deter et al., 2018). Zeeck et al. (2003) haben das stationäre Therapieangebot mit dem tagesklinischen Setting verglichen, wobei beide Formen signifikante Verbesserungen gezeigt haben. Vorher wurde ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Kosten angenommen. Dieser war aufgrund eines in beiden Versorgungsformen hohen Personalschlüssels jedoch nicht so hoch wie vorher angenommen. Eine weitere Studie von Zeeck et al. (2015) macht deutlich, dass lediglich eine marginale Differenz in der Effektivität zwischen ambulanter und tagesklinischer Therapie besteht. Allerdings wurde ersichtlich, dass ambulant mehr Medikamente verschrieben wurden sowie die Dauer der Therapie länger war. Im Rahmen stationärer und teilstationärer Behandlungsangebote haben sich in der psychosomatischen Medizin sowohl im Einzel- als auch im Gruppentherapiesetting psychodynamische und verhaltenstherapeutische Angebote bewährt. Angepasst an die behandlungsführende Diagnose werden weitere Angebote wie Stressabbautechniken, Physiotherapie, Körpertherapeutische Verfahren und kreativtherapeutische Verfahren angeboten (z.B. Kunst- und/oder Musiktherapie) gemacht (Doering, Herpertz, Pape, et al., 2023b; Zipfel et al., 2016).

### ***1.5.3 Geschichtlicher Hintergrund psychosomatischer Behandlung***

In der gegenwärtigen psychosomatischen Medizin wird also von einem Zusammenhang psychischer Faktoren der Neurophysiologie, Psychophysiologie, Biochemie, Immunologie, Endokrinologie, Epidemiologie und Genetik ausgegangen, welche gemeinsam die Konstitution und den Krankheitsverlauf eines Individuums beeinflussen (Eichenberg & Senf, 2020b). Der Internist Thure von Uexküll (1908-2004) und der Neurologe Viktor von Weizsäcker (1886-1957) gelten als Begründer der integrativen psychosomatischen

Medizin (Zipfel et al., 2016). Sie prägten die Entwicklung einer psychosomatischen Medizin, die den Mensch als biopsychosoziales Wesen im Netzwerk seiner persönlichen und beruflichen Beziehungen begreift (Fritzsche et al., 2016). Die deutliche Zunahme von neurotischen Erkrankungen nach dem ersten Weltkrieg begünstigte die Entwicklung der psychosomatischen Medizin. Das liegt darin begründet, dass insbesondere häufig körperlichen Symptome, welche keine eindeutige organische Ursachen hatten im Zusammenhang mit seelischen Traumata standen. Institutionell unterstützt wurde diese Entwicklung verstärkt nach einer internistischen Konferenz 1949 in Wiesbaden (Deter et al., 2018). 1967 wurde die Psychotherapie als Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen und seither wird die Psychosomatik auch in Ausbildung und Forschung an den Universitäten integriert (Deter et al., 2018).

#### ***1.5.4 Psychodynamische Behandlung***

Die in der psychosomatischen Behandlung am häufigsten vertretene Psychotherapie ist die psychodynamische Therapie. Die Grundlagen der Psychoanalyse wurde durch Sigmund Freud gelegt, dabei ist die psychodynamische Therapie selbst eine Modifikation der Psychoanalyse. Ein wesentlicher Bestandteil ist die Aufarbeitung von Entwicklungs- und Strukturdefiziten sowie die Bewusstmachung innerer Konflikte. Elementar für die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie ist die Biografie der Patientinnen und die Klärung der Ursachen aktuellen Erlebens und Agierens (Möller et al., 2017; Payk, 2010). In der Interaktion mit dem Therapeuten oder der Therapeutin sollen Gefühle, die verdrängt werden, aufgearbeitet werden. Für die Verarbeitung dieser Gefühle wird u.a. mit den Phänomenen der Gegenübertragung und Übertragung gearbeitet. Hierbei werden Gefühle in der Übertragung an den Therapeuten thematisierbar und für neue Erfahrungen zugänglich. Der Therapeut arbeitet dabei mit Spiegelung und Deutung unter Nutzung der Gegenübertragung (Wolfersdorf, 2002). Nach Rudolf wird sich in der psychodynamischen Depressionsbehandlung gezielt auf die zugrunde liegenden Beziehungskonflikte, Selbstwertprobleme und strukturellen Defizite konzentriert. Die Therapie hilft, unbewusste Konflikte bewusst zu machen, dysfunktionale Bewältigungsmuster zu durchbrechen und neue, stabilere Beziehungen zu entwickeln (Huber & Klug, 2011b). Freud arbeitete unter anderem gemeinsam mit Jung, so entstanden um 1920er psychoanalytisch orientierte Treffen und Fortbildungen für Internisten und Internistinnen, Psychiater und Psychiaterinnen und anderen Ärztegruppen (Möller et al., 2017). In diesen Jahren wurde

außerdem die erste psychoanalytische Ambulanz in Berlin durch Max Eitingon und Karl Abraham gegründet (Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft, n.d.).

### ***1.5.5 Verhaltenstherapeutische Behandlung***

Eine zunehmend häufig anzutreffende Therapierichtung in der Psychosomatik ist die Verhaltenstherapie. Vereinfacht zusammengefasst, befasst sich die Verhaltenstherapie zunächst mit dem sichtbaren Verhalten und erklärt sich auf der Basis von Konditionierungsmodellen (Schneider, 2012). In Bezug auf depressive Störungen spielen die bereits erwähnte Theorie der gelernten Hilflosigkeit, mangelnde Problembewältigungsstrategien und Defizite in den sozialen Fähigkeiten eine Rolle. Anschließend an die Problemanalyse werden Techniken erlernt, um aktiv das Verhalten zu ändern. Im Verlauf soll somit ein problemorientiertes Repertoire angeeignet, die Sozialkompetenz gesteigert werden und dadurch mehr Selbstwertgefühl erlangt werden (DGPPN et al., 2015). Typische Aufgaben in der Behandlung von Depressionen sind: Selbstbeobachtung, z.B. der Gefühle oder Gedanken, Übungsprotokoll zu der Anwendung bestimmter Techniken, Analyse der Erfahrungen, Planungen von Aktivitäten und Realitätstests (Hautzinger, 2011).

### ***1.5.6 Pharmakotherapie***

Antidepressiva werden in der Akut- und Erhaltungstherapie beziehungsweise als Rezidiv-Prophylaxe bei depressiven Störungen eingesetzt. Die Wirksamkeit von Antidepressiva wurde in zahlreichen Studien anhand der Überlegenheit der Medikamente gegenüber Placebo-Präparaten überprüft (Cipriani et al., 2018; Fournier et al., 2010; Khan et al., 2002; Stolk et al., 2003). Generell kann gesagt werden, je höher der Schweregrad einer Depression ist, desto stärker ist das Ansprechen beziehungsweise die Erfolgsrate von Antidepressiva (Fournier et al., 2010; Kreutzkamp, 2010.; Maß et al., 2023). Turner et al. (2008) wiesen jedoch schon vor einiger Zeit daraufhin, dass es aufgrund einer selektiven Publikationspraxis bei den veröffentlichten Studien über Antidepressiva eine Verzerrung bezüglich der in der Forschung nachgewiesenen Wirksamkeit geben könnte. In dieser Studie wurde analysiert, dass es eine starke Korrelation zwischen Studienergebnis und Publikationsstatus gibt. Es wurde nachgewiesen, dass 37 von 38 (97%) der Studien, welche von der Food And Drug Administration (FDA) als positiv eingestuft wurden, in Fachzeitschriften erschienen, während Studien mit negativen oder fragwürdigen Ergebnissen entweder nicht publiziert (22 Studien) wurden (Turner et al., 2008). Allerdings zeigt ein

aktueller Forschungsartikel von Turner et al. auf, dass dieser Publikationsbias sich mittlerweile abgeschwächt hat (Turner et al., 2022). Insgesamt könnten die Pharmako- und die Psychotherapie bei der Behandlung von Depressionen vergleichbar effektiv sein (Barth et al., 2013). Unklarheiten herrschen vor allem über die Wirkmechanismen der verschiedenen Antidepressiva, und es konnte bislang noch nicht abgegrenzt werden, welche Patientinnengruppen gut auf die jeweilige Pharmakotherapie reagieren. Nach aktuellem Stand scheinen klassische und neue Antidepressiva die Symptome der Depression zu lindern, indem sie die Funktionen von neuronalen Synapsen und Schaltkreisen wiederherstellen (Thompson S. M., 2022). Insgesamt reagiert ein Drittel der Patientinnen nicht auf eine medikamentöse Therapie und unter den sogenannten Respondern ist die Behandlung ungefähr bei der Hälfte der Patientinnen nur partiell (DGPPN et al., 2015).

Die unterschiedlichen Substanzklassen der Antidepressiva sollen im Folgenden näher beleuchtet werden. Die Wirkung im Allgemeinen zielt auf die Stimmungsaufhellung und Antriebssteigerung ab, teilweise aber auch auf einen sedierenden Effekt (Schneider, 2012). Die Therapieempfehlungen fordern eine langsame Aufdosierung der Medikamente (Machleidt et al., 1999), wobei das Wirkmaximum innerhalb der ersten Wochen erreicht wird. Patientinnen, die eine Besserung innerhalb der ersten 14 Tage aufweisen, werden in 70% der Fälle zu Respondern (Stassen et al., 1997). Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren sind die am meisten verordnete Wirkstoffklasse (DGPPN et al., 2022).

#### Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI):

Durch die zielgerichtete Hemmung auf die Serotonin-Wiederaufnahme-Rezeptoren ergibt sich eine antidepressive und antriebssteigernde Wirkung der SSRIs. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass SSRIs die Neuroplastizität, welche die Fähigkeit des Gehirns neuronale Verbinderung zu bilden, erhöhen (Reed et al., 2021). Diese Medikamente zeichnen sich durch eine große therapeutische Breite aus, ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als tizyklische Antidepressiva und können auch zur Behandlung von Zwangsstörungen, Essstörungen oder Angststörungen genutzt werden (Schneider, 2012). Zu den SSRIs gehören die Wirkstoffe Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertalin. Dem gegenüber stehen unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Schlaflosigkeit, innere Unruhe, vermehrte Blutungsneigung, Verdünnungshyponatriämie, Kopf-

schmerzen, Tremor oder Osteoporose. Dabei stellt das Serotonin-Syndrom die gravierendste Nebenwirkung dar, welche einen letalen Ausgang mit sich bringen kann und durch Tachykardie, abdominale Schmerzen, Hyperreflexie und Blutdruckerhöhungen gekennzeichnet ist (Herdegen et al., 2013).

Trizyklische Antidepressiva (TZA):

TZA, wie z.B. Amitryptilin, Doxepin oder Clomipramin, hemmen die Rückaufnahme von Serotonin und vor allem Noradrenalin im synaptischen Spalt und wirken über die Hemmung des 5-HT<sub>2a</sub> Rezeptor anxiolytisch sowie über die Hemmung des H<sub>1</sub> Rezeptors schlaffördernd. TZA haben ein breites Indikationsgebiet und eine gute Wirksamkeit (Schneider, 2012). Zu den Nebenwirkungen der sogenannten nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) gehören die unerwünschten anticholinergen Begleiterscheinungen, wie Obstipation bis zum Ileus, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Harnverhalt, anticholinerges Delir und Tachykardie. Daher wird der Einsatz der TZA nicht in höherem Lebensalter empfohlen (Benkert et al., 2009). Besonders die kardialen Nebenwirkungen wie Arrhythmien, durch die Hemmung des Natrium-Kanals, sind eine Kontraindikation. Zu weiteren Kontraindikationen werden Prostatahyperplasie, Demenz, Delir, Epilepsie und das Glaukom gezählt (Herdegen et al., 2013).

Tetrazyklische Antidepressiva:

Zu den Hauptvertretern dieser Klasse gehören Mitrazapin und Mianserin. Diese wirken ähnlich wie die trizyklischen Antidepressiva. Tetrazyklische Antidepressiva unterscheiden sich von letzteren durch eine geringere Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin sowie eine schwache bis fehlende Hemmung der mACh- und  $\alpha$ <sub>1</sub>-Rezeptoren, jedoch stärkere präsynaptische  $\alpha$ <sub>2</sub>-Hemmung, wodurch eine sedierende Wirkung erreicht wird (Herdegen et al., 2013).

Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren:

Durch die Inhibierung der Monoaminoxidase kann die Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöht werden. Dieser Substanzklasse der MAO-Inhibitoren gehört der Wirkstoff Tranylypromin an, dessen starke Wirkung und Antriebssteigerung vorwiegend bei therapieresistenten Depressionen relevant wird.

Weitere Substanzklassen:

Eine Reihe weiterer Medikamentengruppen wie z.B. die Selektive Serotonin-/ Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI), zu denen vor allem Venlafaxin und Duloxetin gehören, hat auch eine große Indikationsbreite. Diesen wurde eine gute Wirksamkeit mit einer geringeren Toxizität im Vergleich zu TZA nachgewiesen (Schneider, 2012). Weitere Wirkstoffklassen sind die selektiven Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI) wie Reboxetin, selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Bupropion), Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin) oder nichtklassifizierte Antidepressiva (Trazodon), für welche alle eine antidepressive Wirkung nachgewiesen wurde (DGPPN et al., 2010). Ein weiterer Wirkstoff ist Lithium, welcher vor allem in der Phasenprophylaxe oder aufgrund seiner antisuizidalen Wirkung Anwendung findet (Schneider, 2012).

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung**

Zusammenfassend kann über den gegenwärtigen Stand der Depressionsforschung gesagt werden, dass für die Therapie von depressiven Erkrankungen evidenz-basierte Behandlungen zur Verfügung stehen, ihr Einsatz wird in der Literatur teilweise jedoch kontrovers diskutiert (Bruijnksa et al., 2021; DGPPN et al., 2022; Fonagy, 2015). Dabei liegt der Fokus der aktuellen Forschung auf der alleinigen Pharmakotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Pharmako- und Psychotherapie, meist Verhaltenstherapie (Burnand et al., 2002; Murphy et al., 1984; Rosso et al., 2019). Die aktuellen Studien konzentrieren sich zudem auf die Erforschung der schweren Depression. Dadurch besteht eine Forschungslücke bei der Behandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Erkrankungen (Greden, 2001; Recchia et al., 2022). Insbesondere liegen über die realen Verläufe von Patientinnen mit und ohne Pharmakotherapie bei Aufnahme in die stationäre psychosomatische Behandlung praktisch keine publizierten Daten vor. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung ein naturalistisches Studiendesign gewählt und auf ein leicht-mittelgradig erkranktes Patientinnengut in der stationären psychosomatischen Versorgung angewendet. Dieses Vorgehen trägt dem Umstand Rechnung, dass das als Gold-Standard geltende randomisiert-kontrollierte Studiendesign bei der Erforschung von psychischen Erkrankungen vermehrt in der Kritik steht, da hier die Präferenzen von Behandelnden und Patientinnen nicht genügend eingebracht werden und die Ergebnisse kaum auf die Versorgungsrealität übertragen werden können (Möller et al., 2017; Swift et al., 2010).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist dabei, unter der Berücksichtigung von bekannten Einflussfaktoren, den Behandlungserfolg einer stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie bei Patientinnen mit leicht-mittelgradiger depressiver Erkrankung in einem naturalistischen Setting zu untersuchen, und dabei Verläufe von Patientinnen, welche bei Aufnahme eine Pharmakotherapie angaben zu vergleichen mit einer gematchten Gruppe von Patientinnen, ohne eingangs bestehende Pharmakotherapie. Die Matchingkriterien waren: Diagnose, Schweregrad, Zusatzdiagnose, Geschlecht, Alter, BMI, Partnerschaft, Raucherstatus, Schul- und Berufsschulbildung. Der Behandlungserfolg soll dabei anhand von anerkannten Selbstbeurteilungsfragebögen bezüglich des Schweregrades, der subjektiven Beeinträchtigung hinsichtlich der Schwere der Symptomatik und Lebensqualität beurteilt werden. Zusätzlich werden neuroendokrine und -immunologische Parameter, wie Cortisol und Leukozyten, bewertet. Hieraus resultieren die folgenden Fragestellungen, die im Rahmen der Studie beantwortet werden sollen:

- Welche deskriptiven Charakteristika weisen alle sukzessive in die Psychosomatik aufgenommenen Patientinnen mit und ohne Angabe von Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme zur stationären multimodalen psychosomatischen Komplexbehandlung auf?
- Können soziodemographische Gruppenunterschiede durch ein Matching Verfahren eliminiert werden, um einen Vergleich der Therapieverläufe von Patientinnen mit Antidepressiva-Einnahme (AD-G) mit einer soziodemographisch vergleichbaren Gruppe ohne Einnahme bei Aufnahme (VG) zu ermöglichen?
- Welche Antidepressiva werden in der gematchten AD-G eingenommen?
- Wurde die Pharmakotherapie im Verlauf der stationären Behandlung verändert?
- Gibt es zwischen den gematchten Studienpopulation Gruppenunterschiede zwischen AD-G und VG?
  - Unterscheiden sich die Gruppen bei Aufnahme hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, der Lebensqualität und weiterer psychischer Symptome?
  - Lässt sich eine signifikante Reduktion des Schweregrads der depressiven Erkrankung, eine Verbesserung der Lebensqualität und weiterer psychischer Symptome im Anschluss an die multimodale psychosomatische Komplexbehandlung feststellen?

- Unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich des Behandlungserfolgs der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie in den genannten Dimensionen?

Basierend auf der aktuellen Forschung bezüglich des Einflusses von Cortisol und den Leukozyten, werden die folgenden Fragestellungen mituntersucht:

- Korrelieren Cortisol und Leukozyten mit dem Schweregrad der Depression und der psychischen Symptomatik?
- Unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der Eingangskonzentration des Cortisols-Levels oder der Leukozytenanzahl?
- Beeinflusst die Therapie die Ausgangswerte von Cortisol und Leukozyten?
- Gibt es Gruppenunterschiede in den Ausgangswerten von Cortisol und Leukozyten?

## **2. Material und Methode**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit stellt eine naturalistische klinische Verlaufsstudie dar, welche retrospektiv eine offene explorative Prüfung der Behandlungserfolge bei Patientinnen in stationärer psychosomatischer Behandlung ermöglicht. Das zentrale Outcome fokussiert auf die Schwere der Behandlungs-Zielsymptomatik (Depression). Weitere untersuchte Dimensionen sind die Lebensqualität, psychische Belastung, Stresserleben, Stress-Verarbeitung und neuroimmunologische Konsequenzen. Es konnten in einem Zeitraum von 6 Jahren insgesamt 910 Patientinnen, welche an der stationären Behandlung am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH (UKGM), Standort Gießen, teilgenommen hatten, in die Basisdokumentation der Klinik aufgenommen werden. Dabei wurden alle Patientinnen zur Studienteilnahme eingeladen, wenn sie zur stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie in die Klinik aufgenommen wurden. Nach Studienaufklärung, Prüfung der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien und Erteilung der Studienteilnahmeeinwilligung wurden alle in die Teilnahme einwilligenden Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Für die vorliegende Arbeit sind die Diagnosen F32 (F32.0, F32.1, F32.2) und F33 (F33.0, F33.1, F33.2) relevant. In dieser retrospektiven Kohortenstudie mit prospektivem Behandlungsverlauf erfolgte die Zuordnung in die Analyse-Gruppen basierend auf den Angaben der Patientinnen bei Aufnahme, ob sie ein Antidepressivum einnahmen oder nicht.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Nach Erteilung des Ethikvotums wurden ab dem 01.01.2012 bis zum 31.12.2018 alle Patientinnen beider Geschlechter in die Studie miteinbezogen, die nicht die Ausschlusskriterien erfüllten beziehungsweise auf die die Einschlusskriterien zutrafen. Einschlusskriterien waren:

- 1) Mindestalter von 18 Jahre;
- 2) Die Aufnahme und fortlaufende stationäre Behandlung der Patientinnen in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen;
- 3) Eine Blutentnahme zwischen 8 und 9 Uhr morgens im Rahmen der Routinediagnostik;

- 4) Eine vollendete stationäre Behandlung.
- 5) Eine vollendete psychometrische Diagnostik.

Zu den Ausschlusskriterien zählen:

- 1) Mangelnde Sprachkenntnisse oder ein großes Aufmerksamkeitsdefizit beziehungsweise eine erhebliche kognitive Einschränkung;
- 2) Eine Beeinträchtigung der Einwilligungsfähigkeit in der Teilnahme;
- 3) Eine Ablehnung der Teilnahme.

### **2.3 Stationäre Aufnahme, Ablauf und Therapieform**

Nach Anmeldung in der Psychosomatik wurden die Patientinnen stationär aufgenommen. Zu Beginn der Studie bekamen die relevanten Patientinnen eine Aufklärung über die Qualitätssicherung, den Datenschutz und die wissenschaftlichen Arbeiten an der Klinik für Psychosomatik durch eine/n Ärztin/Arzt oder Psychologin/ Psychologen. Zusätzlich wurden Patientinneninformationen diesbezüglich ausgehändigt. Anschließend musste eine schriftliche Einverständniserklärung durch die Patientinnen unterschrieben werden. Im Rahmen des Aufenthaltes fanden am Tag der Aufnahme (T1), Entlassung (T2) und 10 Wochen nach Entlassung Blutentnahmen zur Routinediagnostik und eine psychometrische Datenerhebung statt, welche die Fragebögen beziehungsweise Messinstrumente dieser Arbeit beinhalteten. Der Behandlungszeitraum zwischen T1 und T2 umfasst regulär sieben bis acht Wochen stationäre Therapie. Die Blutentnahmen und die psychometrische Datenerhebung des dritten Termins nach Entlassung haben in dieser Arbeit keine Relevanz. Zur Erfassung der Daten der Patientinnen wurden routinemäßig die klinischen Diagnosen nach ICD-10, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße (Body Mass Index = BMI), Medikamenteneinnahme, Schulabschluss, Berufs- und Familienstand erfasst<sup>2</sup>. Die psychometrische Datenerhebung umfasst Fragebögen zur psychischen Gesundheit. Im Kontext dieser Arbeit sind insbesondere folgende von Relevanz: PHQ-D (Patient Health

---

<sup>2</sup> Der in dieser Studie verwendete Fragebogen zur Abfrage der persönlichen Angaben werden im Anhang präsentiert.

Questionnaire), HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale) und SCL90 (Symptom-Checkliste bei psychischen Störungen), Stresserleben und Lebensqualität, wobei für letzteres der Fragebogen: SF-12 (Lebensqualität: Psychische und körperliche Gesundheit) relevant ist. Zusätzlich wurden zur Beurteilung der neuroendokrinen und immunologischen Parameter die Level von Cortisol und Leukozyten im Blutserum gemessen. Dafür erfolgte eine Blutentnahme aus einer peripheren Vene zwischen 8 und 9 Uhr morgens zum Zeitpunkt der Aufnahme (T1) und Entlassung (T2). Die Patientinnen sollten dafür vorher auf Nikotin, Kaffee, Tee und körperliche Anstrengung verzichten. Zur Routinediagnostik gehörten standardmäßig Serum, Heparin-, EDTA- und Citratröhrchen. Die Analyse der Routinediagnostik erfolgte im Zentrallabor des UGKM. Die Cortisol-Bestimmung aus dem Serum wurde mittels Lumineszenz-Immunoassay durchgeführt.

Im Zuge der stationären Therapie der Patientinnen der Psychosomatik werden wöchentlich Behandlungspläne erstellt beziehungsweise Termine der Patientinnen aktualisiert und angepasst. Die Behandlungen finden wöchentlich von Montag bis Freitag von 8 Uhr bis ungefähr 17 Uhr statt. Zu den Therapieverfahren gehören intensive Einzel- und Gruppenpsychotherapien (jeweils ein bis zwei Sitzungen pro Woche), welche tiefenpsychologisch-fundierte, interaktionelle Psychotherapie und Verhaltenstherapeutische Elemente beinhalten. Das Behandlungskonzept hat einen psychodynamischen Schwerpunkt, welcher individuell und persönlich angepasst wird. Zusätzlich wird Kunst-, Gestaltungs-, Körper- und Musiktherapie angeboten. Folgende weitere Elemente finden sich im Wochenplan der Patientinnen wieder: Entspannungsverfahren, Angebot über Trauma spezifische Elemente, Psychopharmakotherapie, Psychoedukation, Sozialtherapie, Bezugspflege, Initiativgruppen und gemeinsame Gestaltung des Alltags sowie medizinische und medikamentöse Behandlung. Insgesamt beläuft sich der Wochenplan auf ungefähr 26-29 Stunden Interventionen pro Woche. Die Behandlung erfolgt durch angestellte Ärzte und Ärztinnen, Psychotherapeuten und Psychotherapeutinnen, Kreativtherapeuten und Kreativtherapeutinnen und Krankenschwester beziehungsweise Krankenpfleger der Psychosomatik und Psychotherapie, UGKM, am Standort Gießen. Das Personal hat eine Spezialisierung in der psychosomatischen Medizin. Bei den Patientinnen, die bei Aufnahme angaben, eine antidepressive Medikation einzunehmen, wurde die Pharmakotherapie im stationären Aufenthalt in der Regel fortgeführt und bei Bedarf leitliniengerecht angepasst, wie in Tabelle 4 dargestellt.

In drei Fällen waren die Dosierungen der Antidepressiva, die bei Aufnahme angegeben wurden, geringer als der Beipackzettel zur Behandlung einer Major Depression empfiehlt, jedoch lagen keine Informationen über die Begründung der Dosierung vor, also z.B. ob sie aufgrund eines individuellen Risikos, wie z.B. das Alters der Patientinnen, reduziert wurde oder die Dosierung aufgrund einer anderweitigen Indikation, um zum Beispiel eine schlaffördernde Wirkung zu erzielen oder neuropathischen Schmerzen zu behandeln, reduziert wurde. Bei der Abwägung zwischen dem Ausschluss dieser drei genannten Patientinnen und einer Verkleinerung der finalen Stichprobe fiel die Entscheidung auf letzteres Vorgehen für die Berechnung der Hauptergebnisse. Die statistischen Analysen wurden aus Robustheitsgründen mit Ausschluss der drei Patientinnen wiederholt. Die Ergebnisse sind im Anhang zusammengetragen (Tabelle Anhang A 1, Tabelle Anhang A 2, Tabelle Anhang A 3). Die Ergebnisse ändern sich nur marginal und die Kernaussagen dieser Studie bleiben unverändert erhalten.

## **2.4 Fragebogenkatalog und Messinstrumente**

Die Patientinnen wurden am Tag der Aufnahme (Termin 1 – T1) sowie Entlassung (Termin 2 – T2) aufgefordert, an einer Routine- und Kontrollblutentnahme teilzunehmen sowie ein Set an Fragebögen auszufüllen.<sup>3</sup> Dabei handelte es sich um Fragebögen für folgende Untersuchungszwecke:

a) Psychische Gesundheit:

PHQ-D (Patient Health Questionnaire), HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale), STAI (State-Trait-Angstinventar), FKKS (Körperbild), MBDF (aktuelle Stimmung), VAS (Visuelle Analog-Skala Schmerz), VAJ (Visuelle Analog-Skala Juckreiz), TAS-20 (Alexithymie-Fragebogen), MHF (hautbezogene Angst und Depression), Haut-Zuf (Hautzufriedenheitsfragebogen), IIP-C (Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme), FDS (Fragebogen für dissoziative Symptome);

b) Stresserleben:

---

<sup>3</sup> Alle in dieser Studie verwendeten Fragebögen (PHQ-9, HADS-D, SF-12 körperlich und psychisch, SDL 90 DEP) sind im Anhang abgebildet.

VAD (Visuelle Analog-Skala Distress), DHUS (daily hassles and uplifts = akuter Stress), PSQ-30 (Stresswahrnehmung), TICS (Stresswahrnehmung), SRPS (Lebensereignisse mit aktueller Nachwirkung), IES (Impact of Event- Skala);

c) Lebensqualität:

SF-12 (Lebensqualität), SCL90 (Symptom-Checkliste bei psychischen Störungen), DLQI (dermatologische Lebensqualität), ACSA (Likert-Skala Lebensqualität)

d) Ressourcen:

HAQ (Helping Alliance Questionnaire), Zuf-8 (Behandlungszufriedenheit), Cope (Coping-Optimismus), BRCS (angepasster Umgang mit Stress), SWOP (Selbstwirksamkeit, Optimismus, Pessimismus), RSES (Selbstwertgefühl).

Insgesamt wurden 30-60 Minuten für die Beantwortung der Fragebögen und Blutentnahme eingeplant. Zu T1 wurde im Set der Fragebögen eine Einwilligungserklärung zur Unterschrift beigelegt. Des Weiteren war das Set so aufgebaut, dass auf der zweiten Seite die folgenden, für diese Arbeit relevanten, Angaben gemacht wurden:

- Fester Partner (ja/nein)
- Raucher (ja/nein)
- Schulabschluss (noch in der Schule/ kein Schulabschluss/ Haupt-/ Volksschulabschluss, Realschulabschluss/ mittlere Reife/ polytechn. Oberschule, Abitur/ Fachabitur)
- Berufsschulabschluss (ohne Berufsschulabschluss/ noch in Ausbildung, Lehre/ Fachschule, Meister, Fachhochschule/ Universität)

#### **2.4.1 PHQ-9**

Der Gesundheitsfragebogen PHQ (Patient Health Questionnaire) wurde vornehmlich zum Screening häufiger psychischer Störungen erstellt, der in der klinischen Praxis sowie zu Forschungszwecken seine Anwendung findet. Dieser Fragebogen eignet sich sowohl zum Screening als auch zur Erstdiagnostik und zur Verlaufsbeurteilung von psychischen Störungen (Löwe et al., 2002). Das Konzept wurde ursprünglich für die Primärmedizin entwickelt, insbesondere für psychische Erkrankungen von physisch Erkrankten. Es existiert eine Kompletversion zur Diagnostik von somatoformen Störungen, depressiven Stö-

rungen, Angststörungen, Essstörungen und Alkoholmissbrauch. Angepasst an die Fragestellung dieser Arbeit wurde der Fragebogen PHQ-9, die Kurzversion, zur Diagnostik einer Major Depression verwendet. Voraussetzung ist ein Ausschluss von organischen Ursachen oder Substanzmissbrauch im Anschluss an die Tests beziehungsweise zu Beginn der Therapie. Bestehend aus neun Items ist der Test ein Selbstbeurteilungsbogen zur Beurteilung der letzten zwei Wochen der Patientinnen. Die Antwortmöglichkeiten sind in vier Stufen eingeteilt (null bis drei Punkte). Die Auswertung ist anhand des Skalensummenwerts möglich, welcher sich im Intervall zwischen null und 27 Punkten bewegt. Bei einem Punktwert zwischen null und vier wird von keiner depressiven Störungen ausgegangen, der Summenwert von fünf bis neun wird als milde Symptomatik gewertet, zehn bis 14 mittelgradiges und 15-19 als ausgeprägtes depressives Syndrom. Bei einem Punktwert von 20-27 wird von einer schwerwiegenden Symptomatik und Schweregrad ausgegangen (Löwe et al., 2002). Ursprünglich wurde die amerikanische Originalversion des „Gesundheitsfragebogens für Patienten“ an das Klassifikationssystem DSM-IV angelehnt. In Deutschland beziehungsweise anderen europäischen Ländern findet der Diagnoseschlüssel des ICD-10 mehr Eingang, daher wurde die Tabelle für beide Klassifikationssysteme erweitert. Die Validität wurde mehrfach als gut bestätigt und für die Diagnose der Major Depression als ausgezeichnet gewertet (Gräfe et al., 2004; Kroenke et al., 2001). Außerdem wurde die Praktikabilität, gute Akzeptanz und Zuverlässigkeit hervor gehoben (Gräfe et al., 2004; Kroenke et al., 2001).

#### **2.4.2 HADS-D**

Ursprünglich veröffentlichten Zigmond A. S. und Snaith R. P. (1983) 1983 den Fragebogen HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Die erste deutschsprachige Version wurde 1995 von Herrmann herausgebracht. Die Verwendung des Fragebogens ist vornehmlich zum Screening sowie zur Verlaufsbeurteilung von psychischen Störungen, insbesondere in den Feldern der somatischen und psychosomatischen Medizin für Patientinnen ab 15 Jahren vorgesehen (Geue et al., 2016). Das Konzept beruht auf einer Selbstbeurteilung über die letzte Woche der Patientinnen. Der Aufbau des Fragebogens ist zweidimensional aufgebaut. Der Fragebogen gliedert sich in jeweils sieben Items für Angst und Depressionen, welche alternierend angeordnet sind. Der Fragebogen beinhaltet bei der Skala der Depressionen die Leitsymptome einer depressiven Episode. Dazu zählen: Anhedonie (Verlust an Lebensfreude und Motivation), Interessenverlust, Freudlosigkeit

und Antriebsminderung (Geue et al., 2016). Die Antwortmöglichkeiten sind vierstufig (null bis drei Punkte), dabei beträgt der Zeitaufwand für alle Items zwei bis sechs Minuten. Die Beurteilung wird anhand der Summe der jeweils sieben Items je Skala vorgenommen. Der Gesamtwert variiert zwischen null und 21 je Skala. Werte zwischen null und sieben gelten als unauffällig, Werte von acht bis zehn als fraglich beziehungsweise grenzwertig und Werte von über elf als sicher auffällig. Laut Herrmann (1997) ist von einer hohen Akzeptanz sowie guten Reliabilität und Validität des Fragebogens auszugehen. Ursprünglich wurde keine Addition beider Skalen vorgesehen, jedoch existieren auch Beurteilungswerte für alle 14 Items zu einer Gesamtskala (null bis 42 Punkte) (Singer et al., 2009). In dieser Arbeit wird nur die Skala für Depressivität (HADS-D) verwendet.

### **2.4.3 SF-12**

Der SF-36 Health Survey wurde von (J. E. Ware et al., 1993) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Die Kurzversion SF-12 des SF-36 wurde drei Jahre später zur einfacheren Handhabung erstellt (J. Ware et al., 1996). Die deutsche Fassung entstand 1998 (Morfeld et al., 2005). Der Fragebogen umfasst zwölf Items zur subjektiven Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der vergangenen Woche. Der Fragebogen existiert in zwei Formen, der Selbst- und der Fremdbeurteilung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Selbstbeurteilungsfragebogen verwendet. Der Vorgänger SF-36 umfasst die Bewertung von acht Bereichen:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Schmerz
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Die Bereiche des SF-12 gliedern sich auf in zwei Subskalen, körperliche und psychische Gesundheit, mit jeweils sechs Items. Zur Berechnung des Gesamtwertes werden alle Zah-

lenwerte aufsummiert, wobei der Endwert zwischen null und 100 variiert. Die Auswertung erfolgt gemäß der Empfehlung der Auswertungsprozedur des Herstellers, dafür müssen Rohwerte gemäß der Anleitung transformiert werden. Eine hohe Lebensqualität geht mit hohen Gesamtwerten einher. Gemäß der Autoren (Wirtz et al., 2018b) wurde anhand einer deutschen Stichprobe eine Normierung vorgenommen. Für den 50. Prozentrang ist der Skalenwert 54 für die körperliche Gesundheit und 53 für die psychische Gesundheit (Wirtz et al., 2018a). Die Validität und Reliabilität des SF-12 wurde mehrfach nachgewiesen (Bullinger, 1995; Walsh & Partin, 1997; Wei et al., 2000).

#### **2.4.4 SCL90**

Der Ursprung der Symptom-Checkliste ist vielfältig. So gilt als einer der ersten Vorläufer die Hopkins Symptom Checklist-90 zur Untersuchung der Effekte der Psychotherapie (Lipman et al., 1979). Die heute gültige Symptom Checklist-90 wurde von Derogatis et al. 1977 entwickelt (Cleary & Derogatis, 1977; Derogatis & Cleary, 1977). Der SCL90 Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der psychischen Belastung, welcher ungefähr zehn bis fünfzehn Minuten in Anspruch nimmt. Mit dem SCL90 werden die psychischen Symptome der letzten sieben Tage erfasst, darunter werden jedoch keine beständigen Persönlichkeitsmerkmale erfasst. In diesem Selbstbeurteilungsbogen wird die Ausprägung anhand einer fünfstufigen Skala (null bis vier Itemwert) gemessen. Der Fragebogen besteht aus 90 Fragen (Items) mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten, welche sich auf neun Bereiche fokussieren: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/ Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus. Die Skala zur Depressivität umfasst Traurigkeit, Freude an Sexualität, das Selbstwertgefühl oder Antriebsminderung. In dieser Arbeit wird, angepasst an die Fragestellung, die Depressivitätsskala verwendet. Diese besteht aus 13 Items, die Nummern der Items lauten: 5, 14, 15, 20, 22, 26, 29, 30, 31, 32, 54, 71, 79 (Franke, 2002). Die Gesamtpunktzahl für Depressivität kann zwischen null und maximal 52 Punkten variieren. Wenn der Mittelwert einen Wert von größer gleich 1,75 erreicht, dann ist eine psychische Störung wahrscheinlich (Lundin et al., 2015). Die SCL90 DEP Subskala stimmt mit der Erkennung von Depression nach DSM (-III/ -IV) überein (Holi, 2003; Lundin et al., 2015). Laut Franke (2002) ist die Objektivität sichergestellt. Die Reliabilität des Tests hat eine gute interne Konsistenz. Der Test zeigt ferner eine gute Testwiederholungsreliabilität und Validität (Franke, 2002). Höchste

Korrelationen können anhand der Depressivitätsskala mit dem Beck Depressions-Inventar und der Depressivitätsskala von Zerssen nachgewiesen werden. Dies zeugt von einer sehr guten Validität für diese Skala (Franke, 2002). Der SCL90 eignet sich gut zur Prä-Post-Messung beziehungsweise Verlaufskontrolle.

## **2.5 Statistische Methode**

Die statistische Berechnung erfolgte mit STATA 14.2 und die graphische Darstellung mit GraphPad Prism 5.01. Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Korrektur auf  $\alpha = 0,0125$  adjustiert, um die Alpha-Fehler-Kumulierung zu vermeiden. Die Bonferroni-Korrektur ist eine Methode, welche beim multiplen Testen benötigt wird, um den Fehler 1. Art zu minimieren. Ein Nachteil ist, dass das Verfahren als streng konservativ gilt und somit das Risiko eines Fehlers 2. Art steigt (Curtin & Schulz, 1998). Aufgrund dessen wird das Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  als Tendenz anerkannt.

### **2.5.1 Patientinnenauswahl**

Wie im folgenden Flussdiagramm (Abbildung 1) dargestellt, wurde die finale Stichprobe der relevanten Patientinnen auf Basis eines mehrstufigen Ausschlussprozesses bestimmt.

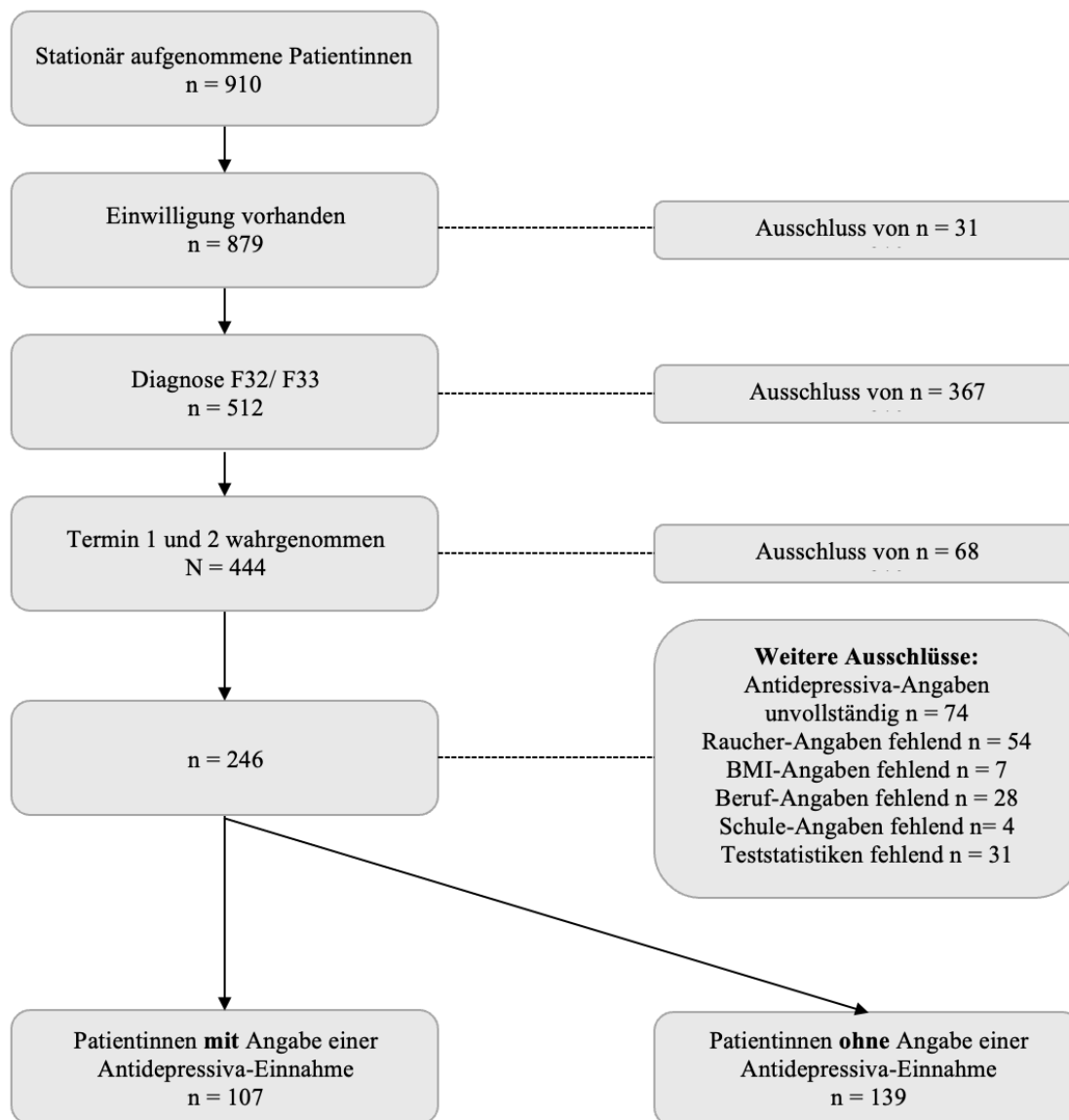


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Patientinnenauswahl

Ausgehend von 910 Patientinnen, die von 2012 bis 2018 sukzessive in die Basisdokumentation Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie am Standort Gießen aufgenommen wurden, wurde zunächst geprüft, ob die Einwilligung zur wissenschaftlichen Auswertung schriftlich vorhanden war, was zu einem Ausschluss von 31 Patientinnen führte<sup>4</sup>. Anschließend wurden die Patientinnen, bei denen die relevanten Diagnosen F32 und F33

<sup>4</sup> Die in dieser Studie verwendete Einwilligungserklärung ist im Anhang dargestellt.

nach ICD-10 nicht diagnostiziert wurden, ausgeschlossen. Basierend auf diesem Kriterium wurden 367 Patientinnen ausgeschlossen. Ein weiteres Kriterium war die Teilnahme sowohl an Termin 1 (Aufnahme) als auch an Termin 2 (Entlassung). Zum Einschluss in die Auswertung mussten die Patientinnen an der Aufnahme und Abschlussuntersuchung teilgenommen haben, welche unter anderem die Beantwortung der Fragebögen beinhaltete. Insgesamt wurden dadurch weitere 68 Patientinnen aus der finalen Stichprobe ausgeschlossen. Weitere Exklusionskriterien waren:

- Antidepressiva-Angaben in der Basisdokumentation unvollständig (n = 74)
- Raucher-Angaben fehlend (n = 54)
- BMI-Angaben fehlend (n = 7)
- Beruf-Angaben fehlend (n = 28)
- Schule: Sonstiges (keine Zuordnung möglich) (n = 4)
- Primäre Teststatistiken fehlend (PHQ-9 und HADS-D) (n = 31)

Die finale Stichprobe umfasst insgesamt 246 Patientinnen, wovon 107 die Einnahme von Antidepressiva bei Aufnahme angaben und 139 keine Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme angaben.

### **2.5.2 Matching Verfahren**

Wie im Kapitel zum Studiendesign näher beschrieben, handelt es sich bei den in dieser Arbeit verwendeten Daten um Beobachtungsdaten. Nicht-experimentelle Beobachtungsdaten haben dabei den Vorteil, das reales Verhalten untersucht werden kann. Auf der anderen Seite erschwert diese Art von Daten kausale Schlussfolgerungen über Ursache-Wirkungs-Mechanismen, da nicht nur die zu erklärenden Variable, sondern auch die erklärenden Variablen nicht zwingend als exogen gegeben angenommen werden können. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde in dieser Arbeit das Nearest Neighbor Matching Verfahren verwendet. Der Grundidee des Matching-Verfahrens folgend, wurden alle Patientinnen, die bei Aufnahme die Einnahme von Antidepressiva angaben, der Antidepressiva-Gruppe (AD-G) zugeordnet. Aus der Gruppe der Patientinnen, die bei Aufnahme keine Einnahme von Antidepressiva angaben, wurde eine Teilgruppe durch ein unten näher beschriebenes Matchingverfahren mit dieser Patientinnen-Gruppe gematcht, so dass eine Vergleichsgruppe (VG) entstand, die der AD-G hinsichtlich vorher festgelegter Eigenschaften möglichst ähnlich war. Ausgehend von dem Matching konnte

dann für die Schätzung des Treatment-Effekts das fehlende hypothetische Ergebnis für jedes Individuum durch Verwendung eines Durchschnitts der Ergebnisse ähnlicher Patientinnen aus der VG genutzt werden (Gangl & DiPrete, 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein 1:1 Matching durchgeführt, das heißt, jede Patientin aus der AD-G wurde mit einer Patientin aus der VG gematcht. Zur Vermeidung von Störfaktoren und Verzerrungen der Ergebnisse wurden dabei definierte Matching-Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme genutzt.

Insgesamt wurden für das Matchingverfahren neun Parameter berücksichtigt. Beim Matching wurde zwischen exaktem Matching – insbesondere bei kategorischen Variablen – und Nearest-Neighbor Matching unterschieden. Exakt gematcht wurden folgende drei Matchingparameter:

- Geschlecht
- Diagnose und Schweregrad der depressiven Erkrankung
- Zusatzdiagnose (davon nur psychisch, nur somatisch, beides oder keine Zusatzdiagnose)

Für die restlichen sechs Parameter wurde als Nearest-Neighbor-Matching Verfahren das Mahalanobis Distanzmaß verwendet (Chopra et al., 2021; Yao & Lin, 2021). Das Verfahren ist besonders geeignet, wenn es viele zusammenhängende Einflussfaktoren gibt, da es Verzerrungen bei dem Matching minimiert. Es verbessert die Vergleichbarkeit zwischen Gruppen (Bacher, 2002; Noah Greifer, 2025).

Die hier relevanten Matchingparameter waren folgende:

- Alter
- BMI
- Vorhandensein eines festen Partners
- Rauchen
- Schulabschluss
- Berufsschulabschluss

Die stringente Vorgabe für das exakte Matching resultiert in einer Reduktion der Stichprobengröße, da für einige Patientinnen in der AD-G keine Matching-Partner unter den

Patientinnen gefunden werden konnten, die bei Aufnahme keine Einnahme von Antidepressiva angegeben hatten. Die finale Stichprobe, auf Basis derer alle weiteren Analysen durchgeführt werden, umfasst schließlich je 85 Patientinnen in der AD-G und 85 Patientinnen in der VG.

Für den Gruppenvergleich wurde eine Differenz-in-Differenz Methode angewandt (Baldwin et al., 2014; Wooldridge, 2013; Zeeck et al., 2015). So kann die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gruppen sowie auch die Differenz der Veränderung zwischen der VG und der AD-G betrachtet werden. Hierfür wird die folgende Gleichung geschätzt:

$$\text{Fragebogenwert}_{it} = (\beta_0 + \beta_1 AD_{it}) + \beta_2 Post_i + \beta_3 (AD_{it} * Post_i) + \varepsilon_{it}$$

wobei  $AD$  und  $Post$  Indikatorvariablen sind und der Fragebogenwert als Synonym für die jeweiligen Ergebnisse der Fragebögen dient.  $AD$  ist 1 für die AD-G und 0 für die VG, wohingegen  $Post$  0 für den Zeitpunkt T1 (Aufnahme) und 1 für den Zeitpunkt T2 (Entlassung) ist. Der zentrale Effekt wird durch den Koeffizienten  $\beta_3$  abgebildet. Ein signifikanter Wert für  $\beta_3$  gibt an, dass die Veränderung der Fragebogenwerte zwischen den Gruppen sich systematisch unterscheidet.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 910 Patientinnen zwischen 2012 und 2018 in die Basisdokumentation aufgenommen, wovon 246 Teilnehmer und Teilnehmerinnen<sup>5</sup> in die vorliegende Auswertung als Ausgangsstichprobe inkludiert wurden. Durch das Matching reduziert sich die Anzahl der betrachteten Patientinnen auf insgesamt 170 gematchte Patientinnen. Im Folgenden sollen zunächst die beiden Stichproben deskriptiv beschrieben werden und anschließend die Ergebnisse der Hypothesenüberprüfung dargestellt werden.

#### **3.1 Deskriptive Beschreibung der Studienpopulation und Effekt des Matching Verfahrens**

Insgesamt konnten im Untersuchungszeitraum  $n = 107$  Patientinnen mit depressiver Erkrankung identifiziert werden, die bei Aufnahme in die stationäre multimodale psychosomatische Komplexbehandlung die Einnahme von Antidepressiva angaben. Insgesamt  $n = 139$  Patientinnen ohne Angabe von Antidepressiva-Einnahme konnten im gleichen Untersuchungszeitraum in die statistische Auswertung der Ausgangsstichprobe eingeschlossen werden. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Anschließend wurde kontrolliert, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AD-G und der VG bestehen. Hierfür wurde die Chi-Quadrat-Statistik oder Mann-Whitney-U-Test berechnet beziehungsweise ein t-Test bei metrischen Variablen (Alter in Jahren) durchgeführt. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die linke Hälfte der Tabelle zeigt die Gruppenunterschiede vor der Anwendung des Matching-Verfahrens, während die rechte Hälfte die Unterschiede zwischen AD-G und VG nach dem Matching beinhaltet. In beiden Fällen sind zunächst für beide Gruppen die Verteilungen der relevanten Kontrollvariablen dargestellt, gefolgt von den Chi-Quadrat-Statistiken, dem Mann-Whitney-U-Test oder dem t-Wert, einer Angabe der Freiheitsgrade und dem zugrundeliegenden Signifikanz-Wert. Die Auswahl des jeweiligen statistischen

---

<sup>5</sup> Im Folgenden werden die hier aufgeführten Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus Gründen der Lesbarkeit unter dem Begriff „Teilnehmerinnen“ zusammengefasst, dieser inkludiert jedoch weiterhin alle Geschlechter.

Tests erfolgte aufgrund der Skalierung der jeweiligen Kontrollvariable. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für nichtparametrische Variablen als Äquivalent zum t-Test für metrische Variablen angewendet. Der Pearson-Chi- $\chi^2$ -Test wurde bei kategorischen Variablen verwendet.

Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4 ergänzen die Angaben in Tabelle 3. Abbildung 2 und Abbildung 3 stellen die Altersverteilung für beide Gruppen, differenziert nach der Diagnose (F32 und F33), vor dem Matching dar. Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung für die AD-G und die VG nach dem Matching, unterschieden hinsichtlich der beiden relevanten Diagnosen F32.1 und F33.1. Aufgrund dessen, dass nach dem Matching die AD-G und VG ausschließlich auf den Diagnosen F32.1 und F33.1 basiert, sind die restlichen Diagnosen in der Abbildung nicht mit aufgeführt.

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik im Gruppenvergleich**

	Ausgangsstichprobe					gematchte Stichprobe				
	VG	AD-G	Analyse			VG	AD-G	Analyse		
			$\chi^2 / t / z$	df	p			$\chi^2 / t / z$	df	p
	(n = 139)	(n = 107)				(n = 85)	(n = 85)			
<b>Geschlecht, n (%)</b>			0,710	1	0,400 <sup>a</sup>			0,000	1	1,000 <sup>a</sup>
männlich	62 (44,6 %)	42 (39,3 %)				33 (38,8 %)	33 (38,8 %)			
weiblich	77 (55,4 %)	65 (60,7 %)				52 (61,2 %)	52 (61,2 %)			
<b>Alter, in Jahren: M (sd)</b>	35,584 (± 12,874)	44,300 (± 13,112)	-5,221	244	<0,001 <sup>b</sup>	42,369 (± 12,206)	45,426 (± 13,012)	-1,580	168	0,135 <sup>b</sup>
<b>BMI, n (%)</b>			-1,757	3	0,079 <sup>c</sup>			-0,044	3	0,965 <sup>c</sup>
<18.5	10 (7,2 %)	4 (3,7 %)				3 (3,5 %)	2 (2,4 %)			
18.5<=x<25	61 (43,9 %)	39 (36,5 %)				27 (31,8 %)	31 (36,5 %)			
25<=x<30	33 (23,7 %)	30 (28,0 %)				29 (34,1 %)	23 (27,1 %)			
>30	35 (25,2 %)	34 (31,8 %)				26 (30,6 %)	29 (34,0 %)			
<b>Raucher, n (%)</b>			0,332	1	0,564 <sup>a</sup>			0,591	1	0,442 <sup>a</sup>
ja	65 (46,8 %)	54 (50,5 %)				37 (43,5 %)	42 (49,4 %)			
nein	74 (53,2 %)	53 (49,5 %)				48 (56,5 %)	43 (50,6 %)			
<b>Schulabschluss, n (%)</b>			2,002	4	0,045 <sup>c</sup>			0,358	4	0,721 <sup>c</sup>
noch in der Schule	1 (0,7 %)	1 (0,9 %)				0 (0 %)	0 (0 %)			
kein Schulabschluss	3 (2,2 %)	2 (1,9 %)				0 (0 %)	2 (2,4 %)			
Hauptschul-/ Volksschulabschluss	29 (20,9 %)	34 (31,8 %)				21 (24,7 %)	28 (32,9 %)			
Realschulabschluss/ mittlere Reife/ polytechn. Oberschule	44 (31,6 %)	34 (31,8 %)				41 (48,2 %)	26 (30,6 %)			
Abitur/ Fachabitur	62 (44,6 %)	36 (33,6%)				23 (27,1 %)	29 (34,1 %)			

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik im Gruppenvergleich (Fortsetzung)**

	Ausgangsstichprobe			gematchte Stichprobe						
	VG	AD-G	Analyse			VG	AD-G	Analyse		
			$\chi^2$ / t / z	df	p			$\chi^2$ / t / z	df	p
<b>Berufsschulabschluss, n (%)</b>			4,409	3	0,353 <sup>c</sup>			-0,095	3	0,925 <sup>c</sup>
ohne Berufsschulabschluss/ noch in Ausbildung	44 (31,7 %)	29 (27,1 %)				20 (23,5 %)	26 (30,6 %)			
Lehre/ Fachschule	64 (46,0 %)	59 (55,1 %)				58 (68,2 %)	44 (51,8 %)			
Meister	7 (5,0 %)	2 (1,9 %)				1 (1,2 %)	2 (2,3 %)			
Fachhochschule/ Universität	24 (17,3 %)	17 (15,9%)				6 (7,1 %)	13 (15,3 %)			
<b>In Partnerschaft, n (%)</b>			0,275	1	0,600 <sup>a</sup>			0,215	1	0,643 <sup>a</sup>
ja	80 (57,6 %)	58 (54,2 %)				49 (57,6 %)	46 (54,1 %)			
nein	59 (42,4 %)	49 (45,8 %)				36 (42,4 %)	39 (45,9 %)			
<b>Diagnose, n (%)</b>			13,633	4	<b>0,009<sup>a</sup></b>			0,000	4	1,000 <sup>a</sup>
F32.0	0 (0)	2 (1,9 %)				0 (0 %)	0 (0 %)			
F32.1	63 (45,3 %)	29 (27,1%)				23 (27,1 %)	23 (27,1 %)			
F32.2	6 (4,3 %)	2 (1,9 %)				0 (0 %)	0 (0 %)			
F33.1	64 (46,1 %)	64 (59,8 %)				62 (72,9 %)	62 (72,9 %)			
F33.2	6 (4,3 %)	10 (9,3 %)				0 (0 %)	0 (0 %)			
<b>Zusatzdiagnose, n (%)</b>			6,837	3	0,077 <sup>a</sup>			0,000	3	1,000 <sup>a</sup>
davon nur psychisch	29 (20,9 %)	21 (19,6 %)				16 (18,8 %)	16 (18,8 %)			
davon nur somatisch	32 (23,0 %)	16 (15,0 %)				9 (10,6 %)	9 (10,6 %)			
davon beides	64 (46,0 %)	65 (60,7 %)				60 (70,6 %)	60 (70,6 %)			
keine	14 (10,1 %)	5 (4,7 %)				0 (0 %)	0 (0 %)			

Die Daten sind in absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten angegeben; M ist der Mittelwert, sd die Standardabweichung; <sup>a</sup> Pearson-Chi-X2-Test; <sup>b</sup> T-Test; <sup>c</sup> Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveau **p = 0,05**

Das Geschlecht wurde in männlich und weiblich eingeteilt und weist weder vor noch nach dem Matching der Stichproben einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. In der gematchten Stichprobe sind in beiden Gruppen jeweils 52 weibliche und 33 männliche Patientinnen. Der Gesamtanteil der weiblichen Patientinnen (61,2%) ist höher als der der männlichen Patienten (38,8%).

Die Verteilung des Alters unterscheidet sich in der Ausgangsstichprobe vor dem Matching signifikant zwischen den Gruppen. Der Mittelwert beträgt in der Gruppe ohne Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme 35,6 Jahre und mit Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme 44,3 Jahre, letztere waren also älter. Durch Anwendung des Matching Verfahrens wurde die Differenz angeglichen, sodass in VG der Altersdurchschnitt anschließend bei 42,4 Jahren und der Durchschnitt in der AD-G bei 45,4 Jahren liegt. Der verbleibende Unterschied ist dabei nicht mehr statistisch signifikant. Der Effekt des Matchings hinsichtlich der Unterschiede in der Altersverteilung wird auch anhand der Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 sichtbar. Während sich die Altersverteilung insbesondere bei Patientinnen mit einer F32-Diagnose eminent zwischen den beiden untersuchten Gruppen unterschied (siehe Abbildung 2), glichen sich die Verteilungen nach dem Matching, wie in Abbildung 4 dargestellt, sowohl für Patientinnen mit einer F32-Diagnose als auch für Patientinnen mit einer F33-Diagnose zwischen beiden Gruppen an. Wie in den vorherigen Kapiteln erwähnt, verdeutlichen die Abbildungen, dass die untersuchten Patientinnen vornehmlich unter der Diagnose F32.1 und F33.1 leiden.

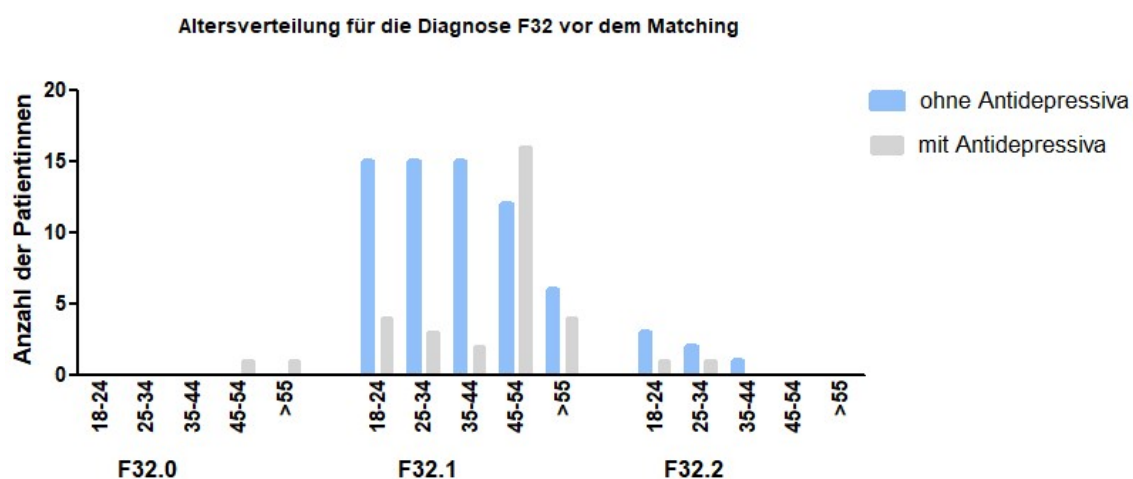


Abbildung 2: Altersverteilung für die Diagnose F32 vor dem Matching

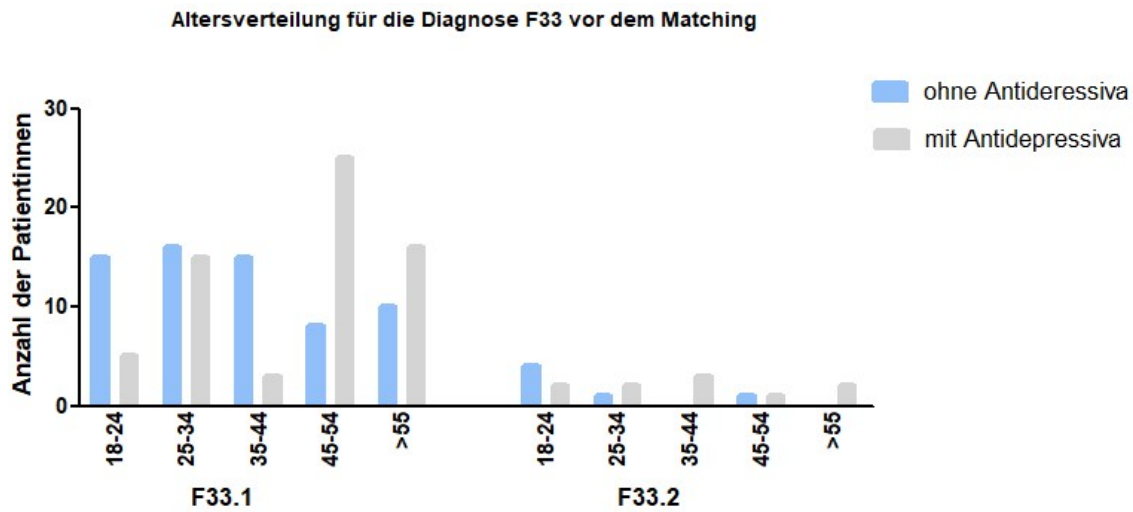


Abbildung 3: Altersverteilung für die Diagnose F33 vor dem Matching

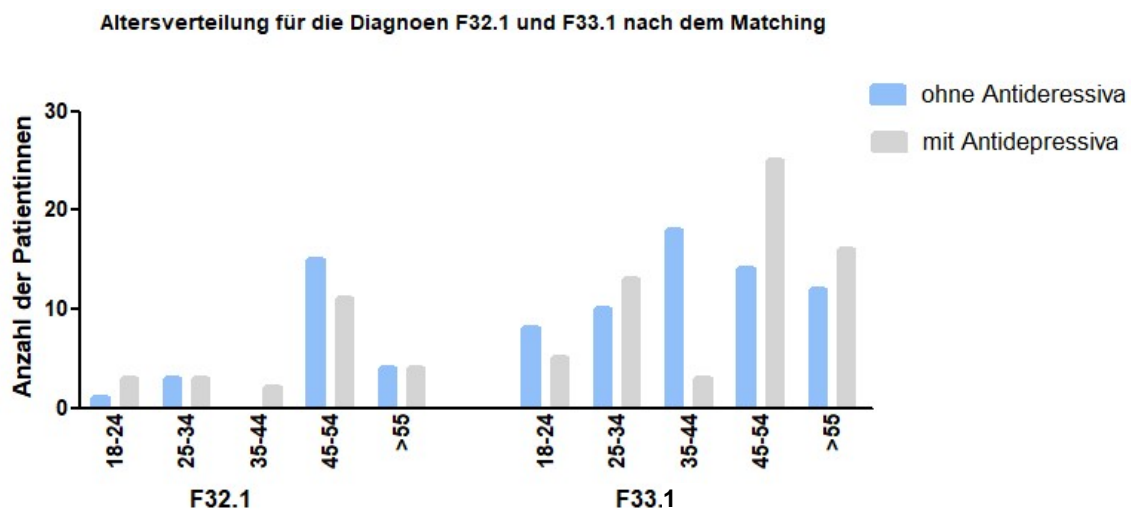


Abbildung 4: Altersverteilung für die Diagnosen F32.1 und F33.1 nach dem Matching

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde, orientiert an der aktuellen S3 Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Essstörungen, in vier Gruppen gegliedert: 1)  $BMI < 18,5$ , 2)  $18,5 \leq BMI < 25$ , 3)  $25 \leq BMI < 30$  und 4)  $BMI > 30$  (Herpertz et al., 2018). Die Verteilung des BMIs offenbarte weder in der Ausgangs- noch in der gematchten Stichprobe statistisch signifikante Unterschiede. Die Anzahl der Patientinnen ist dabei sowohl in den AD-G als auch in der VG annähernd gleichmäßig auf die BMI-Kategorien zwei bis vier verteilt, während nur eine marginale Anzahl der Patientinnen in der untergewichtigen ersten BMI-Kategorie zu verorten ist.

Die beiden Kontroll-Variablen Rauchen und Partnerschaft wurden anhand der Angaben der Patientinnen in „ja“ oder „nein“ unterteilt. Dabei liegt der Anteil der rauchenden Patientinnen in der gematchten Stichprobe bei 49,4% in der VG und bei 43,5% in der AD-G. Bei den nicht-rauchenden Patientinnen sind es 50,6% in der VG und 56,5% in der AD-G. Sowohl vor dem Matching als auch nach dem Matching kann kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (vor dem Matching  $p = 0,564$ ; nach dem Matching  $p = 0,442$ ).

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich in der Partnerschaftsvariable. Der prozentuale Anteil der Patientinnen, welche sich in einer festen Partnerschaft befinden, beziffert sich in der gematchten Stichprobe für die Gruppe mit Antidepressiva-Einnahme auf 54,1% und für die Gruppe ohne Antidepressiva-Einnahme auf 57,6%. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, sowohl vor als auch nach dem Matching (vor dem Matching:  $p = 0,600$ ; nach dem Matching  $p = 0,643$ ).

Der Schul- und Berufsschulabschluss wurde ebenfalls von den Patientinnen zu Beginn des Fragebogens abgefragt. Die anzukreuzenden Möglichkeiten der Kategorie Schulabschluss waren: „noch in der Schule“, „kein Schulabschluss“, „Sonderschulabschluss“, „Haupt-/ Volksschulabschluss“ und „Abitur/ Fachabitur“. Der überwiegende Anteil der untersuchten Patientinnen hat angegeben, mindestens einen Hauptschulabschluss erlangt zu haben. Während es in der Ausgangsstichprobe statistisch signifikante Unterschiede zwischen der AD-G und der VG gibt ( $p = 0,045$ ), insbesondere liegt die Anzahl der Patientinnen mit Abitur in der AD-G Gruppe niedriger, führt das Matching zur Angleichung der Verteilungen, sodass die Unterschiede nicht mehr signifikant sind ( $p = 0,721$ ).

Die anzukreuzenden Alternativen für die Kategorie Berufsschulabschluss waren: „noch ohne Berufsschulabschluss/ in der Ausbildung“, „Lehre/ Fachschule“, „Meister“, „Fachhochschule/ Universität“. In der Ausgangsstichprobe gibt es zwischen beiden untersuchten Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied, gleichermaßen gibt es diesen nicht in der gematchten Stichprobe (vor dem Matching  $p = 0,353$ ; nach dem Matching  $p = 0,925$ ). Die Mehrzahl der Patientinnen hat angegeben, sich noch in der Ausbildung zu befinden beziehungsweise keinen Berufsschulabschluss (nach dem Matching ohne AD: 23,5%; mit AD: 30,6%) erlangt zu haben oder eine Lehre beziehungsweise Fachschule (nach dem Matching ohne AD: 68,2%; mit AD: 51,8%) abgeschlossen zu haben.

Insgesamt lässt sich wie angenommen feststellen, dass der größte Anteil der Patientinnen in dieser Stichprobe beziehungsweise in der Psychosomatik allgemein unter mittelgradigen Depressionen (F32.1) (nach dem Matching beide Gruppen: 27,1%) oder rezidivierende mittelgradigen Depressionen (F33.1) (nach dem Matching beide Gruppen: 72,9%) leiden. Während in der Ausgangsstichprobe statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Diagnose festgestellt werden konnten, die insbesondere aus einem deutlich höheren Anteil der F32.1 Diagnose in der VG resultierten, führte das Matching zur Eliminierung dieses Unterschieds und in Summe zu einer identischen Verteilung der Diagnosen in der AD-G und VG.

Ferner wurden die beiden untersuchten Gruppen nach Zusatzdiagnosen gematchten. Darunter wurde nach Art der ICD-10 Diagnosen unterschieden: „davon psychisch“, „davon somatisch“, „beides“, „keine“. Weder vor noch nach dem Matching-Verfahren waren statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen (vor dem Matching  $p = 0,077$ ; nach dem Matching  $p = 1,000$ ). Die untersuchten Patientinnen haben in beiden Stichproben primär sowohl psychische (nach dem Matching beide Gruppen nur psychisch: 18,8%) als auch somatische (nach dem Matching beide Gruppen nur somatisch: 10,6%) Zusatzdiagnosen (nach dem Matching beide Gruppen beide Arten der Zusatzdiagnosen: 70,6%).

### **3.2 Antidepressive Medikation**

Wie in Kapitel 1.5.6 erläutert, werden bei der medikamentösen Behandlung von Depressionen diverse Substanzklassen eingesetzt. In der hier untersuchten gematchten Studienpopulation wird Citalopram, ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer, am häufigsten eingenommen. Gemessen an der absoluten Häufigkeit folgen Mirtazapin, Venlafaxin, Sertalin und Duloxetin in der Liste der eingesetzten Medikamente in der AD-G. Angaben dazu, wie lange bereits Antidepressiva eingenommen wurden oder welcher Schweregrad der Erkrankung bei Beginn der Einnahme vorlag, standen leider nicht zur Verfügung. Bei 56 Patientinnen blieb die Medikation ab dem Aufnahmezeitpunkt unverändert. Insgesamt wurde bei 29 Patientinnen aus der AD-G während der stationären Psychotherapie eine Veränderung in der antidepressiven Medikation zwischen Aufnahme und Entlassung vorgenommen. Die Veränderungen der Pharmakotherapie umfassten Dosisreduktionen, Dosiserhöhungen oder Anpassungen bei der Einnahme von zwei Antidepressiva, wobei eines erhöht, abgesetzt, gewechselt oder reduziert wurde. Bei drei Pati-

entinnen wurde die pharmakologische antidepressive Therapie vollständig abgesetzt, so dass kein Antidepressivum mehr eingenommen wurde. Bei zwei Patientinnen aus der VG wurde im Rahmen der stationären Behandlung neu mit einer medikamentösen antidepressiven Therapie begonnen. Insgesamt werden 39 Veränderungen bei 28 Patientinnen vorgenommen.

**Tabelle 4 AD Einnahme zwischen T1 und T2**

	Einnahme zu Beginn	Unveränderte Einnahme		Veränderung zwischen T1 und T2			
			Davon Monotherapie	Abgesetzt	Erhöht	Reduziert	Neu hinzugenommen
Citalopram	19	13	12	6			
Mirtazapin	14	7	4	4	3		4
Duloxetin	7	5	4	1		1	1
Venlafaxin	9	7	7	1		1	
Opipramol	7	5	4	2			
Sertraline	7	6	3			1	
Agomelatin	5	4	4			1	1
Ami- triptylin	3	1		2			
Escitalo- pram	5	2	2	1	1	1	1
Trimi- pramin	3	2			1		
Fluoxetin	3	3	2				4
Bupropion	2	2	1				
Clomi- pramin	1	1	1				
Doxepin	3	2	1	1			
Lithium	1	1					
Paroxetine	1	1					1
Anzahl AD	90	62	45	18	5	5	12
Anzahl AD Patientinnen	85	56			29		

### **3.3 Gruppenunterschiede zwischen Patientinnen, die bei Aufnahme eine Antidepressiva Einnahme angaben und solchen ohne in der gematchten Studienpopulation**

#### ***3.3.1 Überprüfung der Voraussetzung für den t-Test***

Um im Folgenden Gruppenunterschiede zwischen der AD-G und der VG hinsichtlich der Fragebögen zur Ermittlung der depressiven Symptomatik, der Lebensqualität und weiterer psychischer Symptome mittels eines t-Tests untersuchen zu können, musste zunächst untersucht werden, ob die Voraussetzungen hierfür gegeben waren. Zunächst konnte festgehalten werden, dass die Messwerte für beide untersuchten Gruppen unabhängig voneinander waren, da keine Patientin in beiden Gruppen vertreten war. Zudem setzt der t-Test als parametrisches Verfahren normalverteilte Teststatistiken in beiden Gruppen voraus, um sinnvoll zu interpretierende Ergebnisse zu liefern, da andernfalls Verzerrung des geschätzten Konfidenzintervalls anzunehmen sind. Um diese Voraussetzung zu testen, wurde der Shapiro-Wilk Test (Mohd Razali & Bee Wah, 2011; Shapiro & Wilk, 1965) verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengetragen. Außer bei PHQ-9 und SCL90 DEP zum Zeitpunkt T1 sind für alle verwendeten Fragebögen die Ergebnisse statistisch signifikant und somit muss davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht normalverteilt sind.

**Tabelle 5: Shapiro-Wilk Test zur Überprüfung der Normalverteilung in den relevanten Fragebögen**

Fragebogen	W	z	p
<b>PHQ-9</b>			
T1	0,987	1,113	0,133
T2	0,938	4,740	<0,001
<b>HADS-D</b>			
T1	0,973	2,856	<b>0,002</b>
T2	0,955	4,006	<0,001
<b>SCL90 DEP</b>			
T1	0,991	0,354	0,362
T2	0,912	5,443	<0,001
<b>SF-12</b>			
<i>Körperlich</i>			
T1	0,973	2,840	<b>0,002</b>
T2	0,957	3,946	<0,001
<i>Psychisch</i>			
T1	0,976	2,587	<b>0,005</b>
T2	0,964	3,520	<0,001
<b>Cortisol (µg/dl)</b>			
T1	0,949	4,302	<0,001
T2	0,955	4,048	<0,001
<b>Leukozyten (Giga/l)</b>			
T1	0,926	5,143	<0,001
T2	0,950	4,244	<0,001

Signifikanzniveau  $p = 0,05$

In der ersten Spalte sind die relevanten Fragebögen, jeweils mit den beiden Untersuchungszeitpunkten dargestellt. In der zweiten Spalte ist die jeweilige W-Teststatistik dargestellt, gefolgt von der z-Statistik und der daraus abgeleiteten Signifikanz in den Spalten drei und vier. Mit der Nullhypothese, dass eine Normalverteilung der Grundgesamtheit vorliegt, kann nicht mehr von einer Normalverteilung ausgegangen werden, wenn der p-Wert unterhalb der 0,05-Grenze liegt (Shapiro & Wilk, 1965).

Desweiteren wird Homoskedastizität, also die Gleichheit der Varianzen in beiden Gruppen, vorausgesetzt. Durch Heteroskedastizität wird die Schätzung derart verzerrt, dass die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art erhöht wird. Um diese Voraussetzung für die verwendeten Fragebögen zu überprüfen, wurde der Breusch-Pagan Test (Breusch & Pagan, 1979) durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 präsentiert.

**Tabelle 6: Breusch-Pagan Test auf Homoskedastizität in den beiden Gruppen in den relevanten Fragebögen**

Fragebogen	$\chi^2$	df	p
<b>PHQ-9</b>			
T1	1,756	1	0,185
T2	4,747	1	<b>0,029</b>
<b>HADS-D</b>			
T1	0,251	1	0,617
T2	4,689	1	<b>0,030</b>
<b>SCL90 DEP</b>			
T1	0,050	1	0,823
T2	5,816	1	<b>0,016</b>
<b>SF-12</b>			
<i>Körperlich</i>			
T1	0,014	1	0,907
T2	0,802	1	0,370
<i>Psychisch</i>			
T1	1,030	1	0,310
T2	2,032	1	0,154
<b>Cortisol (<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math>)</b>			
T1	2,068	1	0,150
T2	0,480	1	0,488
<b>Leukozyten (Giga/l)</b>			
T1	1,042	1	0,307
T2	0,820	1	0,365

Signifikanzniveau  $p = 0,05$

Analog zum Aufbau in der vorherigen Tabelle, ist in der letzten Spalte die statistische Signifikanz dargestellt. Ausgehend von der Nullhypothese, dass die die Varianz für beide Gruppen identisch ist, deutet ein p-Wert von kleiner 0,05 auf Heteroskedastizität hin. Dies ist bei den drei Fragebögen PHQ-9, HADS-D und SCL90 DEP zum Zeitpunkt T2 der Fall.

Da weder die Voraussetzung der normalverteilten Messgrößen noch in einigen Fällen die Voraussetzung der Homoskedastizität gilt, kann der standardmäßige t-Test nicht ohne weiteres verwendet werden. Um diesen Umstand Rechnung zu tragen, wurde im Folgenden auf das Bootstrapping-Verfahren zurückgegriffen (Efron, 1979). Die Grundidee hinter dem Bootstrapping ist es, x-mal mit Zurücklegen aus einer gegebenen Stichprobe zu ziehen und so eine neue Stichprobe zu generieren (in dieser Arbeit entspricht x dabei der zugrundeliegenden Stichprobengröße – 170 nach Anwendung des Matchings). Auf Basis dieser neuen Stichprobe wird die t-Statistik berechnet. Dieses Vorgehen wird in diesem konkreten Fall 1000-mal wiederholt, sodass eine datengetriebene Verteilung des t-Werts

berechnet werden kann. Mit Hilfe dieses Vorgehens kann nun die statistische Signifikanz der untersuchten Differenzen in den Fragebögen auf Basis der generierten t-Verteilung bestimmt werden, ohne dass eine Normalverteilung in der Grundgesamtheit vorliegen muss. Zusätzlich wurde in den Fällen, wo Varianzhomogenität nicht gegeben war, der t-Test um die Welch Approximation der Freiheitsgrade adjustiert (Lu & Yuan, 2010).

### 3.3.2 Fragebögen PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich

Für den Vergleich der Fragebögen PHQ-9 und HADS-D wurden beide Werte sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme T1 als auch bei der Entlassung T2 bei Patientinnen der AD-G und der VG erhoben. In beiden Gruppen umfasst die Stichprobengröße nach dem Matching 85 Patientinnen. Es wurden für beide Gruppen zunächst die Mittelwerte der Fragebögen sowie die Standardabweichungen derer ermittelt. Anschließend wurden die jeweiligen Differenzen der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen bestimmt und mittels eines t-Test hinsichtlich statistischer Signifikanz bewertet. Wie oben beschrieben, wurde die statistische Signifikanz unter Verwendung des Bootstrapping-Verfahrens bestimmt. Zusätzlich wurde die Signifikanz nach Bonferroni adjustiert ( $\alpha = 0,0125$ ). Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs wurden in Tabelle 7 zusammengetragen.

**Tabelle 7: PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich**

	VG (n = 85)	AD-G (n = 85)	Analyse		
			Differenz	t	p <sup>a</sup>
<b>PHQ-9</b>					
T1	15,153 (± 4,646)	15,071 (± 5,369)	-0,082	-0,107	0,918
T2	6,882 (± 4,628)	9,894 (± 5,888)	3,012	3,708	<b>&lt;0,001</b>
<b>HADS-D</b>					
T1	11,388 (± 4,332)	12,247 (± 4,103)	0,859	1,327	0,195
T2	6,141 (± 4,006)	9,106 (± 5,090)	2,965	4,220	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden t-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$

Zum Zeitpunkt der Aufnahme T1 (PHQ-9: p = 0,918, HADS-D: p = 0,195) lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der AD-G und der VG festmachen. Die Mittelwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme betragen für den PHQ-9-Wert in der VG 15,153

und in der AD-G 15,071, woraus sich eine Differenz von 0,082 ergibt. Werte ab 15 gelten dabei als mittel- bis schwergradige Depression.

Die Mittelwerte bei dem HADS-D-Wert betragen zum Zeitpunkt der Aufnahme in der VG 11,388 und in der AD-G 12,247. Die Differenz beläuft sich auf 0,859. Analog zu den PHQ-9-Mittelwerten, gelten HADS-D-Werte ab 11 als sicher auffällig hinsichtlich Depressivität.

Vergleicht man hingegen die Ergebnisse des HADS-D ( $p < 0,001$ ) und des PHQ-9 ( $p < 0,001$ ) zum Zeitpunkt T2 (Entlassung) zwischen den Gruppen, ist der Unterschied statistisch signifikant. Dabei sind die berechneten Werte für die VG zum Zeitpunkt T2 in beiden Fragebögen deutlich besser. Der Mittelwert zum Zeitpunkt der Entlassung T2 beträgt für den PHQ-9-Wert für die Gruppe ohne Antidepressiva 6,882 ( $\pm 4,628$ ) und mit Antidepressiva 9,894 ( $\pm 5,888$ ). Die Werte der VG entsprechen dabei einer leichten depressiven Episode und die Werte der AD-G gehören aufgerundet zu einer mittelgradig depressiven Episode. Bei der HADS-D-Fragebogen ist der Mittelwert in der VG 6,141 ( $\pm 4,006$ ) und in der AD-G 9,106 ( $\pm 5,090$ ). Erster Wert entspricht dabei einem unauffälligen Wert, letzterer hingegen einem grenzwertigen Wert hinsichtlich Depressivität.

Abbildung 5 und Abbildung 6 veranschaulichen die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Fragebögen, differenziert nach den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.

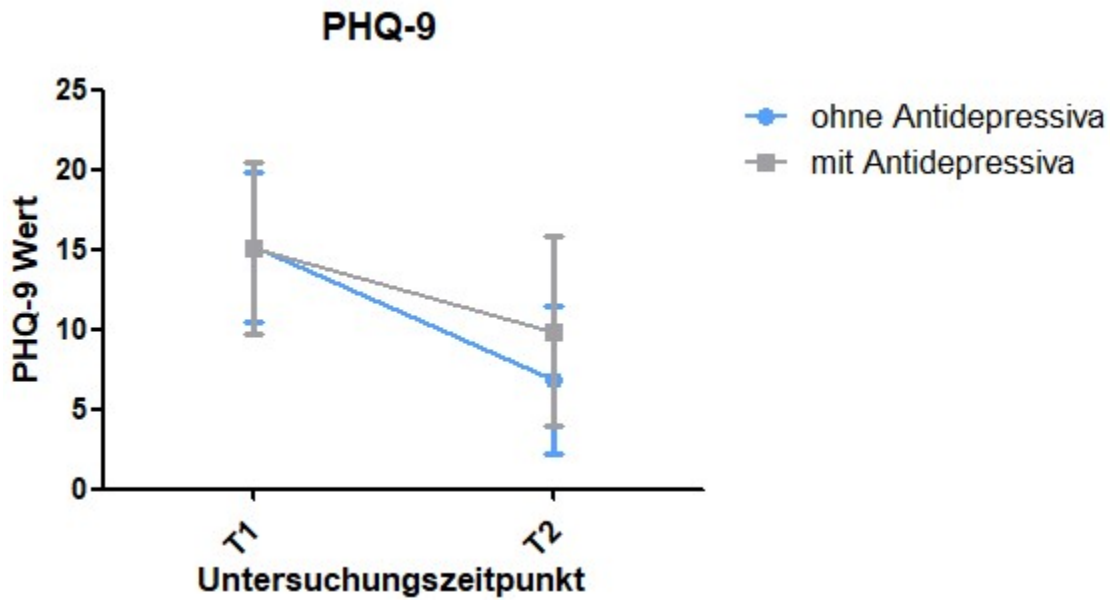


Abbildung 5: PHQ-9 im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

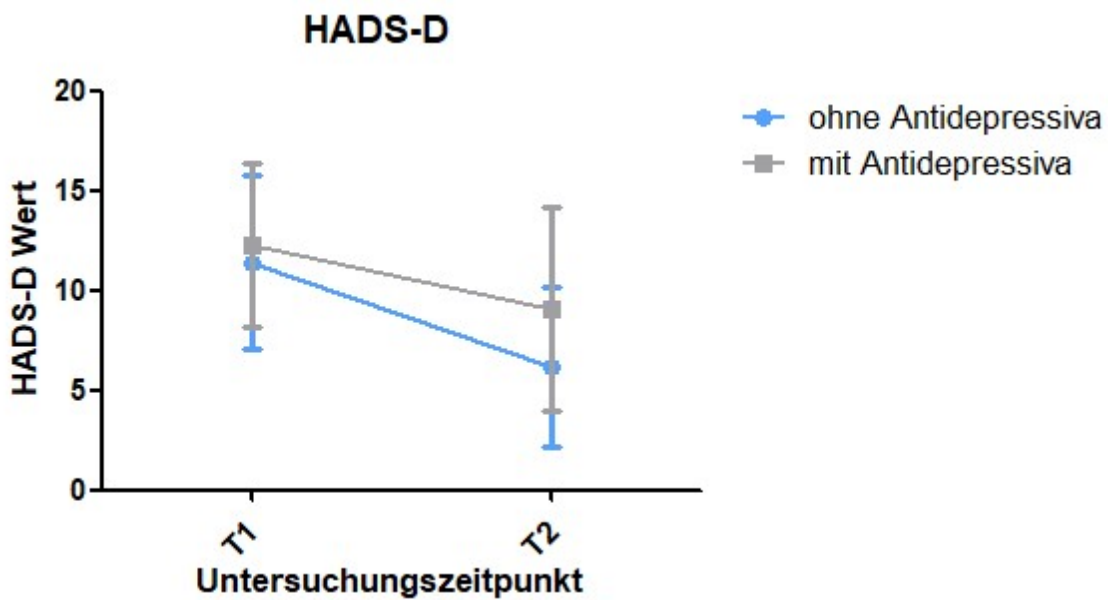


Abbildung 6: HADS-D im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

Zum einen lässt sich auf der Abszisse der Untersuchungszeitpunkt - T1 (Aufnahme) und T2 (Entlassung) - ablesen und zum anderen auf der Ordinate der jeweilige Fragebogen mit den Mittelwerten und den Konfidenzintervallen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme lässt sich sowohl dem blauen Graphen (ohne Antidepressiva) als auch dem grauen Graphen

(mit Antidepressiva) ein nahezu identischer Anfangswert entnehmen. Wie auch der vorherigen Tabelle zu entnehmen, wird in dem Graphen deutlich, dass das Gefälle des blauen Graphens (ohne Antidepressiva) wesentlich stärker ist. In der Konsequenz differieren, anders als zum Zeitpunkt T1, die Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt T2 deutlich.

Um dem nach dem Matching verbleibendem Altersunterschied in den beiden untersuchten Gruppen Rechnung zu tragen und die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurden die Gruppenunterschiede in den Fragebögen zusätzlich mittels partieller Regression, kontrolliert für das Alter, untersucht. Erneut wurde hierbei die statistische Signifikanz unter Einsatz des Bootstrapping-Verfahrens geprüft. Die Ergebnisse dieser Analyse, die in Tabelle 8 präsentiert werden, zeigen, dass die Ergebnisse weitestgehend unverändert bleiben.

Für den PHQ-9 zeigte sich zum Zeitpunkt T1 kein signifikanter Unterschied zwischen der VG und der AD-G ( $p = 0,840$ ). Zum Zeitpunkt T2 war jedoch ein signifikanter Unterschied zu beobachten, wobei die AD-G einen höheren Wert aufwies ( $p = <0,001$ ). Bezüglich des HADS-D ergab sich ein ähnlicher Verlauf. Zum Zeitpunkt T1 bot sich kein signifikanter Unterschied zwischen der VG und AD-G ( $p = 0,119$ ). Zum Zeitpunkt T2 zeigte sich erneut ein signifikanter Unterschied, wobei die AD-G erneut einen höheren Wert aufwies ( $p = <0,001$ ).

***Tabelle 8: PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich für das Alter mittels partieller Regression kontrolliert***

	VG (n = 85)	AD-G (n = 85)	Analyse		
			Differenz	z	p
<b>PHQ-9</b>					
T1	15,153 ( $\pm 4,646$ )	15,071 ( $\pm 5,369$ )	-0,082	0,202	0,840
T2	6,882 ( $\pm 4,628$ )	9,894 ( $\pm 5,888$ )	3,012	4,071	<b>&lt;0,001</b>
<b>HADS-D</b>					
T1	11,388 ( $\pm 4,332$ )	12,247 ( $\pm 4,103$ )	0,859	1,560	0,119
T2	6,141 ( $\pm 4,006$ )	9,106 ( $\pm 5,090$ )	2,965	4,297	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden z-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$

### 3.3.3 Vergleich der Veränderungen der SF-12- und SCL90 DEP-Fragebögen

Analog zur Analyse der PHQ-9- und HADS-D-Fragebögen im Zeitablauf und im Gruppenvergleich, wie in dem vorangegangenen Kapitel dargestellt, wurden auch die Fragebögen zu den drei weiteren Tests SF-12 körperlich und psychisch sowie SCL90 DEP untersucht. Auch hier wurden die Mittelwerte, Differenzen der Mittelwerte und die statistische Signifikanz derer analysiert. Dabei wurde ebenfalls aufgrund der Verletzung der Normalverteilungsannahme das Bootstrapping-Verfahren, wie oben beschrieben, eingesetzt.

Aufgrund der Unvollständigkeit der Fragebögen des SCL90 DEP bei einigen Patientinnen wurden bei der Berechnung der Gruppenunterschiede jeweils 81 Patientinnen in die AD-G und in die VG miteinbezogen. Die Berechnung für die Ergebnisse des SF-12 inkludiert analog zur Betrachtung der PHQ-9- und HADS-D-Werte jeweils 85 Patientinnen in beiden Gruppen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 9 zusammengetragen.

**Tabelle 9: SF-12 und SCL90 DEP im Zeitverlauf und Gruppenvergleich**

	VG	AD-G	Analyse		
			Differenz	t	p <sup>a</sup>
	(n = 85)	(n = 85)			
<b>SF-12</b>					
<i>körperlich</i>					
T1	40,947 (± 11,700)	38,170 (± 11,550)	-2,777	1,558	0,126
T2	45,441 (± 10,530)	39,670 (± 11,610)	-5,771	3,395	<b>0,001</b>
<i>psychisch</i>					
T1	27,570 (± 8,397)	28,725 (± 9,378)	1,155	-0,846	0,371
T2	43,923 (± 10,240)	39,926 (± 11,970)	-3,997	2,340	<u>0,016</u>
	(n = 81)	(n = 81)			
<b>SCL90 DEP</b>					
T1	1,889 (± 0,712)	1,900 (± 0,729)	0,011	-0,101	0,919
T2	0,835 (± 0,627)	1,166 (± 0,825)	0,331	-2,878	<b>0,003</b>

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden t-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$ ; ein Signifikanzniveau von  $0,0125 < p < 0,05$  wurde als statistische Tendenz interpretiert

Bei Betrachtung des Zeitpunktes der Aufnahme (T1) lässt sich feststellen, dass sich sowohl in der körperlichen als auch in der psychischen Gesundheit (SF-12) subjektiv empfundene Defizite bei den Patientinnen in beiden Gruppen bemerkbar machen (VG körperlich: 40,947 ( $\pm$  11,700), psychisch: 27,570 ( $\pm$  8,397); AD-G körperlich: 38,170 ( $\pm$  11,550), psychisch: 28,725 ( $\pm$  9,378)).

Die Werte für die SCL90 DEP-Fragebögen zum Zeitpunkt der Aufnahme sind für beide Gruppen nahezu identisch bei ca. 1,9 (VG: 1,889 ( $\pm$  0,712); AD-G: 1,900 ( $\pm$  0,729)). In allen drei Fragebögen gibt es zum Zeitpunkt T1 keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich der beiden untersuchten Gruppen (SF-12 körperlich:  $p = 0,126$ , SF-12 psychisch:  $p = 0,371$ , SCL90 DEP:  $p = 0,919$ ). Es lässt sich festhalten, dass in der AD-G und VG in allen Tests vor Beginn der Therapie subjektiv empfundene Defizite aufgrund einer depressionsbezogenen Symptomatik durch die Patientinnen angegeben wurden.

Anders als zu Beginn der Therapie, lassen sich zum Zeitpunkt der Entlassung (T2) im Gruppenvergleich hingegen statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen feststellen. Bei Entlassung hat sich in beiden Gruppen die körperliche und psychische Gesundheit (SF-12) und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich verbessert (VG körperlich: 45,441, psychisch: 43,923; AD-G körperlich: 39,670, psychisch: 39,926). Im Gruppenvergleich zeigt auch hier die VG signifikant bessere Ergebnisse im SF-12 körperlich ( $p = 0,001$ ) und eine statistische Tendenz im SF-12 psychisch Wert ( $p = 0,016$ ). Dieser Trend spiegelt sich auch im SCL90 DEP-Wert wider. Zum Zeitpunkt der Entlassung hat sich die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch die psychischen, depressionsbezogenen Symptome in beiden Gruppen deutlich gebessert (VG: 0,835 ( $\pm$  0,627); AD-G: 1,166 ( $\pm$  0,825)). In beiden Fällen sinkt der Wert dabei unter den oben angegebenen Schwellenwert von 1,75. Im Gruppenvergleich zeigt die VG signifikant bessere Ergebnisse bei Entlassung (SCL90 DEP  $p = 0,003$ ).

Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9 veranschaulichen die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Fragebögen, differenziert nach den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.

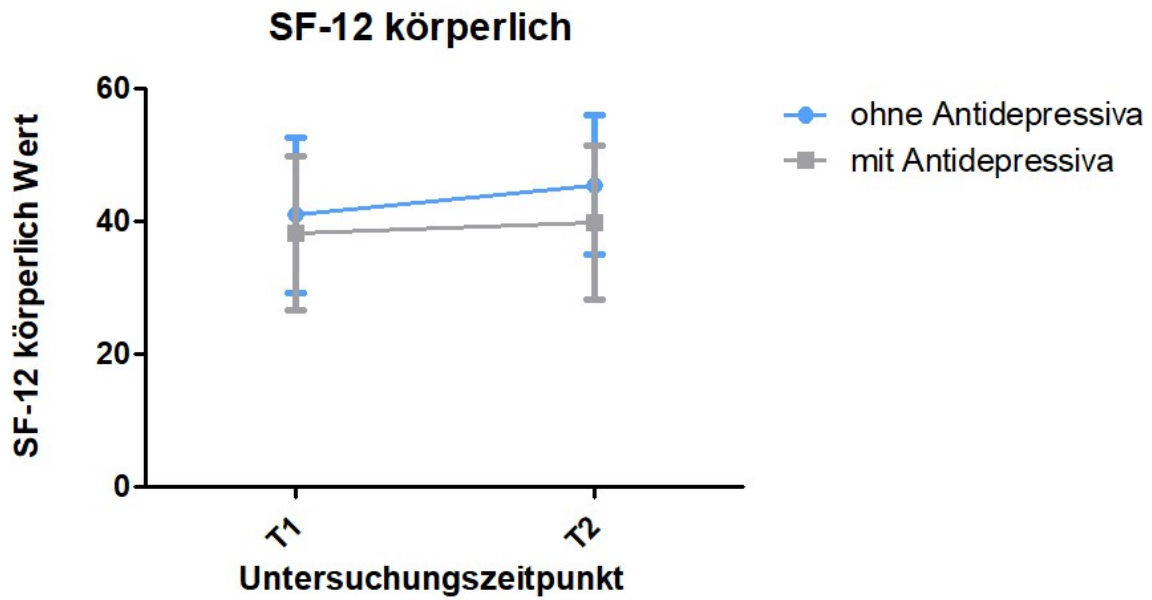


Abbildung 7: SF-12 körperlich im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

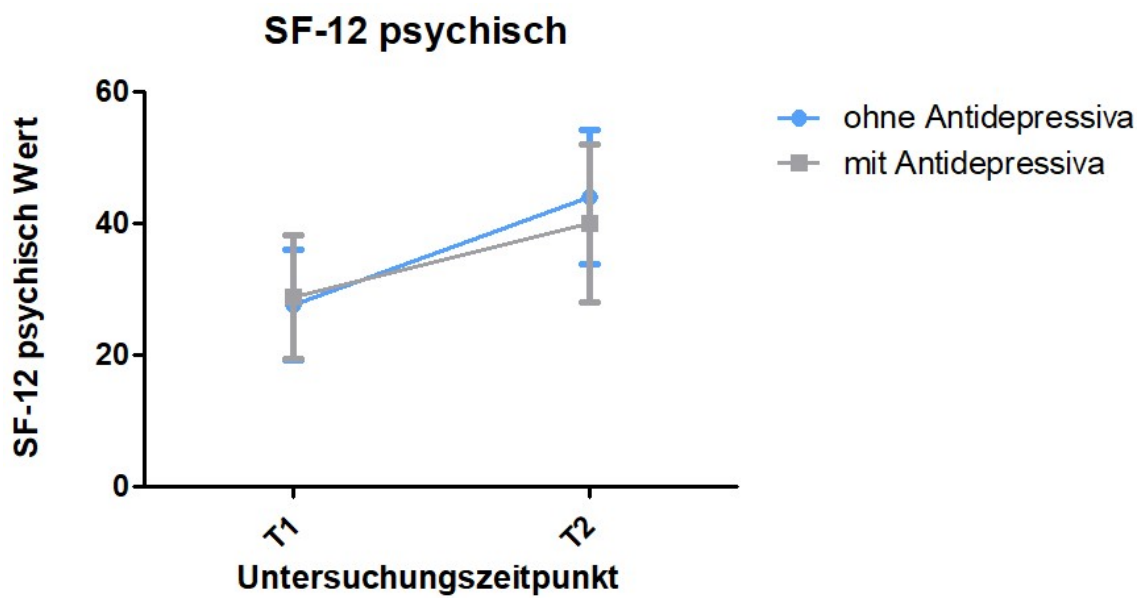


Abbildung 8: SF-12 psychisch im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

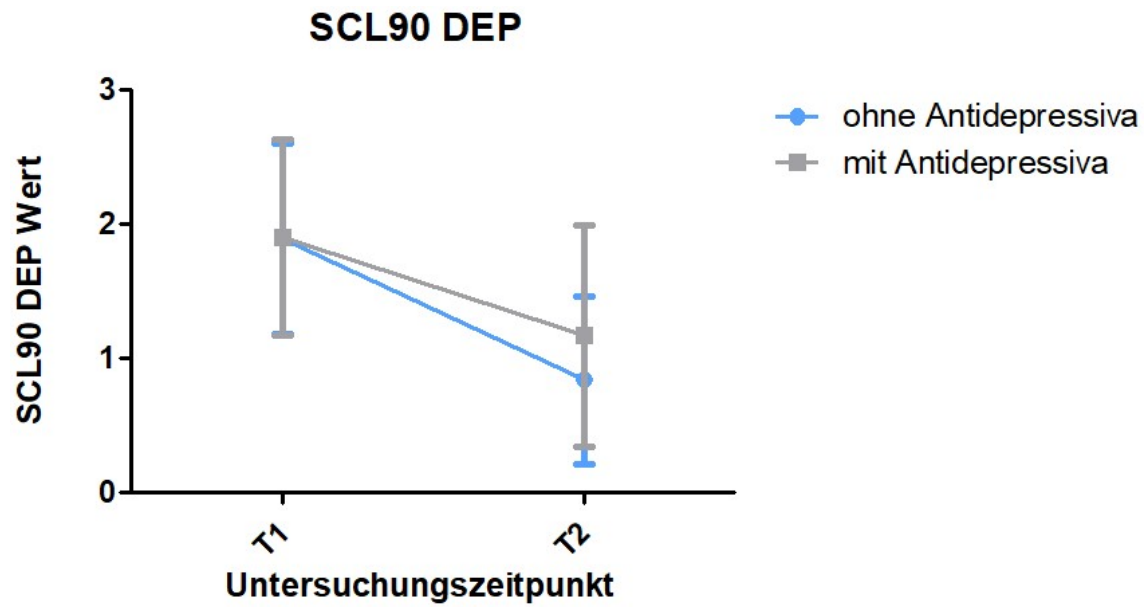


Abbildung 9: SCL90 DEP im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

Analog zum Vorgehen bei der Analyse der PHQ-9- und HADS-D-Werte wurde auch hier die Berechnung mittels partieller Regression, kontrolliert für das Alter, durchgeführt. Die Ergebnisse bleiben nahezu unverändert und werden in Tabelle 10 präsentiert.

**Tabelle 10: SF-12 und SCL90 DEP im Zeitverlauf und Gruppenvergleich mittels partieller Regression für das Alter kontrolliert**

	VG	AD-G	Analyse		
			Differenz	z	p <sup>a</sup>
	(n = 85)	(n = 85)			
<b>SF-12</b>					
<i>körperlich</i>					
T1	40,947 (± 11,700)	38,170 (± 11,550)	-2,777	-1,065	0,287
T2	45,441 (± 10,530)	39,670 (± 11,610)	-5,771	-2,900	<b>0,004</b>
<i>psychisch</i>					
T1	27,570 (± 8,397)	28,725 (± 9,378)	1,155	0,532	0,600
T2	43,923 (± 10,240)	39,926 (± 11,970)	-3,997	-2,499	<b>0,012</b>
	(n = 81)	(n = 81)			
<b>SCL90 DEP</b>					
T1	1,889 (± 0,712)	1,900 (± 0,729)	0,011	0,460	0,645
T2	0,835 (± 0,627)	1,166 (± 0,825)	0,331	3,118	<b>0,002</b>

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden t-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$

Die Therapie hat demnach in beiden Gruppen die Symptomatik verbessert. Allerdings besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zum Zeitpunkt T2. Insgesamt stützen die dargestellten Ergebnisse die Beobachtungen aus der Untersuchung der PHQ-9- und HADS-D-Fragebögen.

### **3.4 Korrelationen und Gruppenunterschiede in den Cortisol- und Leukozyten-Level**

Neben den Selbstbeurteilungsfragebögen wurde auch ein Gruppenvergleich anhand von biologischen Parametern, angestellt. Dazu wurden in der AD-G und VG die Blutserumwerte für Cortisol und die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt T1 und T2 verglichen.

Im ersten Schritt wurde, wie in der Tabelle 11 dargestellt, die Korrelation nach Spearman bestimmt. Diese Korrelationsberechnung soll einen potentiellen, nicht zwingend linearen Zusammenhang von Cortisol- beziehungsweise Leukozyten-Level und Schweregrad der Depression beziehungsweise der psychischen Symptomatik der Patientinnen abbilden.

Dafür wird für beide Gruppen zum Zeitpunkt T1 der Rangkorrelationskoeffizient (Roh  $\rho$ ) und das Signifikanzniveau ( $p$ ) berechnet (Cohen, 1988).

**Tabelle 11 Korrelation nach Spearman zwischen Cortisol, Leukozyten und Schweregrad sowie psychischer Symptomatik zum Zeitpunkt T1**

	VG		AD-G	
	Cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) (n = 85)	Leukozyten (Giga/l) (n = 85)	Cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) (n = 85)	Leukozyten (Giga/l) (n = 85)
<b>PHQ-9</b>				
Rho ( $\rho$ )	0,180	0,194	0,080	0,175
p	0,100	0,075	0,467	0,109
<b>HADS-D</b>				
Rho ( $\rho$ )	0,228	0,257	0,073	0,238
p	<b>0,036*</b>	<b>0,017*</b>	0,505	<b>0,029*</b>
<b>SF-12</b>				
<i>körperlich</i>				
Rho ( $\rho$ )	-0,334	0,105	0,147	-0,016
p	<b>0,002**</b>	0,339	0,180	0,886
<i>psychisch</i>				
Rho ( $\rho$ )	-0,151	-0,247	-0,077	-0,076
p	0,169	<b>0,022*</b>	0,486	0,489
	(n = 81)	(n = 81)	(n = 81)	(n = 81)
<b>SCL90 DEP</b>				
Rho ( $\rho$ )	0,297	0,131	-0,089	0,194
p	<b>0,007**</b>	0,245	0,431	0,082

Rangkorrelationsanalyse nach Spearman; Rho stellt den Rangkorrelationseffizienten dar; \*Die Korrelation ist auf dem 0,05-Niveau signifikant; \*\*Die Korrelation ist auf dem 0,01-Niveau signifikant (zweiseitig); Interpretationsrichtlinien nach Cohen (1988): schwache Korrelation  $|\rho| = 0,1$ , moderate Korrelation  $|\rho| = 0,3$ , starke Korrelation  $|\rho| = 0,5$

Für die Interpretation des Rangkorrelationskoeffizienten werden die Richtwerte nach Cohen verwendet (Cohen, 1988): Schwache Korrelation  $|\rho| = 0,1$ , moderate Korrelation  $|\rho| = 0,3$ , starke Korrelation  $|\rho| = 0,5$ .

In der VG korrelieren Cortisol und Leukozyten schwach positiv mit dem PHQ-9- (Cortisol ( $\rho$ ) = 0,180; Leukozyten ( $\rho$ ) = 0,194) und dem HADS-D-Wert (Cortisol ( $\rho$ ) = 0,228; Leukozyten ( $\rho$ ) = 0,257). Für diesen positiven Zusammenhang besteht eine statistische

Signifikanz auf dem 0,05-Niveau (Cortisol  $p = 0,036$ ; Leukozyten  $p = 0,017$ ). Im Vergleich dazu haben in der AD-G nur die Leukozyten eine schwach positive Korrelation mit dem HADS-D-Wert (Cortisol ( $\rho$ ) = 0,073; Leukozyten ( $\rho$ ) = 0,238). Dieser Zusammenhang zwischen dem Leukozyten-Level und dem HADS-D-Wert ist in der AD-G auf dem 0,05-Niveau statistisch signifikant (Leukozyten  $p = 0,029$ ).

In der VG besteht ein statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen dem SF-12 körperlich Maß und dem Cortisol-Level. Die moderate negative Korrelation ist dabei auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant (Cortisol SF-12 körperlich ( $\rho$ ) = -0,334,  $p = 0,002$ ). Die Leukozyten in der VG korrelieren schwach negativ mit dem SF-12 psychisch (SF-12 psychisch ( $\rho$ ) = - 0,151). Dieser Zusammenhang ist auf dem 0,05-Niveau statistisch signifikant ( $p = 0,022$ ). Der SCL90 DEP-Wert korreliert in der VG mit dem Cortisol-Level schwach positiv (Cortisol ( $\rho$ ) = 0,297) auf einem Signifikanzniveau von 0,01 ( $p = 0,007$ ).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl das Cortisol- als auch das Leukozyten-Level zum Zeitpunkt T1 punktuell – meist schwach – positiv mit dem Schweregrad der Depression (HADS-D) und der psychischen Symptomatik (SCL90 DEP) korrelierten. Es besteht punktuell eine schwache bis moderate negative Korrelation zwischen dem Cortisol- und Leukozyten-Level und den Maßen für die empfundene, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12 körperlich und psychisch) in der VG.

Ausgehend von den Korrelationsergebnissen wurde im Anschluss analysiert, ob Unterschiede in den biologischen Parametern zwischen den Patientinnen in der AD-G und der VG vor und nach der Behandlung bestehen. Hierfür wurden entsprechend der vorangegangenen Analysen erneut die Mittelwerte, Differenzen und die statistische Signifikanz mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12: Biologische Parameter im Zeitverlauf und Gruppenvergleich**

	VG (n = 85)	AD-G (n = 85)	Analyse		
			Differenz	t	p <sup>a</sup>
<b>Cortisol (µg/dl)</b>					
T1	20,734 (± 4,860)	17,775 (± 5,688)	-2,959	3,646	<b>0,002</b>
T2	15,946 (± 4,566)	15,717 (± 4,923)	-0,229	0,314	0,756
<b>Leukozyten (Giga/l)</b>					
T1	6,766 (± 2,232)	6,749 (± 1,997)	-0,017	0,051	0,960
T2	6,575 (± 1,780)	6,998 (± 1,965)	0,422	-1,469	0,148

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden t-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$

Wie den Ergebnissen in der Tabelle zu entnehmen ist, besteht zum Zeitpunkt der Aufnahme (T1) ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,002$ ) beim Cortisol-Level zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Das Cortisol-Level ist in der VG mit einem Wert von 20,734 (µg/dl) höher als in der AD-G, der bei 17,775 (µg/dl) liegt. Im Vergleich zu den gängigen Referenzwerten von Cortisol liegt zum Zeitpunkt T1 die VG oberhalb des Normbereichs und die AD-G im oberen Normbereich. Zum zweiten Zeitpunkt (T2) lässt sich hingegen keine statistische signifikante Differenz zwischen den Gruppen ( $p = 0,756$ ) nachweisen. Die Mittelwerte liegen zum Zeitpunkt T2 bei beiden Gruppen im Normbereich (VG: 15,946 (± 4,566); AD-G: 15,717 (± 4,923)).

Bezüglich der Leukozyten Anzahl finden sich weder zum Zeitpunkt T1 ( $p = 0,960$ ) noch zum Zeitpunkt T2 ( $p = 0,148$ ) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den gematchten Gruppen. Die Mittelwerte der Leukozyten-Level befinden sich in beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten (T1 und T2) im Normbereich (VG T1: 6,766 (± 2,232), T2: 6,575 (± 1,780); AD-G T1: 6,749 (± 1,997); T2: 6,998 (± 1,965)).

Zur besseren Veranschaulichung der dargestellten Ergebnisse folgen Abbildung 10 und Abbildung 11.

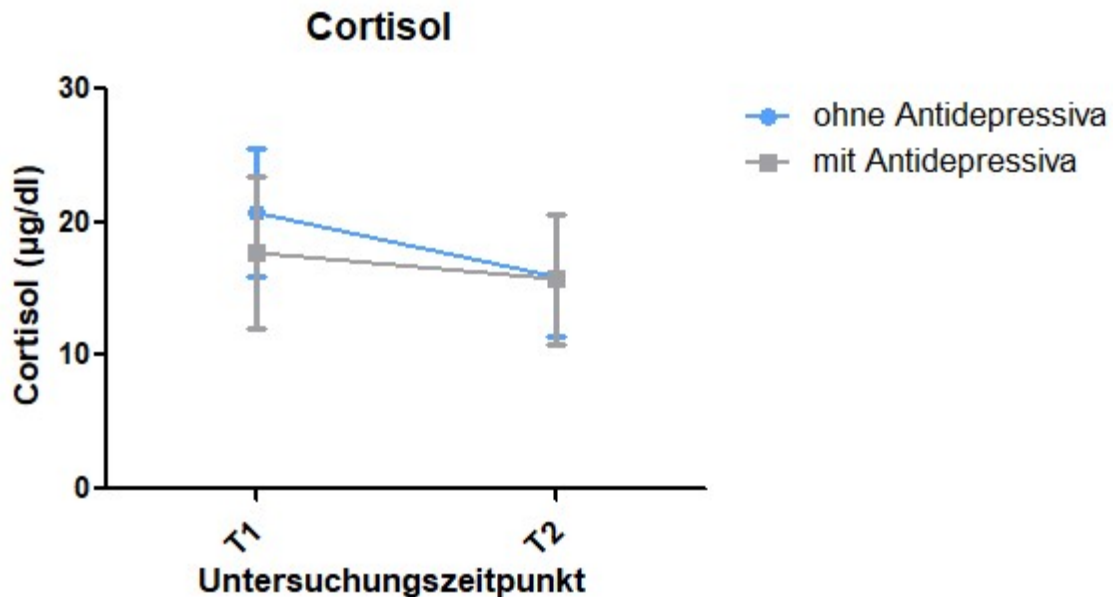


Abbildung 10: Cortisol Level im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

Anhand der Abbildung 10 ist zu sehen, dass sich die Gruppen zum Zeitpunkt T1 hinsichtlich des Cortisol-Levels unterscheiden. Der blaue Graph, der das Cortisol-Level der Patientinnen in der VG darstellt, zeigt zu Beginn der Behandlung einen höheren Wert als der graue Graph. Nach Abschluss der Therapie (T2) zeigt sich ein nahezu gleiches Cortisol-Level in beiden Gruppen.

Wie Abbildung 11 zu entnehmen, ist beim Leukozyten-Level weder ein Gruppenunterschied noch eine zeitliche Entwicklung zu sehen.

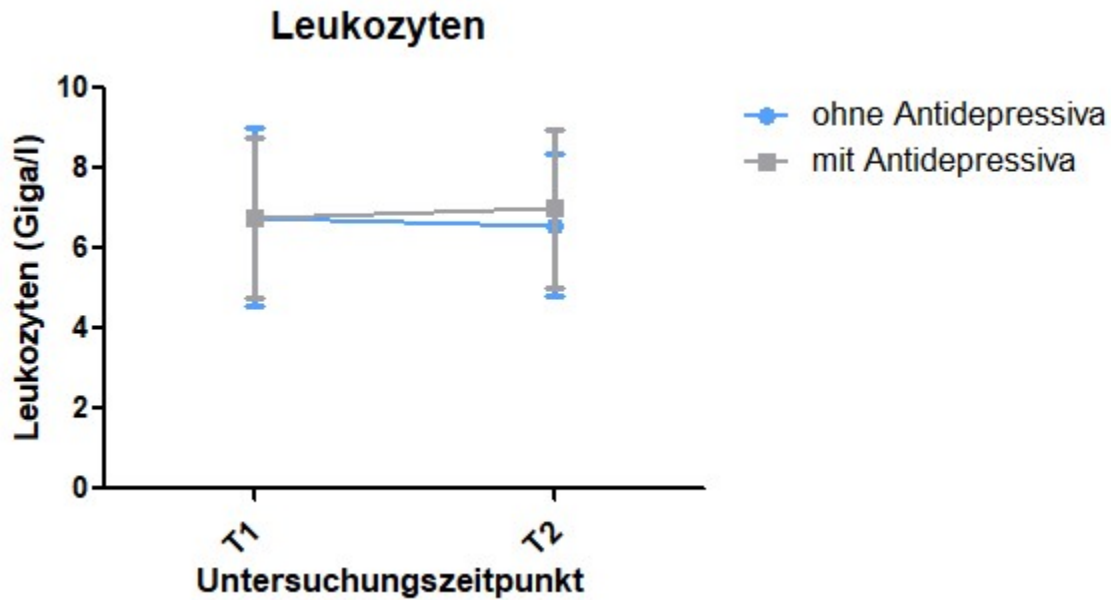


Abbildung 11: Leukozytenanzahl im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching

### 3.5 Berechnung des möglichen Einflusses von Antidepressiva auf den Behandlungserfolg der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie

Um die statistische Signifikanz sowohl für die Veränderungen in den betrachteten Fragebögen als auch für die Differenzen in diesen Veränderungen zwischen der AD-G und der VG zu bestimmen, wurde der Differenz-von-Differenzen-Ansatz verwendet (Baldwin et al., 2014; Wooldridge, 2013; Zeeck et al., 2015).

Wie in Kapitel 3.3 bereits dargestellt, sind die Ergebnisse nicht normalverteilt und zudem muss Heteroskedastizität angenommen werden. Dieses Bild zeigt sich auch für die Residuen der Schätzung der oben beschriebenen Gleichung. Aus diesem Grund wird für die Schätzung der Koeffizienten erneut das Bootstrapping-Verfahren verwendet, wobei die Standardfehler robust geschätzt werden, um der vorhandenen Heteroskedastizität Rechnung zu tragen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 13 präsentiert.

**Tabelle 13: Parameterschätzung für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12 und SCL90 DEP**

Fragebogen	Parameter	Schätzung	t	p
<b>PHQ-9</b>	VG			
	Achsenabschnitt	15,153	29,827	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	-8,271	-11,641	<b>&lt;0,001</b>
	AD-G			
	Achsenabschnitt	15,071	25,531	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	-5,176	-6,132	<b>&lt;0,001</b>
	Differenz			
	Achsenabschnitt	0,082	0,106	0,915
	Veränderung (T1-T2)	3,094	2,776	<b>0,006</b>
	<b>HADS-D</b>	VG		
Achsenabschnitt		11,388	24,255	<b>&lt;0,001</b>
Veränderung (T1-T2)		-5,247	-7,886	<b>&lt;0,001</b>
AD-G				
Achsenabschnitt		12,247	27,938	<b>&lt;0,001</b>
Veränderung (T1-T2)		-3,141	-4,381	<b>&lt;0,001</b>
Differenz				
Achsenabschnitt		-0,859	-1,323	0,186
Veränderung (T1-T2)		2,106	2,152	<u>0,031</u>
<b>SCL90 DEP</b>		VG		
	Achsenabschnitt	1,889	24,269	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	-1,054	-10,233	<b>&lt;0,001</b>
	AD-G			
	Achsenabschnitt	1,900	24,035	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	-0,734	-6,187	<b>&lt;0,001</b>
	Differenz			
	Achsenabschnitt	-0,011	-0,102	0,919
	Veränderung (T1-T2)	0,320	2,049	<u>0,041</u>

**Tabelle 14: Parameterschätzung für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12 und SCL90 DEP (Fortsetzung)**

Fragebogen	Parameter	Schätzung	t	p
<b>SF-12</b>				
<i>körperlich</i>	VG			
	Achsenabschnitt	40,947	32,460	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	4,494	2,687	<b>0,007</b>
	AD-G			
	Achsenabschnitt	38,170	31,005	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	1,500	0,854	0,393
	Differenz			
	Achsenabschnitt	2,777	1,541	0,123
	Veränderung (T1-T2)	-2,994	-1,245	0,213
	<i>psychisch</i>	VG		
Achsenabschnitt		27,570	31,193	<b>&lt;0,001</b>
Veränderung (T1-T2)		16,354	11,937	<b>&lt;0,001</b>
AD-G				
Achsenabschnitt		28,725	29,141	<b>&lt;0,001</b>
Veränderung (T1-T2)		11,202	6,861	<b>&lt;0,001</b>
Differenz				
Achsenabschnitt		-1,155	-0,834	0,404
Veränderung (T1-T2)		-5,152	-2,423	<u>0,015</u>

Die Parameterschätzung wurde mittels Differenz-von-Differenzen-Ansatz unter Verwendung des Bootstrapping-Verfahrens durchgeführt; der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden z-Statistik; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$ ; ein Signifikanzniveau von  $0,0125 < p < 0,05$  wurde als statistische Tendenz interpretiert

Für jeden untersuchten Fragebogen (PHQ-9, HADS-D, SF-12 körperlich und psychisch und SCL90 DEP) ist jeweils für AD-G und VG der Wert zum Zeitpunkt T1 und die Veränderung zwischen beiden Zeitpunkten dargestellt. Zudem ist die Differenz in beiden diesen Werten zwischen AD-G und VG den Ergebnissen zu entnehmen. In der dritten Spalte sind die Punktschätzer für diese Werte abgetragen, gefolgt von der z-Statistik und der dazugehörigen Angabe der statistischen Signifikanz in Spalte 4 und 5. Die statistische Signifikanz wird dabei erneut nach Bonferroni adjustiert betrachtet.

Betrachtet man die Ergebnisse ist zunächst festzuhalten, dass es zwischen Aufnahme- und Entlassungs-Zeitpunkt innerhalb beider Gruppen eine signifikante Verbesserung über die Zeit beim PHQ-9 und HADS-D (PHQ-9:  $p < 0,001$ ; HADS-D:  $p < 0,001$ ) gibt. Im direkten Gruppenvergleich zeigt sich zudem, dass die Veränderung in der VG beim PHQ-9-Wert statistisch signifikant und beim HADS-D Wert mit einer deutlichen statistischen Tendenz größer ist als in der AD-G (PHQ-9:  $p = 0,006$ ; HADS-D:  $p = 0,031$ ).

Dieses Bild wird auch bei den Ergebnissen zum SCL90 DEP-Wert sichtbar. Beide Gruppen verzeichnen im Zeitverlauf eine ausgeprägte Verbesserung innerhalb der Gruppe (VG und AD-G:  $p = <0,001$ ). Im Gruppenvergleich zeigt sich sowohl zu Beginn als auch im Zeitverlauf eine positive Veränderung in beiden Gruppen. Die VG weist jedoch nach Abschluss der Therapie mit einer statistischer Tendenz ein besseres Resultat auf ( $p = 0,041$ ).

Für den SF-12 psychisch-Wert zeigen sich ähnliche Ergebnisse, wie für die bereits beschriebenen Fragebögen. Zum Entlassungszeitpunkt ist die Beeinträchtigung durch psychische Einflüsse in beiden Gruppen statistisch signifikant verringert, was sich in einem erhöhtem SF-12 Wert widerspiegelt ( $p < 0,001$ ). Die VG zeigt hierbei wiederholt mit einer signifikanten Tendenz bessere Ergebnisse ( $p = 0,015$ ).

Anders verhalten sich die Ergebnisse des SF-12 körperlich, denn nur die VG zeigt im Zeitverlauf signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der Beeinträchtigung durch physische Symptome ( $p = 0,007$ ). Im Gruppenvergleich zeigen sich jedoch keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse ( $p = 0,213$ ).

#### 4.6 Effektstärke im Prä-Post-Vergleich

Im Folgenden wurde die standardisierte Prä-Post-Effektstärke für alle Selbstbeurteilungsfragebögen anhand des Cohens  $d$  berechnet. Da bei der Prä-Post-Betrachtung die Messungen in den beiden Zeitpunkten T1 und T2 korreliert sind, wurde zur Berechnung der Standardabweichung die Standardabweichungen beider Gruppen und deren Korrelation gemäß der Formel von Cohen für korrelierte Stichprobenvergleiche verwendet (Cohen, 1988; Lakens, 2013). Die Größe des Effekts wird in keine Effektstärke ( $|d| < 0,2$ ), kleine Effektstärke ( $|d| < 0,5$ ), mittlere Effektstärke ( $|d| < 0,8$ ) und große Effektstärke ( $|d| \geq 0,8$ ) eingeteilt (Cohen, 1988). Die Ergebnisse werden in Tabelle 14 präsentiert.

**Tabelle 14: Effektstärken für AD-G und VG im Prä-Post-Vergleich**

	Differenz T1-T2	Korrelation	Effektstärke Prä-Post
<b>PHQ-9</b>			
<i>VG</i>	-8,271	0,410	-1,642
<i>AD-G</i>	-5,176	0,532	-0,947
<b>HADS-D</b>			
<i>VG</i>	-5,247	0,284	-1,050
<i>AD-G</i>	-3,141	0,406	-0,619
<b>SCL90 DEP</b>			
<i>VG</i>	-1,054	0,575	-1,697
<i>AD-G</i>	-0,734	0,561	-1,002
<b>SF-12</b>			
<i>körperlich</i>			
<i>VG</i>	4,494	0,550	0,424
<i>AD-G</i>	1,500	0,724	0,174
<i>psychisch</i>			
<i>VG</i>	16,354	0,407	1,593
<i>AD-G</i>	11,202	0,324	0,890

$|d| < 0,2$  keine Effektstärke;  $|d| \geq 0,2$  kleine Effektstärke;  $|d| \geq 0,5$  mittlere Effektstärke;  $|d| \geq 0,8$  große Effektstärke

Zunächst zeigt sich, dass für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SCL90 DEP und SF-12 psychisch in der VG und AD-G im Prä-Post-Vergleich mindestens mittlere Effektstärken berechnet werden konnten. Beim PHQ-9 wurde bei beiden Therapieformen sowohl in der VG ( $|d| = 1,642$ ) als auch in der AD-G ( $|d| = 0,947$ ) eine große Effektstärke errechnet.

Im Vergleich besteht beim HADS-D für die AD-G ( $|d| = 0,619$ ) eine mittlere Effektstärke und für die VG ( $|d| = 1,050$ ) eine große Effektstärke.

Für den SCL90 DEP-Wert konnte in beiden Gruppen eine große Effektstärke bei beiden Therapieformen nachgewiesen werden (VG:  $|d| = 1,697$ ; AD-G:  $|d| = 1,002$ ). Somit wurde bei den Patientinnen in beiden Gruppen im Anschluss an die Therapie die subjektiv empfundene Beeinträchtigung aufgrund der depressionsbezogenen Symptomatik deutlich verringert.

Ferner können im Prä-Post-Vergleich auch beim SF-12 psychisch-Wert für beide Therapieformen große Effektstärken nachgewiesen werden (VG:  $|d| = 1,593$ ; AD-G:  $|d| = 0,890$ ). Analog zu den anderen Fragebogenwerten ist auch bei diesem Fragebogen die Effektstärke bei der VG höher. Beim SF-12 körperlich-Wert hingegen zeigt sich ausschließlich in der VG ein kleiner Effekt (VG  $|d| = 0,424$ ; AD-G  $|d| = 0,174$ ).

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern sich der Behandlungsverlauf einer multimodalen psychosomatischen Komplextherapie bei Patientinnen mit depressiven Erkrankungen unterscheidet, je nachdem, ob bei Aufnahme eine Antidepressiva-Einnahme angegeben wurde oder nicht. Dabei konnte zunächst beobachtet werden, dass Patientinnen, die bei Aufnahme eine Antidepressiva-Einnahme angaben, im Schnitt älter, weniger gebildet und häufiger rezidivierend erkrankt waren, als Patientinnen, die keine Antidepressiva-Einnahme angaben. Das Angleichen der beiden Patientinnenpopulationen durch ein Matching Verfahren ergab im Verhältnis zur Ausgangspopulation eine Patientinnenpopulation mit im Schnitt höherem Erkrankungsalter. Zudem verblieben in der gematchten Stichprobe ausschließlich mittelgradig erkrankten Patientinnen mit überwiegend rezidivierender Erkrankung. In dieser gematchten Population waren beide Patientinnengruppen bei Aufnahme gleich schwer erkrankt und profitierten von der Behandlung. Somit lässt sich festhalten, dass die multimodale psychosomatische Komplextherapie eine depressionsbezogene Symptomatik verbessern kann, sowohl bei Patientinnen, die bei stationärer Aufnahme eine Einnahme von Antidepressiva angaben, als auch bei jenen ohne Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme. Dabei zeigte sich allerdings ein signifikant größerer Symptomabfall mit höherer Effektstärke bei Patientinnen, die bei Aufnahme keine Antidepressiva-Einnahme angegeben hatten (VG). Demnach lässt sich auch bestätigen, dass es in einer soziodemographisch gematchten Untersuchungspopulation bei gleicher Ausgangskrankheitsschwere hinsichtlich des stationären psychosomatischen Behandlungserfolges Gruppenunterschiede zwischen den VG und AD-G Patientinnen gab, wobei das gewählte Studiendesign nur bedingt Rückschlüsse auf die Gründe für diesen Unterschied zulässt.

### **4.1 Soziodemographische Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Angabe einer Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme**

Der hohe Anteil an mittelgradigen Depressionen in der hier untersuchten Patientinnenpopulation ist charakteristisch für Patientinnen, die in der Psychosomatik behandelt werden (Bichescu-Burian et al., 2017). Dies spiegeln die hier dargestellten Ergebnisse wider, denn bis auf einen geringen Anteil leidet der Großteil der untersuchten Patientinnen bei Aufnahme unter einer akuten mittelgradigen depressiven Episode (Diagnose F32.1) oder einer rezidivierenden mittelgradigen depressiven Episode (Diagnose F33.1). Es zeigte

sich, dass Patientinnen, die bei Aufnahme zur multimodalen psychosomatischen Komplextherapie keine Einnahme von Antidepressiva angaben jünger, gebildeter und seltener rezidivierend erkrankt waren, als Patientinnen, die eine Einnahme angaben, lässt vermuten, dass es sich damit insgesamt um Patientinnen mit einer kürzeren Krankheitsbiografie und ggf. auch weniger schweren Erkrankungen handelt. Im Gruppenvergleich jedoch ähnlich verteilt waren in den nicht gematchten Gruppen das Geschlecht, der BMI, der Raucherstatus, die Berufsschulbildung, der Beziehungsstatus und die Verteilung von Zusatzdiagnosen. Das Durchschnittsalter einer Erstmanifestation liegt häufig vor dem 31. Lebensjahr (DGPPN et al., 2015; Kessler et al., 2005). Die Altersverteilung der vorliegenden Arbeit könnte sich aufgrund des hohen Anteils an rezidivierenden Depressionen und somit einer bereits zurückliegenden Erstmanifestation erklären lassen. Der höhere Schulabschluss könnte darauf hindeuten, dass jüngere gebildetere Patientinnen möglicherweise zunächst alternative Behandlungsmethoden bevorzugen bevor sie eine medikamentöse Therapie beginnen (Angermeyer et al., 2017; McHugh et al., 2013). Somit könnte davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen die bei Aufnahme zur multimodalen psychosomatischen Komplextherapie keine Einnahme von Antidepressiva angaben möglicherweise eine kürzere Krankheitsbiografie hatten oder zuvor eine schwerere depressive Episode hatten. Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen wird im Folgenden das Matching angewandt.

#### **4.2 Soziodemographische Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Angabe einer Antidepressiva-Einnahme nach dem Matching**

In der medizinischen Forschung gilt das randomisiert-kontrollierte Studiendesign als Gold-Standard, jedoch wurde dieses Verfahren vermehrt aufgrund der geringen externen Validität und Übertragbarkeit auf die Realität kritisiert (Brewin & Bradley, 1989; Stratton, 2012; Zelen, 1990). Bei der Wahl des Studiendesigns ist also die fehlende Repräsentativität von experimentell erhobenen Daten gegen die beschränkte Aussagekraft zum Ursache-Wirkungs-Mechanismus bei nicht-experimentell erhobenen Daten abzuwägen. Das der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Studiendesign ermöglicht auf Basis der kontrafaktischen Methode des Matchings praxisrelevante Schlussfolgerungen aus Versorgungsdaten zu ziehen. Mit Hilfe des Matching-Verfahrens wird eine hypothetische Situation nachgebildet, in der Individuen mit ähnlichen oder identischen Merkmalen (sogenannte statistische Zwillinge) einander zugeordnet werden, um unter Kontrolle von

Störvariablen, Zusammenhänge in beobachtenden Studien zu untersuchen (Gangl & DiPrete, 2004). Matching-Methoden werden eingesetzt, um Ungleichgewichte beobachteter Kovariaten, zwischen unterschiedlichen Gruppen, zu reduzieren, um daraus zuverlässige Schlüsse über kausale Effekte zu ermöglichen (E. A. Stuart, 2010). So werden die Vergleichsgruppen hinsichtlich konfundierender Faktoren so angeglichen, dass lediglich der a priori definierte Unterschied, im hier vorliegenden Fall die Angabe von Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme in die stationäre psychosomatische Komplextherapie, die Gruppen unterscheidet. Solch ein Studiendesign ist in der Literatur zur Interaktion von Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme mit dem Erfolg einer stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie bisher nicht verwendet worden. Im vorliegenden Fall entsteht bei der Angleichung der soziodemographischen Faktoren in den beiden Patientinnengruppe eine Analysepopulation, die insgesamt älter ist, als die Gesamtpopulation aller Patientinnen, die zwischen 2012 und 2018 mit der Diagnose Depression in die Psychosomatik und Psychotherapie, UGKM, am Standort Gießen zur stationären Behandlung aufgenommen wurden. Das lässt vermuten, dass der Vergleich zwischen VG und AD-G sich damit insgesamt auf Patientinnen mit einer längeren Krankheitsbiographie und ggf. auch schwereren Erkrankungen bezieht.

Im Vergleich der gematchten Patientinnengruppen mit und ohne Angabe einer Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme sind es 27,1 % der Patientinnen mit der Diagnose F32.1 und 72,9% mit der Diagnose F33.1. Der größte Anteil der Patientinnen leidet also unter rezidivierenden Depressionen. Die Diagnosen F33.2 und F32.0 sind nach dem Matching nicht mehr vertreten. Vor dem Matching war in der Patientinnengruppe ohne die Angabe einer Antidepressiva-Einnahme die Diagnose F32.1 mit 45,3% häufiger vertreten. Diese Verteilung ist wichtig für die Frage der Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Demzufolge erlauben die Ergebnisse primär Rückschlüsse auf einen bei Aufnahme in die stationäre Behandlung mittleren Schweregrad der Erkrankung und eher chronische Krankheitsverläufe.

Vor der Anwendung des Matching-Verfahrens ist das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Teilnehmerinnen unausgeglichen. Die männlichen Teilnehmer sind dabei geringer vertreten. Diese Verteilung weist jedoch keine Verzerrung auf, sondern lässt sich aufgrund der ebenfalls ähnlichen Verteilung der weltweiten Prävalenz, mit einem größeren weiblichen Anteil Erkrankter, erklären (World Health Organization, 2017). Als Grund

für den höheren weiblichen Anteil wird einerseits die Geschlechterrolle der Frau, andererseits auch die endokrinen Stressreaktionen und die möglicherweise damit verbundenen beeinflussten neuropsychologische Prozesse diskutiert (Kuehner, 2003). Aus diesem Grund sind beim Matching nur Patientinnen gleichen Geschlechts gematcht worden. Die Geschlechterverteilung blieb auch nach dem Matching in den Vergleichsgruppen erhalten.

Vor dem Matching bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters der Patientinnen. Die Vergleichsgruppe ohne Antidepressiva weist eine signifikant jüngere Patientinnenstichprobe, mit einem Durchschnittsalter von 35,6 Jahren, auf. In der Vergleichsgruppe mit Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme beträgt das Durchschnittsalter 44,3 Jahre. Depressionen sind in jedem Alter vertreten, eine Erstmanifestation liegt häufig vor dem 31. Lebensjahr (DGPPN et al., 2015; Kessler et al., 2005). Die Altersverteilung der vorliegenden Arbeit könnte sich aufgrund des hohen Anteils an rezidivierenden Depressionen und somit einer bereits zurückliegenden Erstmanifestation erklären lassen. Nach dem Matching besteht kein statistisch signifikanter Unterschied mehr. Hier wird der Effekt des Matching-Verfahrens deutlich. Laut einer Metaanalyse von Cuijpers et al. (2020) besteht für das finale Resultat bezüglich des Erfolgs einer Psychotherapie in den verschiedenen Alterskategorien kein signifikanter Unterschied zwischen Erwachsenen mittleren Alters (Alterkategorie 24 bis 55 Jahre) und älteren Erwachsenen (Alterkategorie 55 bis 75 Jahre). Die Hauptanalysen wurden hier aus Robustheitsgründen dahingehend wiederholt, dass explizit für das Alter der Patientinnen kontrolliert wurde und bestätigen, dass das Alter keinen unmittelbaren Einfluss auf das Ergebniss hat.

Vor dem Matching zeigte die VG einen signifikant höheren Anteil an Patientinnen auf, welche die Schule mit Abitur oder Fachabitur abgeschlossen haben (VG: 44,6%, AD-G: 33,6%). Das Studienkollektiv weist nach dem Matching zwar hinsichtlich des Schulabschlusses im Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied auf. Jedoch ist zu betonen, dass nahezu jede der Teilnehmerinnen (bis auf 2,4% der gematchten AD-G) einen Schulabschluss aufweist. Die Art des Abschlusses ist dabei auf alle Formen (Haupt-/Volksschulabschluss, Realschulabschluss/ mittlere Reife/ polytechn. Oberschule und Abitur/Fachabitur) ähnlich verteilt. Im Vergleich dazu gab es in Deutschland unter den Schulabgängern in 2018 6,6% ohne Schulabschluss (Blaeschke & Freitag, 2021). Die

Studienpopulation kann also insgesamt als höher gebildet als der Durchschnitt der deutschen Bevölkerung angesehen werden. Die beiden untersuchten Gruppen weisen auch weder vor noch nach dem Matching einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Berufsschulabschlusses auf. Der Großteil des Patientinnenkollektivs hat in beiden gematchten Gruppen eine Lehre/ Fachschule absolviert (VG: 68,2%, AD-G: 51,8%). Auch in dieser Hinsicht liegt also ein relativ hoher Bildungsstand vor, auch wenn ein geringer Anteil an Patientinnen einen Fachhochschul oder Universitätsabschluss aufweisen. Ein höherer Bildungsstand gilt als positiver Einflussfaktor auf die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Hilfe (Bruce et al., 1991). Dies könnte also auf eine Stichprobenverzerrung hindeuten, und erlaubt in erster Linie eine Aussage über eine überdurchschnittlich gebildeten Population.

Auffällig ist der prozentuale Anteil der Patientinnen, welche sich in einer Partnerschaft befinden. In den gematchten Gruppen befindet sich der größere Anteil in einer Partnerschaft (VG: 54,1%, AD-G: 57,6%). Es besteht kein signifikanter Unterschied vor und nach dem Matching. Laut dem Statistisches Bundesamt (2015) befanden sich 2015 60% der Bevölkerung über 18 Jahren in einer Partnerschaft, bei der sie mit dem Partner oder der Partnerin zusammen unter einem Dach wohnen. Der in der betrachteten Stichprobe etwas niedrigere Anteil an Patientinnen in einer Partnerschaft könnte darauf hinweisen, dass fehlender sozialer Rückhalt oder Bindungsprobleme in dieser Patientinnenpopulation eine Rolle spielt. Beides sind starke Prädiktoren für psychische Störungen (Flemming et al., 2022; Möller et al., 2017). Auch laut Jacobi et al. (2004) haben Personen ohne Partnerschaft eine höhere Prävalenz von Depressionen. Diese Dimension ist anhand der hier vorliegenden Daten jedoch nicht beurteilbar.

Zwischen den Gruppen besteht vor und nach dem Matching ein relativ ausgeglichenes Verhältnis bezüglich des Rauchens. Im Vergleich zur deutschen Bevölkerung ist der Anteil allerdings sehr hoch. 2018 betrug die Prävalenz der Nikotinabhängigkeit 33,6% (Atzendorf et al., 2018). Der Anteil in der gematchten Stichprobe in der vorliegenden Arbeit liegt in der VG bei 43,5% und in der AD-G bei 49,4%. Im Einklang mit dieser Verteilung steht, dass Suchterkrankungen stark mit psychischen Erkrankungen assoziiert sind (Möller et al., 2017). Das Risiko eines Substanzmissbrauchs, wie z.B. Rauchen, steigt vor allem bei Komorbiditäten an (Kessler et al., 2003).

Die Häufigkeit von Komorbiditäten bei Depressionen in der gematchten Stichprobe ist höher als in der weltweiten Verteilung. Nach der S3-Leitlinie leiden ca. 60,7% aller Patientinnen mit einer unipolaren depressiven Störung auf die letzten 12 Monate bezogen zusätzlich an Komorbiditäten (DGPPN et al., 2022). In der hier betrachteten Stichprobe wurden die Zusatzdiagnosen in psychische oder somatische Zusatzdiagnosen gegliedert. 70,6 % der Patientinnen in den gematchten Gruppen haben sowohl eine psychische als auch eine somatische Zusatzdiagnosen. Damit kann von einem höheren Anteil von Komorbiditäten im hier betrachteten Studienkollektiv ausgegangen werden, was die Vermutung einer schwerer erkrankten, multi-morbiden Patientinnenselektion unterstreicht. Wie bereits bei Kessler et al. (2003) beschrieben, ist einerseits die Anzahl der Komorbiditäten bei unipolaren Depressionen sehr hoch und andererseits auch die Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf des Lebens z.B. an Angststörungen oder Suchterkrankungen zu erkranken, sehr hoch. Wie Papakostas (2010) bestätigt, ist das Vorliegen einer weiteren psychischen und somatischen Störung also eher die Regel als die Ausnahme. Diese Beobachtung bestätigt die Relevanz einer Untersuchung im realen Versorgungskontext, da ko- und multimorbide Patientinnen in Therapiestudien häufig unterrepräsentiert sind.

Papakostas beschreibt weiterhin, dass das Vorliegen depressiver Störungen auch die Prognose weiterer Erkrankungen verschlechtert. Diese Tatsache verschärft den Behandlungsbedarf von Patientinnen mit depressiven Erkrankung bei vorliegenden komorbiden Erkrankungen. Unter anderem Papakostas empfiehlt hierfür eine breitere Indikation von Antidepressiva, speziell von solchen, die sich bei somatischen Komorbiditäten als wirksam erwiesen haben. Die Empfehlung zu diesem Vorgehen könnte erklären, warum bei Aufnahme in die psychosomatische Klinik, zahlreiche Patientinnen mit leichter bis mittelgradiger depressiver Erkrankung bereits Antidepressiva einnahmen. Ein mit der breiten Indikation von Antidepressiva einhergehendes Risiko ist jedoch an dieser Stelle anzusprechen: Antidepressiva haben trotz individuellem Risiko- und Nebenwirkungsprofil erhebliche und teilweise sogar potentiell lebensgefährliche Nebenwirkungen. Zusätzlich werden gegebenenfalls individuelle Kontraindikationen, aufgrund derer einige Patientinnengruppen nicht die empfohlene Medikation erhalten sollten (Herdegen et al., 2013), ggf. nicht immer ausreichend berücksichtigt. Eine breite Indikationsstellung für die Gabe von Antidepressiva in der ambulanten Versorgung ist daher wissenschaftlich zu prüfen. Die hier vorgelegten Daten lassen zwar diese Prüfung aufgrund des Studiendesigns nicht zu, weisen jedoch darauf hin, dass eine Dokumentation der Krankheitsschwere bei Beginn

einer Antidepressivatherapie wichtige Informationen für die Versorgungsforschung liefern kann. Diese Information lag, wie eingangs beschrieben, für die hier vorgenommene Untersuchung nicht vor, da die ambulante Einleitung der Antidepressiva-Einnahme ohne eine psychometrische Testung erfolgte.

Unter naturalistischen Bedingungen fließen zudem die Präferenzen der Patientinnen in besonderer Weise in Studien-Beobachtungen ein. Für Behandlungsergebnisse spielen die Präferenzen der Patientinnen bei der Wahl der Behandlungsweise dabei möglicherweise eine zentrale Rolle. Laut Swift et al. (2010) ist für das Behandlungsergebnis der Einfluss der Präferenz sogar bedeutsamer und größer als die eigentliche Wahl der Therapieform. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen weniger vorzeitig die Therapie abbrachen und ein besseres Outcome zeigten, wenn diese selbst die Therapieform wählen konnten. Durch die Umsetzung der Patientinnenpräferenz wird offenbar die Therapietreue gefestigt (Long et al., 2008; Swift et al., 2010). In diesem Kontext ist es zu überlegen, ob unter den jüngeren Patientinnen, die sich in der Psychosomatik vorstellten, ein größerer Anteil kritisch einer medikamentösen Therapie gegenüberstand und sie sich gemeinsam mit ihren Behandler und Behandlerinnen gegen die Einnahme von Antidepressiva entschieden hatten. Demnach könnte ein Präferenzeffekt bei dem Vorliegen einer Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme in die Klinik vorgelegen haben, der ggf. durch das Matchingverfahren reduziert werden konnte.

#### **4.3 Einordnung der antidepressiven Medikation der AD-G bei Aufnahme**

Grundlegend sollten Studien über den Erfolg von Antidepressiva kritisch betrachtet werden, denn wie Turner et al. (2008) hinwiesen, wurden von der FDA 31% aller Studien nicht veröffentlicht. Anders als die veröffentlichten Studien, unter welchen 94% die positive Wirkung von Antidepressiva propagieren, liegt dieser Wert in der Gesamtliteratur, einschließlich aller nicht veröffentlichten Studien, lediglich bei 51%. Wie bereits in der Einleitung aufgezeigt, weist die Literatur hinsichtlich dieser Verzerrung widersprüchliche Aussagen auf. So gibt es auch Angaben dazu, dass diese negative Veröffentlichungsverzerrung als gering einzuschätzen ist und dass ebenso bei Studien zur Psychotherapie Veröffentlichungen mit negativem Ausgang zurückgehalten werden (Möller et al., 2017). Insgesamt könnte die Pharmako- und die Psychotherapie bei der Behandlung von Depressionen vergleichbar effektiv sein (Barth et al., 2013).

In der neuesten S3-AWMF-Leitlinie wird die kritische Bewertung und Infragestellung der klinischen Bedeutung von Antidepressiva in der aktuellen Forschung erwähnt. Allerdings wird die klinische Relevanz weiterhin als bedeutsam bewertet (DGPPN et al., 2022). Es wird empfohlen, die Auswahl des Antidepressivums individuell anzupassen, je nach Präferenz bezüglich des Nebenwirkungsprofils sowie Sicherheits- und Interaktionsprofil der Patientinnen. Wie im Ergebnisteil (Tabelle 4) aufgeführt, ist in der AD-G die am häufigsten eingenommene Substanz Citalopram (23 Patientinnen). Dieses Medikament gehört in Deutschland zu der am meisten verordneten Wirkstoffklasse, den SSRI (DGPPN et al., 2022). Weiterhin gelten für Mirtazapin (12 Patientinnen) und Venlafaxin (9 Patientinnen), welche in der absoluten Häufigkeit folgen, höhere Ansprechraten als bei den anderen in dieser Studie eingenommenen Antidepressiva. Geringe Abbruchraten zeigt unter anderem Sertalin (8 Patientinnen) (DGPPN et al., 2022). In der AD-G nehmen 8 Patientinnen Duloxetin ein. Dieses Antidepressivum zeigt jedoch höhere Abbruchraten (DGPPN et al., 2022). Zusammenfassend kann von einer im klinischen Alltag gängigen Verordnung der Antidepressiva ausgegangen werden mit den entsprechenden in Studien belegten Effekten dieser Behandlung.

Im Rahmen einer quasi-experimentellen Behandlungsstudie wurden Patientinnen mit chronischen Depressionen untersucht, welche eine 12-wöchige psychotherapeutische Behandlung sowie eine antidepressive Medikation erhalten haben. Es wurde nach einem Jahr die Symptomveränderung und der Schweregrad der Depression bei Patientinnen, welche die Pharmakotherapie abbrachen und weiterführten verglichen. Die Autoren kamen Høstmælingen et al. 2021) allerdings zu dem Ergebnis, dass ein Jahr nach Therapieabschluss zwischen der Gruppe, die die Antidepressiva-Behandlung abbrach und der Gruppe, die die Antidepressiva-Behandlung weiterführte, keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten. Hier wurde geschlossen, dass es gegebenenfalls eine Resistenz oder Toleranz gegen die Medikamente geben könnte (Høstmælingen et al., 2021). Dies könnte bedeuten, dass bei einer längeren Dauer einer Antidepressiva-Therapie, die Einnahme obsolet sein könnte. Eine entsprechende Resistenz könnte in der AD-G vorgelegen haben, sodass die medikamentöse Therapie weniger ins Gewicht fallen könnte als erwartet. Um diesen Punkt zu klären wären weitere Untersuchungen im randomisierten kontrollierten Design erforderlich.

#### **4.4 Veränderung der antidepressiven Medikation im Verlauf der stationären Behandlung**

Wie in der S3-AWMF-Leitlinie empfohlen, sollte bei fehlender Besserung der Symptomatik oder Auftreten von Nebenwirkungen eine Anpassung der antidepressiven Medikation erfolgen (DGPPN et al., 2022). In der vorliegenden Arbeit wurde bei insgesamt etwa einem Drittel der Patientinnen zwischen T1 und T2 die antidepressive Medikation angepasst. Die Anpassung der Antidepressiva, wie in Tabelle 4 dargestellt, umfassten Erhöhungen, Reduzierungen, Absetzungen oder ein Wechsel auf andere Medikamente. Im wesentlichen wurde jedoch bei Patientinnen mit Einnahme von Antidepressiva bei Aufnahme eine medikamentöse Therapie fortgesetzt, während bei jeweils nur zwei Patientinnen im Verlauf der stationären Therapie die Therapie mit Antidepressiva vollständig abgesetzt wurde. Ebenso wurden in der VG bei nur zwei Patientinnen Antidepressiva im Verlauf der stationären Therapie neu angesetzt. Die Patientinnen in der AD-G erhielten also überwiegend durchgehend eine Antidepressiva-Medikation, während bei Patientinnen, die bei Aufnahme keine Antidepressiva-Annahme angegeben hatten, auch im Verlauf nicht die Entscheidung für eine medikamentöse Behandlung getroffen wurde. Da die Behandlung den Prinzipien der partizipativen Entscheidungsfindung folgte und Leitlinien-gemäß durchgeführt wurde, bestand bei diesen Patientinnen also keine Indikation für bzw. kein Wunsch nach einer medikamentösen Therapie.

Leider lagen wie erwähnt für die AD-G keine Informationen zur Schwere der depressiven Symptomatik vor Ansetzen der bei Aufnahme bestehenden Antidepressiva Therapie vor, so dass hier ein Vergleich zwischen zwei Patientinnengruppen gleich schwerer mittelschwerer Symptomatik bei Aufnahme vorliegt, ohne eingeschätzt werden kann, ob die Initiierung der medikamentösen Therapie in der AD-G bereits zu einer Besserung einer zuvor bestehenden schweren depressiven Symptomatik geführt hatte. Allerdings ist anzunehmen, dass die Patientinnen bei Vorliegen einer schweren depressiven Symptomatik zu Beginn der Erkrankungen eher in einer psychiatrischen als in einer psychosomatischen Klinik vorgestellt worden wären. Des Weiteren könnte ein Selektionsbias durch eine fehlende Wirksamkeit der Antidepressiva bei den stationär aufgenommenen Patientinnen mit ambulant eingeleiteter medikamentöser Therapie vorliegen. Wie bereits von der S3-AWMF-Leitlinie der DGPPN beschrieben, gibt es Patientinnen, die nur partiell oder nicht auf eine antidepressive Medikation reagieren (DGPPN et al., 2015; Stassen et al.,

1997). Dementsprechend könnte es sich bei den Patientinnen, welche sich mit einer medikamentösen Therapie zur stationären Therapie vorgestellt haben, um Partial- oder Non-Responder mit weitergehendem Behandlungsbedarf handeln. Da die Medikation stationär überwiegend weitergeführt bzw. optimiert weitergeführt wurde, scheinen die Patientinnen in der AD-G Gruppe jedoch von der medikamentösen Therapie profitiert zu haben, so dass diese mit Ausnahme von drei Fällen nicht ausgeschlichen bzw. abgesetzt wurde.

#### **4.5 Verlaufsbeurteilung der Krankheitschwere depressiver Patientinnen unter einer multimodalen psychosomatischen Komplextherapie**

##### **4.5.1 Schweregrad der Erkrankung bei stationärer Aufnahme**

Aufgrund der depressionsbezogenen Symptome, welche zum Zeitpunkt T1 in der AD-G und VG vorlagen, kann die depressive Störung in der vorliegenden gematchten Patientinnenpopulation als behandlungswürdig gewertet werden (Lundin et al., 2015). Wie Tabelle 7 verdeutlicht, lies sich zum Zeitpunkt der Aufnahme T1 zwischen den gematchten Gruppe dabei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung (PHQ-9 und HADS-D) feststellen. Zum Zeitpunkt T1 liegt laut PHQ-9 in beiden Gruppen im Mittelwert eine mittelgradige bis schwere depressive Episode bei den Patientinnen vor. Analog dazu zeigten die Mittelwerte vom HADS-D zum Zeitpunkt T1 auffällige Werte hinsichtlich der Depressivität.

Ferner wird in den Ergebnissen ersichtlich, dass bei Aufnahme auch die körperliche und psychische Gesundheit der Patientinnen und somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt war (Tabelle 9). Im Vergleich zur Lebensqualität einer Normstichprobe geben die Patientinnen in der AD-G und VG, insbesondere hinsichtlich des psychischen Wohlbefindens, niedrigere Werte an (Wirtz et al., 2018b). Gemäß Wirtz et al., (2018a) beträgt der Median für den SF-12 in einer deutschen Normstichprobe für die körperliche Gesundheit 54 und für die psychische Gesundheit 53. Die hier angegebenen Werte bei stationärer Aufnahme von dem SF-12 für die körperliche Gesundheit der VG 40,947 und der AD-G von 38,170 liegen deutlich unter der deutschen Normstichprobe. Ähnliche Ergebnisse zeigt sich beim SF-12 für die psychische Gesundheit bei Aufnahme in der VG mit 27,570 sowie AD-G mit 28,735. Für den SCL90 DEP-Fragebogen wird ab einem Wert von 1,75 von psychischen Störungen gesprochen (Lundin et al., 2015). Bei Aufnahme beträgt der SCL90 DEP in der VG 1,89 und AD-G 1,90, sodass bei beiden

Gruppen zu Beginn der Behandlung von einer psychischen Störung ausgegangen werden kann.

#### ***4.5.2 Änderung der Symptomatik im Verlauf der stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie***

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass beide gematchten Gruppen von einer stationären Therapie profitieren. Beide Gruppen weisen von T1 zu T2 laut PHQ-9 einen signifikanten Abfall der depressiven Symptomatik auf. Die VG zeigt durchschnittlich eine leichte depressive Episode (5-9 Punkte) zum Zeitpunkt T2. Die AD-G findet sich allerdings mit 9,894 Punkten gerundet in einer mittelgradigen depressiven Episode wieder. Gemäß der HADS-D-Ergebnisse sind die Werte von T1 zu T2 in der VG auf einen unauffälligen Wert abgefallen, während sie in der AD-G auf einen grenzwertig auffälligen Wert hinsichtlich der depressiven Symptomatik abgefallen sind. Somit wird deutlich, dass beide Gruppen von der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie hinsichtlich der Besserung einer depressiven Episode profitieren, es jedoch Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Effektes geben könnte. Die Untersuchung der Effektstärke der Therapie (Tabelle 14) stützt die vorangegangenen Beobachtungen. Die VG zeigt beim PHQ-9 sowie HADS-D eine große Effektstärke auf. Die AD-G beim PHQ-9 eine große und beim HADS-D eine mittlere Effektstärke. Dies ist insbesondere hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit hinsichtlich der stationären multimodalen psychosomatischen Therapie auf beide Patientinnengruppen bedeutsam.

Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Lebensqualität wider, da es in beiden Gruppen signifikante Verbesserungen der subjektiv empfundenen Beeinträchtigungen aufgrund der eingeschränkten Lebensqualität gibt. Zwar kommen die Patientinnen nach Therapie nicht auf die durchschnittliche Lebensqualität der Normstichprobe, jedoch gibt es eine signifikante Verbesserung in beiden Gruppen, so dass die Werte der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung nach Ablauf der Therapie in beiden Gruppen unterhalb des Grenzwertes für psychische Störungen zu liegen kommen. Trotz Verbesserung bewerten die Patientinnen nach der Therapie in beiden Gruppen die gesundheitsbezogene Lebensqualität allerdings immer noch niedriger, als die Personen in einer Normstichprobe. Allerdings entspricht diese Beobachtung den Ergebnissen anderen Studien (Bros et al., 2017; S. Köhler et al., 2015). Hier liegen die Werte nach der stationären multimodalen psycho-

somatischen Komplextherapie mit 43,923 in der VG für den SF-12 psychische Gesundheit und 39,926 in der AD-G deutlich unter diesen Werten. Ähnlich verhält es sich in beiden Gruppen für den SF-12 körperliche Gesundheits-Fragebogen. Bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung scheint also demnach die psychische Gesundheit beziehungsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt zu sein, jedoch auch die körperliche Gesundheit dadurch beeinflusst zu werden. Beim SCL90 DEP und SF-12 psychisch konnte für beide Gruppen auch eine große Effektstärke beobachtet werden. Beim SF-12 körperlich zeigte in der VG eine kleine Effektstärke und in der AD-G keine Effektstärke. Letztere Beobachtung steht im Einklang mit der Annahme, dass in der Therapie hauptsächlich die psychische Gesundheit im Vordergrund steht.

#### ***4.5.3 Unterschiede in der Symptomatik nach Therapie zwischen Patientinnen mit und ohne Angabe von Antidepressiva-Einnahme bei Aufnahme in die stationären multimodalen psychosomatischen Komplextherapie***

Zum Zeitpunkt der Entlassung (T2) ist der Unterschied hinsichtlich der depressiven Symptomatik im PHQ zwischen VG und AD-G Gruppe statistisch signifikant. Im Vergleich zur AD-G erzielt die VG somit offenbar bessere Resultate hinsichtlich des Schweregrads. Die Ergebnisse aus der Differenzen-in-Differenz Betrachtung (Tabelle 13) bestätigen diese Vermutung. So ist innerhalb beider Gruppen die Veränderung über die Zeit (T1 bis T2) in den verwendeten Fragebögen (PHQ-9, HADS-D, SCL90 DEP und SF-12 psychisch) statistisch signifikant. Gleichzeitig unterscheidet sich die Veränderung signifikant zwischen der VG und der AD-G und die VG zeigt hinsichtlich des Schweregrads im PHQ-9 ein statistisch signifikant besseres Ergebnis als die AD-G. Ebenso wird eine Tendenz deutlich, dass die VG im HADS-D, SCL90 DEP und SF-12 bessere Resultate erreicht. Damit wäre zu diskutieren, ob die AD-G Patientinnenpopulation in der klinischen Versorgung von einer intensiveren Therapie profitieren würden. Es stellt sich zudem die Frage, in welchem Fall insbesondere eine längerfristige Kombinationstherapie vorteilhaft sein könnte, ob also Patientinnen, bei denen zuvor eine ambulante Pharmakotherapie eingeleitet wurde, von einer längeren oder intensiveren stationären Therapie profitieren könnten. Im hier vorliegenden Patientinnengut, könnte die vor Aufnahme eingeleitete Pharmakotherapie eine erhöhte Zugänglichkeit für die Psychotherapie erzielt haben. Die zu erwartenden Ergebnisse für diese Gruppe wären bei alleiniger Pharmakotherapie oder alleiniger psychosomatischer Intervention demnach sogar noch schlechter zu

erwartet gewesen, als hier in der Kombinationstherapie beobachtet (DGPPN et al., 2015; Henssler et al., 2022). Diese Frage kann jedoch in der hier vorliegenden Arbeit, aufgrund des konzeptionellen Designs, bei dem Patientinnen erst seit der stationären Aufnahme begleitet wurden, nicht beantwortet werden.

Zwar wurde die Effektivität der verschiedenen Behandlungen Major Depression umfassend erforscht, jedoch gibt es widersprüchliche Ergebnisse (Blackburn et al., 1981; De Jonghe et al., 2001; Jakobsen et al., 2012; Weissmann et al., 1981). Grundsätzlich galt die Kombinationstherapie mit Antidepressiva und Psychotherapie lange Zeit als vielversprechendste Therapie bei Depressionen (Blackburn et al., 1981; Burnand et al., 2002; De Jonghe et al., 2001; Karyotaki et al., 2016; Maina et al., 2009). Die Studie von Burnand et al. (2002) stützt diese Aussage, indem sie zeigt, dass eine Kombinationstherapie aus Antidepressiva und zusätzlicher psychodynamischer Therapie signifikant bessere Ergebnisse erzielte als die alleinige Pharmakotherapie. Durch zusätzliche psychodynamische Psychotherapie konnte auch eine Verbesserung der Lebensqualität und in den sozialen Funktionen erreicht werden und dies sogar mit einem nachhaltigeren Ergebnis bezüglich der längerfristigen Remission als mit einer alleinigen Pharmakotherapie (Jakobsen et al., 2012). Unklar bleibt jedoch, ob bei bestehender Psychotherapie die zusätzliche Einnahme von Antidepressiva bei mittelgradigen und schweren Depressionen und einen Vorteil bietet (Rosso et al., 2019; S. Stuart & Bowers, 1995). Im Vergleich zwischen einer alleinigen Anwendung einer Pharmakotherapie und einer alleinigen kognitiven Psychotherapie gab es ausserdem keinen signifikant Unterschied bezüglich des Therapieerfolgs (Rush et al., 1978; Simons et al., 1984). In der aktuellen S3-AWMF-Leitlinie von 2022 wird dies aufgegriffen (DGPPN et al., 2022) und zusammenfassend konstatiert, dass die Behandlung der mittelschwere Depressionen, je nach Präferenz der Patientinnen, zunächst mit einer Psychotherapie oder Pharmakotherapie begonnen werden sollte. Falls dies alleine nicht ausreichend ist, kann eine Kombinationstherapie erwogen werden.

#### **4.6 Einfluss der multimodalen psychosomatischen Komplextherapie auf Cortisol und Leukozyten**

Basierend auf dem Stand der Forschung besteht die Annahme, dass ein höheres Level an Cortisol mit depressiven Erkrankungen assoziiert ist (Zajkowska et al., 2022). Laut Ia et al. (2019) besteht eine Korrelation zwischen dem Serumcortisol und dem HADS, die nahe legt, dass sich aus dem Cortisol-Level Rückschlüsse auf den Schweregrad der Depression

ziehen lassen. Allein anhand des Cortisol-Levels lies sich in einer Studie sogar zwischen Patientinnen mit oder ohne Depressionen unterscheiden (Ia et al., 2019). Allerdings ist die Verwendung des Cortisols als diagnostischer Marker bislang nicht ausreichend validiert, weil es einerseits tageszeitlichen Schwankungen unterliegt und andererseits beispielsweise geschlechterspezifischen Unterschieden unterliegt (Stotz, 2019). Diese Annahme spiegelt sich auch in den Ergebnissen zu der Korrelation zwischen Cortisol-Level und dem Schweregrad der Depressionen (HADS-D) der Patientinnen in der VG zum Zeitpunkt T1 wider. Ebenso korreliert die subjektiv empfundene depressionsbezogene Symptomatik (SCL90 DEP) positiv mit den Cortisolwerten der VG. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen die Werte des Cortisols in der VG ebenso im Einklang mit der aktuellen Forschung. Je höher die Cortisolwerte, desto niedriger die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der AD-G zeigt das Cortisol-Level jedoch keine Korrelation mit einem der betrachteten Fragebogen-Scores. Verantwortlich für dieses Ergebnis könnte die Antidepressiva-Einnahme sein, denn die medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum kann Auswirkungen auf die Ausschüttung von Cortisol haben, dass der Serumcortisolspiegel langfristig sinken kann (Sarubin et al., 2014). Es lagen keine Informationen vor, wie lange bereits die Therapie mit einem Antidepressivum besteht und somit kann kein Rückschluss darüber gezogen werden, wie das Cortisol-Level direkt zu Beginn der Antidepressiva-Einnahme war. Damit kann zu der Korrelation des Cortisol-Levels und dem Schweregrad der Depressionen und psychischen Symptomatik der AD-G keine fundierte Aussage getroffen werden. Es lässt sich jedoch vermuten, dass die fehlende Korrelation bei Aufnahme auf die Beeinflussung des Cortisol-Level durch eine pharmakologisch wirksame und damit bereits einige Zeit bestehende Behandlung mit Antidepressiva zurück zu führen ist.

Ausgehend vom punktuell positiven Zusammenhang zwischen dem Cortisol-Level und dem Schweregrad der Depression, wurde im nächsten Schritt die Entwicklung des Cortisol-Levels im Zeitablauf und im Gruppenvergleich analysiert. Zu Therapiebeginn zeigt die VG ein signifikant höheres Level an Cortisol als die AD-G. Nach Abschluss der Therapie, in der für Patientinnen in beiden Gruppen das Cortisol-Level gesunken ist, besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen, sodass deutlich wird, dass das Level der VG im Vergleich stärker abgesunken ist. Dieses Ergebnis könnte einem positi-

verem Therapieverlauf in der VG zugeschrieben werden, was bei dem gegebenen Studiendesign jedoch nicht zu sagen ist. Allerdings ist davon auszugehen, dass der Cortisolwert in der VG auch ohne Antidepressiva-Einnahme im Rahmen der Therapie abfällt. Ein positives Behandlungsergebnis depressiver Symptomatik spiegelt sich demnach auch in abfallenden Morgen-Cortisolwerten. Insgesamt müssen die Ergebnisse für den Cortisolwert jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Neben dem positiven Zusammenhang zwischen dem Cortisol-Level und dem Schweregrad der Depressionen, geht die Forschung davon aus, dass bei psychischen Störungen auch das Immunsystem Veränderungen unterworfen ist. Dabei wird u.a. vermutet, dass insbesondere Lymphozyten den Stoffwechsel von Gehirnzellen reflektieren (Gladkevich et al., 2004). Die durchschnittliche Anzahl weisser Blutkörperchen im Blut, die Leukozytenanzahl, zu denen auch die Lymphozyten gehören, ist im Vergleich zu den gängigen Referenzwerten für beide hier untersuchten Patientinnengruppen zu beiden Zeitpunkten jedoch nicht verändert. Ebenso sind zwischen der VG und AD-G zu beiden Zeitpunkten auch keine signifikanten Gruppenunterschiede erkennbar. Um genauere Rückschlüsse über die Immunantwort des hier untersuchten Patientinnengutes ziehen zu können, hätte ggf. das Lymphozyten-Level, statt dem Leukozyten-Level, eine höhere Aussagekraft. Dies war jedoch kein Schwerpunkt der hier vorliegenden Arbeit und bietet somit einen potenziellen Ansatzpunkt für zukünftige Forschungsvorhaben.

#### **4.7 Limitation und Ausblick auf zukünftige Forschungsfragen auf zukünftige Forschungsfragen**

Es folgt eine eingehende kritische Beleuchtung der verwendeten Daten und eingesetzten Methodik sowie des allgemeinen Vorgehens im Rahmen dieser Dissertation, um die Interpretierbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen. Daraus ergeben sich weitere Fragestellungen für die zukünftige Forschung.

Die bisherige Forschung weist Lücken in der Erforschung der realen Versorgung von Patientinnen mit mittelgradig schweren depressiven Erkrankungen und Komorbiditäten auf. Die hier berichteten Ergebnisse zeigen die signifikante und klinische relevante Besserung der Zielsymptomatik entsprechender Patientinnen in einer multimodalen psychosomatischen Komplextherapie auf. Hinsichtlich der Unterschiede zwischen Patientinnen, die bei Aufnahme die Einnahme eines Antidepressivums angaben und Patientinnen, die

dies nicht angaben bleiben allerdings Fragen offen. Zum einen stellt sich die Frage, ob es sich teilweise um vorbehandelte Patientinnen handelte, welche tendenziell zuvor eine höheren Schweregrad der Depression aufgewiesen haben oder weniger empfänglich für ein Antidepressivum waren. Zum anderen stellt sich die Frage, ob die medikamentöse Therapie ggf. mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden gewesen sein könnte, die den Therapieerfolg ggf. schmälerten.

Zunächst sollte festgehalten werden, dass die Studie ausschließlich an dem Standort Gießen durchgeführt wurde. Diese einseitige Lokalisation kann als eine Limitation der Studie angesehen werden. Für eine weiterführende Erforschung und Untermauerung der Studienergebnisse sind weitere Studien erforderlich, die geografisch breiter verteilt sind. Neben der Aufhebung der deutschlandweiten Einschränkung sollten insbesondere auch länderübergreifende Studien initiiert werden, um etwaige Länderspezifika, wie kulturelle Hintergründe oder Entwicklungen im Gesundheitssystem, und deren Einfluss auf die Therapie von Depressionen untersuchen zu können. Zusammenfassend ist daher in Bezug auf die geografische Lokalisation von einer eingeschränkten Generalisierbarkeit auszugehen. Des Weiteren ist der Datenverlust aufgrund unvollständiger Fragebögen oder der angegebenen Ausschlusskriterien eine Limitation der Studie. Es ist davon auszugehen, dass die hieraus potenziell resultierende Verzerrung in der medizinischen und psychologischen Forschung besteht. Insgesamt wird aber davon ausgegangen, dass dieser Umstand in keiner systematischen Verzerrung der Studienergebnisse resultiert.

Es wurden, gestützt auf bisherige Forschungsergebnisse, versucht, alle Störfaktoren auffindig zu machen, die einen relevanten Effekt auf den Therapieerfolg in der hier vorgenommenen Untersuchung haben könnten. Durch Verwendung des Matching-Ansatzes wurden Unterschiede in diesen Faktoren zwischen der AD-G und der VG statistisch betrachtet nivelliert. Hervorzuheben ist an dieser Stelle insbesondere der Altersunterschied zwischen Patientinnen beider Gruppen. So bestand vor dem Matching ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen, der durch das Matching nicht mehr signifikant ist. Es ist jedoch weiterhin ein Trend erkennbar, wonach die Patientinnen in der AD-G älter sind. Aufgrund dessen wurden die Analysen dahingehend auf Robustheit geprüft, dass für diesen Altersunterschied kontrolliert wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere relevante Störfaktoren nicht berücksichtigt wurden.

Die wichtigste Limitation ist jedoch der unbekannte Zeitpunkt des Beginns der Pharmakotherapie und damit einhergehend der zu diesem Zeitpunkt bestehende Schweregrad der Depression. Es kann darüber diskutiert werden, ob es sich in der AD-G möglicherweise um Partial- oder Non-Responder handelt. Jedoch war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die im klinischen Alltag festgestellte Differenz des Behandlungsergebnisses bei vermeintlich gleichem Schweregrad der Depression herauszuarbeiten.

Die Psychotherapie vermittelt Fähigkeiten und Bewältigungsmechanismen zur Verbesserung und Aufrechterhaltung der psychischen Verfassung nach der Behandlungsphase (Karyotaki et al., 2016). Das wirft die Frage auf, inwieweit eine medikamentöse Therapie mit einer langfristigen Krankheitsbewältigung interagiert. Dementsprechend ergibt sich daraus eine wichtige zukünftige Forschungsfrage, inwiefern Patientinnen mit versus ohne medikamentöser Therapie langfristig von einer stationären multimodalen psychosomatischen Komplexbehandlung bei gleichen Ausgangsbedingungen profitieren. Um die langfristigen Auswirkungen der untersuchten Therapieformen und Ergebnisse zu überprüfen, wären weitere Verlaufsuntersuchungen erforderlich. Der poststationäre Verlauf und die Remission der Erkrankung sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Desweiteren deuten Forschungsergebnisse daraufhin, dass Patientinnen mit bestimmten psychopathologischen Eigenschaften unterschiedlich auf medikamentöse versus psychotherapeutische Behandlung ansprechen. Patientinnen mit unreifen Abwehrmechanismen profitierten in einigen Studien z.B. mehr von einer psychodynamischen Therapie als von einer Antidepressiva-Therapie (Kronström et al., 2009; Luyten & Blatt, 2012). So könnte im Rückschluss vermutet werden, dass die AD-G über unreifere Abwehrmechanismen als die VG verfügt und daher schlechtere Ergebnisse zeigte. Entsprechende Fragestellungen in zukünftige Untersuchung zu integrieren scheint hinsichtlich der Wirkmechanismen psychosomatischer Behandlungen interessant. Wie schon in der S3-AWMF-Leitlinie erwähnt, werden nach der klinischen Erfahrung manche Patientinnen nur mithilfe von Antidepressiva zugänglich für eine Psychotherapie (DGPPN et al., 2022). Eine potentielle Forschungsfrage wäre demnach, ob Patientinnen, die sich für eine Antidepressiva-Therapie entscheiden, über unreifere Abwehrmechanismen verfügen oder weniger zugänglich für die Techniken der Psychotherapie sind und die Antidepressive-Therapie hierzu einen positiven Beitrag leistet.

Aufgrund des Patientinnenguts in der Psychosomatik kann hier vor allem eine Aussage über mittelschwere Depressionen getroffen werden, denn die schweren und leichten Depressionen finden sich, wie bereits angemerkt, selten in der Psychosomatik wieder. Demnach sind die Studienergebnisse nur für die Therapie mittelschwerer Depressionen von Relevanz. Zukünftig sind mehr Studien erforderlich, die alleinige medikamentösen, alleinige psychotherapeutische und multimodale Therapiekonzepte für mittelgradig depressive Patientinnen mit Komorbiditäten in randomisierten kontrollierten Studien vergleichen und dabei auch das ganze Spektrum der Richtlinienpsychotherapien berücksichtigen. Außerdem wären in solchen Studien mehrere Standorte sowie, eine elektronische Datenerfassung unter anderem der Fragebögen und Patientinnendaten wünschenswert. Bei der Erfassung von biologischen Parametern wäre eine initiale Blutentnahme vor Therapiebeginn mit einem Antidepressivum ebenfalls relevant.

## **5 Zusammenfassung und abschließende Bemerkungen**

Zusammenfassend kann im konkreten Fall der hier vorliegenden Untersuchung zum Therapieerfolg gesagt werden, dass die stationäre psychosomatische multimodale Komplextherapie sowohl bei Medikamenten-naiven als auch bei Antidepressiva-Vorbehandelten Patientinnen effektiv die depressive Symptomatik reduziert, und zwar in der VG von einer mittelgradigen bis schweren auf leichtgradige depressive Episode und AD-G von einer mittelgradigen bis schweren auf eine leichtgradige depressive Episode. Aufgrund des weniger starken Behandlungseffektes bei Patientinnen, die bei Aufnahme eine Antidepressiva-Einnahme angaben, können verschiedene Vermutungen angestellt werden: a) es handelt sich um schwerer erkrankte Patientinnen mit höherem Behandlungsbedarf oder b) die medikamentöse Therapie hat keinen additiven Behandlungseffekt. Um in weiterführenden Studien diese Fragen zu beantworten bietet sich eine Studie mit weiteren Zeitpunkten, vor allem einem Zeitpunkt vor stationärer Aufnahme an, bei der beide Gruppen Medikamentennaiv sind und randomisiert kontrolliert einem Arm mit medikamentöser Vorbehandlung und einem ohne zugeordnet werden.

Depressionen gehören zu den häufigsten Volkskrankheiten. Schätzungsweise leiden 5% der Erwachsenen weltweit an Depressionen (World Health Organization, 2021). Das Risiko anderer chronischer Erkrankungen steigt aufgrund von Depressionen (Ladwig et al., 2017; Maske et al., 2010). Außerdem ist die Koinzidenz mit weiteren psychischen und somatischen Komorbiditäten sehr hoch und zusätzlich verschlechtert sich aufgrund von Depressionen die Prognose anderer Erkrankungen (Papakostas, 2010). Deshalb sollten eine Remission und ihre Erhaltung als oberstes Behandlungsziel gesetzt werden. Welche Therapieform hierfür die vielversprechendste ist, wird in der aktuellen Forschung höchst konträr diskutiert (Bellack et al., 1981; Cuijpers et al., 2020; De Jong et al., 1986; Khan et al., 2002; Rosso et al., 2019). Insbesondere der Vergleich zwischen der Behandlung mit Medikamenten oder verschiedenen Psychotherapieformen sowie Kombinationstherapien liefert zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den bislang nicht erfolgten naturalistischen Vergleich zwischen Patientinnen, die bei Aufnahme in eine stationäre multimodale psychosomatische Komplextherapie die Einnahme von Antidepressiva angaben mit Patientinnen zu vergleichen, die keine Antidepressiva-Einnahme angaben, anzustellen. Ferner war

es Ziel, diesen Vergleich in einem möglichst realitätsnahen Studiendesign mit einer naturalistischen, retrospektiven Kohortenstudie mit prospektivem Behandlungsverlauf durchzuführen. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung der Verbesserung des Schweregrades, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einer Reduktion der psychischen Symptomatik und der Gruppenunterschiede hinsichtlich des Serumcortisols und der Leukozyten. Die Messinstrumente waren die Selbstbeurteilungsfragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12, SCL90 DEP sowie der Cortisolspiegel und die Leukozyten im Serum.

Sowohl in der AD-G als auch in der VG zeigte nach Abschluss der stationären Therapie ein signifikant besseres Outcome hinsichtlich des Schweregrads der Symptomatik. Allerdings zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede, die darauf hinweisen, dass die VG bessere Resultate erzielt hatte. Es gibt es zahlreiche Diskussionspunkte, die zur Erklärung dieser Ergebnisse herangezogen werden können, wie beispielsweise ein möglicherweise höherer Schweregrad zu Beginn der stationären Therapie. Das Ziel bestand jedoch darin, einen naturalistischen Vergleich der Versorgungsergebnisse anzustellen. Angesichts der Ergebnisse stellt sich die Frage, ob die AD-G zukünftig von einer intensiveren Therapie oder einem längeren stationären Aufenthalt profitieren könnte. Die VG zeigt analog bei der Verbesserung in der subjektiven Beeinträchtigung durch die psychische, depressionsbezogene Symptomatik sowie zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls bessere Resultate. Zudem sind die einzelnen Effektstärken in der VG ausgeprägter als in der AD-G.

Hinsichtlich der Korrelation zwischen Cortisol und Leukozyten und dem Schweregrad der Depressionen sowie der psychischen Symptomatik konnten die aktuellen Forschungsergebnisse gestützt werden. So korrelieren der Cortisolwert in der VG und die Leukozytenanzahl in beiden Gruppen punktuell positiv mit dem Schweregrad der Depression und der psychischen, depressionsbezogenen Symptomatik. Aufgrund der vorherigen Antidepressiva-Einnahme in der AD-G kann keine fundierte Aussage bezüglich des Cortisols zu dieser Gruppe getroffen werden. Dies bietet potenziell in der zukünftigen Forschung einen weiteren Ansatzpunkt, der eine Cortisol-Messung vor Beginn der Antidepressiva-Einnahme bedeuten könnte.

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Dissertation könnte eine Konsequenz sein, dass die AD-G von einer intensiveren oder längeren Psychotherapie profitieren könnte. Um diese

These zu stützen, bedarf es in der Forschung jedoch mehr naturalistischer und realitätsnaher Untersuchungen von psychischen Störungen. Insbesondere könnten dabei weitere Erklärungsansätze für die Ergebnisse dieser Arbeit im Fokus zukünftiger Forschung stehen.

## **Abkürzungsverzeichnis**

AD	Antidepressiva, Antidepressivum
AD-G	Antidepressia-Gruppe: Patientinnen mit einer Antidepressiva-Einnahme vor Beginn der psychosomatischen multimodalen Komplextherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Revision (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störung, 5. Ausgabe)
FDA	Food and Drug Administration (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (Fragebogen zur Selbstbeurteilung von depressiven Symptomen und Angstsymptomen)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Ausgabe)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PG	Psychotherapiegruppe
PHQ	Patient Health Questionnaire (Gesundheitsfragebogen für Patienten und Patientinnen)
SCL	Symptom-Checkliste bei psychischen Störungen
SF	Short Form Health Survey (Screeninginstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSNRI	Selektiver Serotonin- Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)

SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor (Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
T1, T2	T1 Aufnahme- und T2 Entlasszeitpunkt zur stationären Aufnahme einer multimodalen psychosomatischen Komplextherapie im Krankenhaus
TZA	Trizyklisch Antidepressiva
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
VG	Vergleichsgruppe: Patientinnen ohne eine Antidepressiva-Einnahme vor Beginn der psychosomatischen multimodalen Komplextherapie

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Flussdiagramm zur Patientinnenauswahl.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 2: Altersverteilung für die Diagnose F32 vor dem Matching .....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 3: Altersverteilung für die Diagnose F33 vor dem Matching .....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 4: Altersverteilung für die Diagnosen F32.1 und F33.1 nach dem Matching .....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 5: PHQ-9 im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching.....</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 6: HADS-D im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching..</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 7: SF-12 körperlich im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching.....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 8: SF-12 psychisch im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching.....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 9: SCL90 DEP im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching .....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 10: Cortisol Level im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching.....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 11: Leukozytenanzahl im Zeitverlauf und im Gruppenvergleich nach dem Matching.....</i>	<i>68</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Klassifikation der depressiven Episode nach ICD-10*</i> .....	9
<i>Tabelle 2: Klassifizierung F32 und F33 nach ICD-10</i> .....	11
<i>Tabelle 3: Deskriptive Statistik im Gruppenvergleich</i> .....	45
<i>Tabelle 4 AD Einnahme zwischen T1 und T2</i> .....	51
<i>Tabelle 6: Shapiro-Wilk Test zur Überprüfung der Normalverteilung in den relevanten Fragebögen</i> .....	53
<i>Tabelle 7: Breusch-Pagan Test auf Homoskedastizität in den beiden Gruppen in den relevanten Fragebögen</i> .....	54
<i>Tabelle 8: PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich</i> .....	55
<i>Tabelle 9: PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich für das Alter mittels partieller Regression kontrolliert</i> .....	58
<i>Tabelle 10: SF-12 und SCL90 DEP im Zeitverlauf und Gruppenvergleich</i> .....	59
<i>Tabelle 11: SF-12 und SCL90 DEP im Zeitverlauf und Gruppenvergleich mittels partieller Regression für das Alter kontrolliert</i> .....	63
<i>Tabelle 12 Korrelation nach Spearman zwischen Cortisol, Leukozyten und Schweregrad sowie psychischer Symptomatik zum Zeitpunkt T1</i> .....	64
<i>Tabelle 13: Biologische Parameter im Zeitverlauf und Gruppenvergleich</i> .....	66
<i>Tabelle 14: Parameterschätzung für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12 und SCL90 DEP</i> .....	69
<i>Tabelle 15: Effektstärken für AD-G und VG im Prä-Post-Vergleich</i> .....	72
<i>Tabelle Anhang A 1: PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich</i> .....	122
<i>Tabelle Anhang A 2: SF-12 und SCL90 DEP im Zeitverlauf und Gruppenvergleich</i> ...	123
<i>Tabelle Anhang A 3: Parameterschätzung für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12 und SCL90 DEP</i> .....	124

## **Literaturangaben**

- American Psychiatric Association, D.-5 T. F. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Angermeyer, M. C., Van Der Auwera, S., Carta, M. G., & Schomerus, G. (2017). *Public attitudes towards psychiatry and psychiatric treatment at the beginning of the 21st century: a systematic review and meta-analysis of population surveys*. <https://doi.org/10.1002/wps.20383>
- Angst, J., Angst, F., & Gerber-werder, R. (2007). Suicide in 406 Mood-Disorder Patients With and Without Long-Term Medication: A 40 to 44 Years ' Follow-Up. *Archives of Suicide Research*, *October 2014*, 37–41. <https://doi.org/10.1080/13811110590929488>
- Atzendorf, J., Rauschert, C., Seitz, N.-N., Lochbühler, K., & Kraus, L. (2018). Epidemiologischer Suchtsurvey 2018. In *IFT Institut für Therapieforchung*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0577>
- Bacher, J. (2002). Statistisches Matching: Anwendungsmöglichkeiten, Verfahren und ihre praktische Umsetzung in SPSS. *ZA-Information / Zentralarchiv Für Empirische Sozialforschung*, *51*, 38–66. [www.ssoar.info](http://www.ssoar.info)
- Baldwin, S. A., Imel, Z. E., Braithwaite, S. R., & Atkins, D. C. (2014). Analyzing multiple outcomes in clinical research using multivariate multilevel models. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *82*(5), 920–930. <https://doi.org/10.1037/a0035628>
- Barth, J., Munder, T., Gerger, H., Nüesch, E., Trelle, S., Znoj, H., Jüni, P., & Cuijpers, P. (2013). Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, *10*(5), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001454>

- Barton, B., Schramm, E., & Voderholzer, U. (2018). Kurz- und langfristige Wirksamkeit von Psychotherapie bei Depression im Vergleich zu medikamentöser Therapie. *Zeitschrift Fur Psychiatrie, Psychologie Und Psychotherapie*, 66(1), 19–29. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000336>
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (2017). *Kognitive Therapie der Depression* (M. Hautzinger, Ed.; 5th ed.). Beltz.
- Bellack, A. S., Herse, M., & Himmelhoch, J. (1981). Social skills training compared with pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 138(12), 1562–1567. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.12.1562>
- Benkert, H., Anghelescu, I., Davids, E., Fehr, C., Gründer, G., Heiser, P., Hiemke, C., Lange-Asschenfeldt, C., Möller, O., Müller, M. J., & Regen, F. (2009). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (7.). Springer.
- Berger, M., van Calker, D., Brakemeier, E., & Schramm, E. (2019). Affektive Störungen. In Cochrane Deutschland Stiftung (Ed.), *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie* (6th ed., pp. 363–435). Elsevier.
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. In *Neuron* (Vol. 107, Issue 2, pp. 234–256). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Bichescu-Burian, D., Cerisier, C., Czekaj, A., Grempler, J., Hund, S., Jaeger, S., Schmid, P., Weithmann, G., & Steinert, T. (2017). Patienten mit Störungen nach ICD-10 F3 und F4 in Psychiatrie und Psychosomatik – wer wird wo behandelt?: Merkmale der Zuweisung aus der PfAD-Studie. *Nervenarzt*, 88(1), 61–69. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0058-9>
- Blackburn, I. M., Bishop, S., Glen, A. I. M., Whalley, L. J., & Christie, J. E. (1981). The efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *British Journal of Psychiatry*, 139, 181–189. <https://doi.org/10.1192/bjp.139.3.181>
- Blaeschke, F., & Freitag, H.-W. (2021). Bildung - Auszug aus dem Datenreport. In *Statistisches Bundesamt* (Vol. 4).

- Bloechliger, M., Ceschi, A., Rüegg, S., Jick, S. S., Meier, C. R., & Bodmer, M. (2016). Lifestyle factors, psychiatric and neurologic comorbidities, and drug use associated with incident seizures among adult patients with depression: a population-based nested case–control study. *European Journal of Epidemiology*, *31*(11), 1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0156-4>
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Computer Graphics Forum*, *37*(2), 3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Brakemeier, E. L., Normann, C., & Berger, M. (2008). Ätiopathogenese der Unipolaren Depression: Neurobiologische und Psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *51*(4), 379–391. <https://doi.org/10.1007/s00103-008-0505-x>
- Bretschneider, J., Kuhnert, R., & Hapke, U. (2017). Journal of Health Monitoring | 3/2017 | Prävalenz Depressive Symptomatik. *Journal of Health Monitoring Depressive FACT SHEET Journal of Health Monitoring*, *2*(3), 81–88. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-058>
- Breusch, T. S., & Pagan, A. R. (1979). A Simple Test for Heteroscedasticity and Random Coefficient Variation. *Source: Econometrica*, *47*(5), 1287–1294. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/1911963>
- Brewin, C. R., & Bradley, C. (1989). Patient preferences and randomised clinical trials. *British Medical Journal*, *299*, 313–315. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6700.685>
- Bros, I., Notó, P., & Bulbena, A. (2017). Effectiveness of Short-Term Dynamic Group Psychotherapy in Primary Care for Patients with Depressive Symptoms. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, *24*(4), 826–834. <https://doi.org/10.1002/cpp.2029>
- Bruce, M. L., Takeuchi, D. T., & Leaf, P. J. (1991). Poverty and Psychiatric Status. *Archives of General Psychiatry*, *48*(5), 470–474. <https://doi.org/https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810290082015>

- Brujniksa, S. J. E., Meeter, M., Lemmens, L. H. J. M., Peeters, F., Cuijpers, P., & Huijbers, M. J. H. (2021). Temporal and specific pathways of change in cognitive behavioral therapy (CBT) and interpersonal psychotherapy (IPT) for depression. *Behaviour Research and Therapy*, *151*.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.104010>
- Buckman, J. E. J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. D., Fearon, P., & Pilling, S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical Psychology Review*, *64*(July), 13–38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.005>
- Bullinger, M. (1995). German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Social Science and Medicine*, *41*(10), 1359–1366. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00115-N](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00115-N)
- Burnand, Y., Andreoli, A., Kolatte, E., Venturini, A., & Rosset, N. (2002). Psychodynamic Psychotherapy and Clomipramine in the Treatment of Major Depression. *Psychiatric Services*, *53*(5), 585–590. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.53.5.585>
- Castrén, E., & Kojima, M. (2017). Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiology of Disease*, *97*, 119–126. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2016.07.010>
- Chopra, A., Hodges, J. C., Olson, A., Burton, S., Ellsworth, S. G., Bahary, N., Singhi, A. D., Boone, B. A., Beane, J. D., Bartlett, D., Lee, K. K., Hogg, M. E., Lotze, M. T., Paniccia, A., Zeh, H., & Zureikat, A. H. (2021). Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy Versus Chemoradiation in Localized Pancreatic Cancer: A Case–Control Matched Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, *28*(7), 3779–3788. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09391-9>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). 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. *Focus*, 16(4), 420–429. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>
- Cleary, P. A., & Derogatis, L. R. (1977). Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: A study in construct validation. *Journal of Clinical Psychology*, 33(4), 981–989. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(197710\)33:4<981::AID-JCLP2270330412>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-4679(197710)33:4<981::AID-JCLP2270330412>3.0.CO;2-0)
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates.
- Craighead, W. E. , & D. B. W. (2014). Combination psychotherapy and antidepressant medication treatment for depression: for whom, when, and how. . *Annual Review of Psychology*, 65, 267–300.
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Eckshtain, D., Ng, M. Y., Corteselli, K. A., Noma, H., Quero, S., & Weisz, J. R. (2020). Psychotherapy for Depression across Different Age Groups: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 694–702. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0164>
- Curtin, F., & Schulz, P. (1998). Multiple correlations and Bonferroni's correction. *Biological Psychiatry*, 44(8), 775–777. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00043-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00043-2)
- De Jong, R., Treiber, R., & Henrich, G. (1986). Effectiveness of two psychological treatments for inpatients with severe and chronic depressions. *Cognitive Therapy and Research*, 10(6), 645–663. <https://doi.org/10.1007/BF01173752>
- De Jonghe, F., Kool, S., Van Aalst, G., Dekker, J., & Peen, J. (2001). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 217–229. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00259-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00259-7)
- De Roten, Y., Ambresin, G., Herrera, F., Fassassi, S., Fournier, N., Preisig, M., & Despland, J. N. (2017). Efficacy of an adjunctive brief psychodynamic psychotherapy to usual inpatient treatment of depression: Results of a randomized controlled

- trial. *Journal of Affective Disorders*, 209(2017), 105–113.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.013>
- Derogatis, L. R., & Cleary, P. A. (1977). Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 16(4), 347–356. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1977.tb00241.x>
- Deter, H. C., Kruse, J., & Zipfel, S. (2018). History, aims and present structure of psychosomatic medicine in Germany. *BioPsychoSocial Medicine*, 12(1), 1–10.  
<https://doi.org/10.1186/s13030-017-0120-x>
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P. und N. e. V. (2018). *Psychische Erkrankungen in Deutschland: Schwerpunkt Versorgung*.
- Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft. (n.d.). *Chronik der DPG (1907 - 1958)*. Retrieved December 1, 2022, from [https://dpg-psa.de/Chronik\\_1907-1958.html](https://dpg-psa.de/Chronik_1907-1958.html)
- DGPPN, BÄK, & AWMF. (2024). *Patientenleitlinie zur Nationalen Versorgungsleitlinie Träger*.
- DGPPN, BÄK, KBV, & AWMF. (2010). *S3-AWMF-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*. Springer-Verlag.
- DGPPN, BÄK, KBV, & AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. (2015). *S3-AWMF-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung*. In *Ärztliches Zentrum für Qualität der Medizin* (2nd ed., Vol. 5, Issue 5). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>
- DGPPN, BÄK, KBV, & Depression, A. (Hrsg. ) für die L. U. (2022). *S3-AWMF-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung* (Vol. 3). AWMF. <http://books.google.com/books?id=SVRONj2KLcwC&pgis=1>
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., & Schulte-Markwort, E. (1994). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen* (1st ed.). Hans Huber.
- Dinger, U., Klipsch, O., Köhling, J., Ehrental, J. C., Nikendei, C., Herzog, W., & Schauenburg, H. (2014). Day-Clinic and Inpatient Psychotherapy for Depression (DIP-D):

A Randomized Controlled Pilot Study in Routine Clinical Care. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(3), 194–195. <https://doi.org/10.1159/000357437>

Doering, S., Herpertz, S., Hofmann, T., Rose, M., Imbierowicz, K., Geiser, F., Croy, I., Weidner, K., Rademacher, J., Michalek, S., Morawa, E., Erim, Y., Teigelack, P., Teufel, M., Hartmann, A., Lahmann, C., Johanne Peters, E. M., Kruse, J., Von Boetticher, D., ... Kessler, H. (2023). What Kind of Patients Receive Inpatient and Day-Hospital Treatment in Departments of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy in Germany? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 92(1), 49–54. <https://doi.org/10.1159/000527881>

Doering, S., Herpertz, S., Pape, M., Hofmann, T., Rose, M., Imbierowicz, K., Geiser, F., Bierling, A. L., Weidner, K., Rademacher, J., Michalek, S., Morawa, E., Erim, Y., Teigelack, P., Teufel, M., Hartmann, A., Lahmann, C., Peters, E. M. J., Kruse, J., ... Kessler, H. (2023a). The multicenter effectiveness study of inpatient and day hospital treatment in departments of psychosomatic medicine and psychotherapy in Germany. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1155582>

Doering, S., Herpertz, S., Pape, M., Hofmann, T., Rose, M., Imbierowicz, K., Geiser, F., Bierling, A. L., Weidner, K., Rademacher, J., Michalek, S., Morawa, E., Erim, Y., Teigelack, P., Teufel, M., Hartmann, A., Lahmann, C., Peters, E. M. J., Kruse, J., ... Kessler, H. (2023b). The multicenter effectiveness study of inpatient and day hospital treatment in departments of psychosomatic medicine and psychotherapy in Germany. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1155582>

Driessen, E., Van, H. L., Peen, J., Don, F. J., Twisk, J. W. R., Cuijpers, P., & Dekker, J. J. M. (2017). Cognitive-behavioral versus psychodynamic therapy for major depression: Secondary outcomes of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.*, 85(7), 653–663. <https://doi.org/10.1037/ccp0000207>

Efron, B. (1979). Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Annals of Statistics*, 6, 701–726. <http://www.jstor.org/stable/2958830>

Eichenberg, C., & Senf, W. (2020a). *Einführung Klinische Psychosomatik* (Vol. 3). Ernst Reinhardt Verlag.

- Eichenberg, C., & Senf, W. (2020b). *Einführung Klinische Psychosomatik*. Ernst Reinhardt Verlag.
- Flemming, E., Lübke, L., Müller, S., Lorenzen, V., & Spitzer, C. (2022). Bindungsdimensionen im Erwachsenenalter – beziehungsspezifische Unterschiede und ihre Zusammenhänge mit psychischer Gesundheit. *Die Psychotherapie*, 67(6), 493–500. <https://doi.org/10.1007/s00278-022-00610-0>
- Fonagy, P. (2015). The effectiveness of psychodynamic psychotherapies: An update. *World Psychiatry*, 14(2), 137–150. <https://doi.org/10.1002/wps.20235>
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010). Antidepressant Drug effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-Analysis. *JAMA*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Franke, G. H. (2002). SCL-90-R. In *Beltz Test GmbH* (2nd ed., Issue January 2002). Beltz Test. <https://doi.org/https://doi.org/10.1026//0012-1924.47.1.27>
- Freud, S. (1917). Trauer und Melancholie. *International Zeitschrift Für Ärztliche Psychoanalyse*, 4, 288–301.
- Fritzsche, K., Geigges, W., Richter, D., & Wirsching, M. (2016). Psychosomatische Grundversorgung. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (2nd ed., Issue 2). Springer. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Gaebel, W. , K. S. , & Z. J. (2012). The DGPPN research project on mental healthcare utilization in Germany: inpatient and outpatient treatment of persons with depression by different disciplines. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(2), 51–55.
- Gangl, M., & DiPrete, T. A. (2004). Kausalanalyse durch Matchingverfahren. *Kölner Zeitschrift Für Soziologie Und Sozialpsychologie, Sonderheft(30)*, 396–420.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (n.d.). *Systemische Therapie für Erwachsene als weiteres Richtlinienverfahren aufgenommen*. [www.g-ba.de/presse-rss](http://www.g-ba.de/presse-rss)

- Geue, K., Strauß, B., & Brähler, E. (2016). *Diagnostische Verfahren n der Psychotherapie* (3rd ed.). Hogrefe. <https://doi.org/http://doi.org/10.1026/02700-000>
- Gladkevich, A., Kauffman, H. F., & Korf, J. (2004). Lymphocytes as a neural probe: Potential for studying psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(3), 559–576. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.01.009>
- Gotlib, I. H., & Hammen, C. L. (2009). *Handbook of Depression 2nd ed.* papers2://publication/uuid/F8182396-820D-488C-89BB-47DFB46AFDB0
- Gräfe, K., Zipfel, S., Herzog, W., & Löwe, B. (2004). Screening psychischer störungen mit dem “Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)”. Ergebnisse der Deutschen validierungsstudie. *Diagnostica*, 50(4), 171–181. <https://doi.org/10.1026/0012-1924.50.4.171>
- Greden, J. F. (2001). The Burden of Disease for Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*, 62(16), 26–31.
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1995). Suicide as an outcome for mental disorders. *JAMA*, 205–228. <https://doi.org/10.1192/bjp.170.3.205>
- Hautzinger, M. (2011). Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen im Alter. *Depressionen Im Alter*, 60–68. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-85440-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-85440-8_7)
- Hautzinger, M., & Thies, E. (2009). Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt. In *Klinische Psychologie: Psychische Störungen kompakt*.
- Henssler, J., Alexander, D., Schwarzer, G., Bschor, T., & Baethge, C. (2022). Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients with Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. In *JAMA Psychiatry* (Vol. 79, Issue 4, pp. 300–312). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4313>
- Herdegen, T., Böhm, R., Gohlke, P., Luippold, G., & Vicki, W. (2013). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie* (3rd ed.). Thieme.

- Herpertz, S., Fichter, M., Herpertz-Dahlmann, B., Hilbert, A., Tuschen-Caffier, B., Vocks, S., & Zeeck, A. (2018). *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie von Essstörungen* (2nd ed.). Springer.
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the hospital anxiety and depression scale - A review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*, *42*(1), 17–41. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00216-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00216-4)
- Holi, M. (2003). *Assessment of psychiatric symptoms using the SCL-90*.
- Holsboer, F., & Ising, M. (2010). Stress hormone regulation: Biological role and translation into therapy. *Annual Review of Psychology*, *61*, 81–109. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100321>
- Høstmælingen, A., Ulvenes, P., Nissen-Lie, H. A., Eielsen, M., & Wampold, B. E. (2021). Comparing outcomes in chronic depression following inpatient psychotherapy for patients continuing versus discontinuing antidepressant medication. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, *28*(5), 1111–1127. <https://doi.org/10.1002/cpp.2561>
- Huber, D., & Klug, G. (2011a). *Psychoanalytische Therapie der Depression: oldie but goody* (Issue 16).
- Huber, D., & Klug, G. (2011b). *Psychoanalytische Therapie der Depression: oldie but goody*. 16.
- Ia, Y., Liu, L., Sheng, C., Cheng, Z., Cui, L., Li, M., Zhao, Y., Shi, T., Yau, T. O., Li, F., & Chen, L. (2019). Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression: Erratum. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *207*(7), 610–610. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001056>
- Jacka, F. N., & Berk, M. (2012). Depression, Diet and exercise. *Medical Journal of Australia*, *1*, 21–23. <https://doi.org/10.5694/mjao12.10508>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., & Wittchen,

- H. U. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt*, 85(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
- Jacobi, F., Wittchen, H. U., Höltling, C., Höfler, M., Pfister, H., Müller, N., & Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: Results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, 34(4), 597–611. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001399>
- Jakobsen, J. C., Hansen, J. L., Simonsen, S., Simonsen, E., & Glud, C. (2012). Effects of cognitive therapy versus interpersonal psychotherapy in patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *Psychological Medicine*, 42(07), 1343–1357. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002236>
- Johansson, O., Lundh, L.-G., & Bja, J. (2015). *12-Month Outcome and Predictors of Recurrence in Psychiatric Treatment of Depression: A Retrospective Study*. 407–417. <https://doi.org/10.1007/s11126-015-9341-y>
- Karageorgiou, V., Casanova, F., O’Loughlin, J., Green, H., McKinley, T. J., Bowden, J., & Tyrrell, J. (2023). Body mass index and inflammation in depression and treatment-resistant depression: a Mendelian randomisation study. *BMC Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03001-7>
- Karyotaki, E., Smit, Y., Holdt Henningsen, K., Huibers, M. J. H., Robays, J., De Beurs, D., & Cuijpers, P. (2016). Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *Journal of Affective Disorders*, 194, 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.036>
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Endicott, J., Coryell, W., & Klerman, G. L. (1983). “Double depression”: Two-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 140(6), 689–694. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.6.689>

- Keller, M. B., Lavori, P. W., Lewis, C. E., & Klerman, G. L. (1983). Predictors of in Major Disorder. *JAMA*, 250(24), 3299–3304. <https://doi.org/10.1001/jama.1983.03340240025024>
- Keller, M. B., Robert, W., Lavori, P. W., & Wolfe, N. (1982). Recovery in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2114(October 1980), 905–910. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290080025004>
- Kendrick, T. , P. S. , M. I. , M.-V. O. , R. C. , E. H. , K. N. , & G. C. (2022). Management of depression in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 378–1557.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., & Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major. *Jama*, 289(23), 3095–3105. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.289.23.3095>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of. *Arch Gen Psychiatry*, 62(June), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. R., & Brown, W. A. (2002). Placebo-controlled efficacy of antidepressants in continuation treatment. *Forschende Komplementarmedizin*, 9(12), 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.073>
- Köhler, C. A., Evangelou, E., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Belbasis, L., Bortolato, B., Melo, M. C. A., Coelho, C. A., Fernandes, B. S., Olfson, M., Ioannidis, J. P. A., & Carvalho, A. F. (2018). Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. In *Journal of Psychiatric Research* (Vol. 103, pp. 189–207). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.020>
- Köhler, S., Unger, T., Hoffmann, S., Mackert, A., Ross, B., & Fydrich, T. (2015). The relationship of health-related quality of life and treatment outcome during inpatient treatment of depression. *Quality of Life Research*, 24(3), 641–649. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0811-8>

- Kohring C, H. M. H. J. M. D. (n.d.). *Inzidenztrends für 37 psychische Störungen bei Erwachsenen in der ambulanten Versorgung – Entwicklungen zwischen 2015 und 2022 mit Fokus auf Schizophrenie, Depressionen, tabakbezogenen und somatoformen Störungen sowie Schlaf- und Persönlichkeitsstörungen.* <https://doi.org/https://doi.org/10.20364/VA-24.06>
- Kreutzkamp, B. (n.d.). *Metaanalyse: Klinisch relevante Wirksamkeit erst bei sehr schwerer Symptomatik.*
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine, 16*(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Kronström, K., Salminen, J. K., Hietala, J., Kajander, J., Vahlberg, T., Markkula, J., Rasi-Hakala, H., & Karlsson, H. (2009). Does defense style or psychological mindedness predict treatment response in major depression? *Depression and Anxiety, 26*(7), 689–695. <https://doi.org/10.1002/da.20585>
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 108*(3), 163–174. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00204.x>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? In *The Lancet Psychiatry* (Vol. 4, Issue 2, pp. 146–158). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Ladwig, K. H., Baumert, J., Marten-Mittag, B., Lukaschek, K., Johar, H., Fang, X., Ronel, J., Meisinger, C., & Peters, A. (2017). Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis, 257*, 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003>
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology, 4*(NOV), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>

- Leichsenring, F., Abbass, A., Heim, N., Keefe, J. R., Kisely, S., Luyten, P., Rabung, S., & Steinert, C. (2023). The status of psychodynamic psychotherapy as an empirically supported treatment for common mental disorders – an umbrella review based on updated criteria. *World Psychiatry*, 22(2), 286–304. <https://doi.org/10.1002/wps.21104>
- Liebherz, S., & Rabung, S. (2014). Do patients' symptoms and interpersonal problems improve in psychotherapeutic hospital treatment in Germany? - A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 9, Issue 8, pp. 1–17). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105329>
- Lipman, R. S., Covi, L., & Shapiro, A. K. (1979). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL). *Journal of Affective Disorders*, 1(1), 9–24. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(79\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0165-0327(79)90021-1)
- Long, Q., Little, R. J., & Lin, X. (2008). Causal inference in hybrid intervention trials involving treatment choice. *Journal of the American Statistical Association*, 103(482), 474–484. <https://doi.org/10.1198/016214507000000662>
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Zipfel, S., Herzog, W., Patient, P., Questionnaire, H., Klinische, A., & Allgemeinmedizin, S. (2002). Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Manual und Testunterlagen". *Pfizer*, 2, 2–11.
- Lu, Z. L., & Yuan, K.-H. (2010). Encyclopedia of research design. *Encyclopedia of Research Design*, 1620–1623. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3057.9607>
- Lundin, A., Hallgren, M., & Forsell, Y. (2015). The validity of the symptom checklist depression and anxiety subscales: A general population study in Sweden. *Journal of Affective Disorders*, 183, 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.024>
- Luppino, F. S., De Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity, and Depression A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *GEN PSYCHIATRY*, 67(3), 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>

- Luyten, P., & Blatt, S. J. (2012). Psychodynamic Treatment of Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 111–129. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.01.001>
- Machleidt, W., Bauer, M., Lamprecht, F., Rose, H. K., & Rohde-Dachser, C. (1999). *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (6th ed.). Thieme.
- Maina, G., Rosso, G., & Bogetto, F. (2009). Brief dynamic therapy combined with pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder: Long-term results. *Journal of Affective Disorders*, 114(1–3), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.010>
- Maske, U. E., Scheidt-Nave, C., Busch, M. A., Jacobi, F., Weikert, B., Riedel-Heller, S. G., & Hapke, U. (2010). *Komorbidität von Diabetes mellitus und Depression in Deutschland*. 4-ff.
- Maß, R., Backhaus, K., Szeliess, M., & Unkelbach, B. K. (2023). Effectiveness of Antidepressants in Inpatient Psychotherapy for Depression: A Naturalistic Controlled Study. *Verhaltenstherapie*, 33(1), 15–25. <https://doi.org/10.1159/000528902>
- McHugh, R. K., Whitton, S. W., Peckham, A. D., Welge, J. A., & Otto, M. W. (2013). Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: A meta-analytic review. In *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 74, Issue 6, pp. 595–602). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07757>
- Milrod, B. (2017). The evolution of meta-analysis in psychotherapy research. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 174, Issue 10, pp. 913–914). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050539>
- Mohd Razali, N., & Bee Wah, Y. (2011). Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2(1), 21–33.
- Möller, H.-J., Laux, G., Fritze, J., Falkai, P., Maier, W., & Kapfhammer, H.-P. (2017). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie – Bedeutung, Identität, Situation und*

- Perspektiven eines großen medizinischen Fachgebietes. In *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-49295-6\\_102](https://doi.org/10.1007/978-3-662-49295-6_102)
- Morfeld, M., Bullinger, M., Nantke, J., & Brähler, E. (2005). Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Sozial- Und Präventivmedizin*, 50(5), 292–300. <https://doi.org/10.1007/s00038-005-4090-6>
- Müller, M. (2022). Schlafstörungen aus psychiatrischer Sicht. In *Psychopraxis. Neuropraxis*. (pp. 16–24). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00739-021-00767-4>
- Murphy, G. E., Simons, A. D., Wetzel, R. D., & Lustman, P. J. (1984). Cognitive Therapy and Pharmacotherapy: Singly and Together in the Treatment of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 41(1), 33–41. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790120037006>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). *Global Burden of Disease and Injur Y Series the Global Burden of Disease*. 1–46. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/707/1/012025>
- Nakagawa, A., Mitsuda, D., Sado, M., Abe, T., Fujisawa, D., Kikuchi, T., Iwashita, S., Mimura, M., & Ono, Y. (2017). Effectiveness of supplementary cognitive-behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant depression: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(8), 1126–1135. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10511>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2022). Depression in adults: treatment and management NICE guideline. *NICE Guideline, June*. [www.nice.org.uk/guidance/ng222](http://www.nice.org.uk/guidance/ng222)
- Noah Greifer. (2025). *Matching Methods*.
- Papakostas, G. (2010). The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.9058se1c.03gry>
- Payk, T. R. (2010). *Depression*. Ernst Reinhardt Verlag. <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>

- Recchia, F., Leung, C. K., Chin, E. C., Fong, D. Y., Montero, D., Cheng, C. P., Yau, S. Y., & Siu, P. M. (2022). Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe depression: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. In *British Journal of Sports Medicine* (Vol. 56, Issue 23, pp. 1375–1380). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105964>
- Reed, M. B., Vanicek, T., Seiger, R., Klöbl, M., Spurny, B., Handschuh, P., Ritter, V., Unterholzner, J., Godbersen, G. M., Gryglewski, G., Kraus, C., Winkler, D., Hahn, A., & Lanzenberger, R. (2021). Neuroplastic effects of a selective serotonin reuptake inhibitor in relearning and retrieval. *NeuroImage*, 236. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118039>
- Risch, A. K. (2008). *Rezidivierende Depression: Psychologische Risikofaktoren und Prädiktoren des Störungsverlaufs*. 149.
- Rosso, G., Aragno, E., Cuomo, A., Fagiolini, A., Di Salvo, G., & Maina, G. (2019). Five-year follow-up of first-episode depression treated with psychodynamic psychotherapy or antidepressants. *Psychiatry Research*, 275(February), 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.073>
- Rush, A. J., Hollon, S. D., Beck, A. T., & Kovacs, M. (1978). Depression: Must pharmacotherapy fail for cognitive therapy to succeed? *Cognitive Therapy and Research*, 2(2), 199–206. <https://doi.org/10.1007/BF01172735>
- Sarubin, N., Nothdurfter, C., Schmotz, C., Wimmer, A. M., Trummer, J., Lieb, M., Uhr, M., Baghai, T. C., Wetter, T. C., Bühner, M., Rupprecht, R., & Schüle, C. (2014). Impact on cortisol and antidepressant efficacy of quetiapine and escitalopram in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 39(1), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.008>
- Schneider, F. (2012). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer.
- Schomerus, G., Schindler, S., Sander, C., Baumann, E., & Angermeyer, M. C. (2022). Changes in mental illness stigma over 30 years – Improvement, persistence, or deterioration? *European Psychiatry*, 65(1). <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2337>

- Schumacher, J., Jamra, R. A., Becker, T., Ohlraun, S., Klopp, N., Binder, E. B., Schulze, T. G., Deschner, M., Schmä, C., Höfels, S., Zobel, A., Illig, T., Propping, P., Holsboer, F., Rietschel, M., Nöthen, M. M., & Cichon, S. (2005). Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biological Psychiatry*, *58*(4), 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.006>
- Seligman, M. E. P., & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology*, *74*(1), 1–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/h0024514>
- Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*, *52*(3/4), 591. <https://doi.org/10.2307/2333709>
- Simons, A. D., Garfield, S. L., & Murphy, G. E. (1984). The process of change in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *4*(3), 165. <https://doi.org/10.1097/00004714-198406000-00021>
- Singer, S., Kuhnt, S., Götze, H., Hauss, J., Hinz, A., Liebmann, A., Krauß, O., Lehmann, A., & Schwarz, R. (2009). Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care. *British Journal of Cancer*, *100*(6), 908–912. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604952>
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Ph, D., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Ph, D., Shea, M. T., Ph, D., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C., Ph, D., Maser, J. D., Ph, D., Endicott, J., & Ph, D. (2000). *Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder*. February, 229–233.
- Stassen, H. H., Angst, J., & Delini-Stula, A. (1997). Delayed onset of action of antidepressant drugs. Survey of recent results. *European Psychiatry*, *12*(4), 166–176. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)89100-6](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)89100-6)
- Statistisches Bundesamt. (2015). *41 Millionen Menschen leben mit Partner oder Partnerin zusammen*. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2017/PD17\\_008\\_p002.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2017/PD17_008_p002.html)

- Statistisches Bundesamt. (2020). *Krankheitskosten Depressionen F32-F34*. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleQualitaetSeparatAUS&levelindex=1&levelid=1667809271979&downloadname=23631-0003#abreadcrumb>
- Stein, D. J., Szatmari, P., Gaebel, W., & Berk, M. (2020). Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. *Journal Für Neurologie, Neurochirurgie Und Psychiatrie*, 21(1), 30–32. [www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)
- Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J., & Leichsenring, F. (2014). Relapse rates after psychotherapy for depression - Stable long-term effects? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 168, 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.043>
- Steinert, C., Kruse, J., Leweke, F., & Leichsenring, F. (2019). Psychosomatic inpatient treatment: Real-world effectiveness, response rates and the helping alliance. *Journal of Psychosomatic Research*, 124(March), 109743. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109743>
- Steinert, C., Munder, T., Rabung, S., Hoyer, J., & Leichsenring, F. (2017a). Psychodynamic therapy: As efficacious as other empirically supported treatments? A meta-analysis testing equivalence of outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 174(10), 943–953. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17010057>
- Steinert, C., Munder, T., Rabung, S., Hoyer, J., & Leichsenring, F. (2017b). Psychodynamic therapy: As efficacious as other empirically supported treatments? A meta-analysis testing equivalence of outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 174(10), 943–953. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17010057>
- Stolk, P., Ten Berg, M. J., Hemels, M. E. H., Einarson, T. R., Walach, H., Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. R., Brown, W. A., Montgomery, S. A., Roberts, A., Patel, A. G., Stolk, P., Ten Berg, M. J., Hemels, M. E. H., Einarson, T. R., Timothy Walsh, B., Seidman, S. N., Sysko, R., ... Maina, G. (2003). Meta-Analysis of Placebo Rates in Major Depressive Disorder Trials. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(12), 1891–1899. <https://doi.org/10.1345/aph.1D172>

- Stotz geb Müller, D. (2019). *Are aberrant cortisol levels prognostic factors for the development of depression in the adult population? A systematic review.* <https://doi.org/10.5282/edoc.25054>
- Stratton, P. (2012). Formulating Research Questions that are Relevant to Psychotherapy. *Mental Health and Learning Disabilities Research and Practice*, 4(2), 83–97. <https://doi.org/10.5920/mhldrp.2007.4283>
- Stuart, E. A. (2010). Matching methods for causal inference: A review and a look forward. In *Statistical Science* (Vol. 25, Issue 1, pp. 1–21). <https://doi.org/10.1214/09-STS313>
- Stuart, S., & Bowers, W. A. (1995). Cognitive Therapy With Inpatients: Review and Meta-Analysis. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 9(2), 85–92. <https://doi.org/10.1891/0889-8391.9.2.85>
- Swift, J. K., Callahan, J. L., & Vollmer, B. M. (2010). Preferences. *Wiley Online Library*, 67(2), 94–114. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199215362.013.5>
- Thompson S. M. (2022). Plasticity of synapses and reward circuit function in the genesis and treatment of depression. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 48, 90–103. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41386-022-01422-1>
- Trinkler, C., Strauß, B., & Gumz, A. (2023). Consideration of comorbidities in research on the effectiveness of depression treatments—A narrative review. *Psychotherapie*, 68(2), 123–127. <https://doi.org/10.1007/s00278-022-00634-6>
- Turner, E. H., Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., & De Vries, Y. A. (2022). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: Updated comparisons and meta-analyses of newer versus older trials. *PLoS Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003886>
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *The New England Journal of Medicine*, 358, 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779>

- Voderholzer, U., & Barton, B. (2016). Long-term effects of psychotherapy for non-chronic depressive disorder: A systematic review of studies in comparison with pharmacotherapy. In *Verhaltenstherapie* (Vol. 26, Issue 2, pp. 108–115). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000446674>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Walsh, P. C., & Partin, A. W. (1997). Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer*, 80(9), 1871–1874. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971101\)80:9<1871::AID-CNCR28>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971101)80:9<1871::AID-CNCR28>3.0.CO;2-1)
- Ware, J. E., Snow, K. K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. *Boston New England Medical Centre*, 1–22. <http://www.mendeley.com/catalog/sf-36-health-survey-manual-interpretation-guide/>
- Ware, J., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey : Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*, 34(3), 220–233. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>
- Wei, J. T., Dunn, R. L., Litwin, M. S., Sandler, H. M., & Sanda, M. G. (2000). Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*, 56(6), 899–905. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00858-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00858-X)
- Weissmann, M. M., Klerman, G. L., Prusoff, B. A., Sholomskas, D., & Padian, N. (1981). Depressed Outpatients: Results One Year After Treatment With Drugs and/or Interpersonal Psychotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 38, 51–55. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780260053005>
- WHO. (2012). *WHO Depression*. Online.
- Wirtz, M. A., Morfeld, M., Glaesmer, H., & Brähler, E. (2018a). Konfirmatorische Prüfung der in einer deutschen bevölkerungs- repräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*, 64(2), 84–96. <https://doi.org/https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000194>

- Wirtz, M. A., Morfeld, M., Glaesmer, H., & Brähler, E. (2018b). Normierung des SF-12 Version 2.0 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer deutschen bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*, *64*(4), 215–226. <https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000205>
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., & Ryl, L. (2010). Heft 51: Depressive Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung Des Bundes*, 7–27.
- Wolfersdorf, M. (2002). Depressionen verstehen und bewältigen. In *Depressionen verstehen und bewältigen* (Vol. 4). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-06511-2>
- Wong, S., Le, G. H., Phan, L., Rhee, T. G., Ho, R., Meshkat, S., Teopiz, K. M., Kwan, A. T. H., Mansur, R. B., Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2024). Effects of anhedonia on health-related quality of life and functional outcomes in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *356*, 684–698. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2024.04.086>
- Wooldridge, J. M. (2013). *Introductory Econometrics: A modern approach*.
- World Health Organization. (2012). *Depressionen*. <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures>
- World Health Organization. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. *Institutes Health of National*, 1–22. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- World Health Organization. (2021). *Depression - Key Facts*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Yao, L., & Lin, T. Bin. (2021). Evolutionary mahalanobis distance–based oversampling for multi-class imbalanced data classification. *Sensors*, *21*(19). <https://doi.org/10.3390/s21196616>
- Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G. A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H. L., Kohrt, B. A., & Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-

- analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *136*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2021.105625>
- Zeeck, A., Scheidt, C. E., Hartmann, A., & Wirsching, M. (2003). Stationäre oder teilstationäre Psychotherapie? *Psychotherapeut*, *48*(6), 420–425. <https://doi.org/10.1007/s00278-003-0311-8>
- Zeeck, A., Von Wietersheim, J., Wei, H., Eduard Scheidt, C., Völker, A., Helesic, A., Eckhardt-Henn, A., Beutel, M., Endorf, K., Knoblauch, J., Rochlitz, P., & Hartmann, A. (2015). Symptom course in inpatient and day clinic treatment of depression: Results from the INDDEP-Study. *Journal of Affective Disorders*, *187*, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.025>
- Zelen, M. (1990). Randomized consent designs for clinical trials: An update. *Statistics in Medicine*, *9*(6), 645–656. <https://doi.org/10.1002/sim.4780090611>
- Zhang, J.-C., Yao, W., & Hashimoto, K. (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Neuropharmacology*, *14*, 721–731. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160119094>
- Zigmond A. S., & Snaith R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr. scand.* [revista en Internet] 2014 [acceso 28 de noviembre de 2019]; *64*(5): 361-370. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *6*, 361–370. <https://doi.org/10.1093/occmmed/kqu024>
- Zilcha-Mano, S., Dinger, U., McCarthy, K. S., Barrett, M. S., & Barber, J. P. (2014). Changes in well-being and quality of life in a randomized trial comparing dynamic psychotherapy and pharmacotherapy for major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *152–154*(1), 538–542. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.015>
- Zipfel, S., Herzog, W., Kruse, J., & Henningsen, P. (2016). Psychosomatic Medicine in Germany: More Timely than Ever. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *85*(5), 262–269. <https://doi.org/10.1159/000447701>

## Anhang

Um eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse durch den Einschluss von Patientinnen in die VG mit Niedrigdosierung von Antidepressiva auszuschließen, wurden die Hauptanalysen bei Ausschluss der drei Patientinnen mit Niedrigdosierung aus der finalen Stichprobe wiederholt. Die Ergebnisse, die analog zu den dargestellten Ergebnissen aus den Kapiteln 3.3, 3.4 und 3.7 ermittelt wurden, sind in den folgenden Tabellen (Tabelle Anhang A 1, Tabelle Anhang A 2, Tabelle Anhang A 3) dargestellt.

*Tabelle Anhang A 1: PHQ-9 und HADS-D im Zeitverlauf und Gruppenvergleich*

	VG	AD-G	Analyse		
			Differenz	t	p <sup>a</sup>
	(n = 82)	(n = 82)			
<b>PHQ-9</b>					
T1	15,073 (± 4,690)	15,098 (± 5,427)	0,024	-0,031	0,976
T2	6,817 (± 4,632)	9,805 (± 5,914)	2,988	-3,602	<b>&lt;0,001</b>
<b>HADS-D</b>					
T1	11,280 (± 4,324)	12,159 (± 4,138)	0,879	-1,327	0,197
T2	6,098 (± 4,051)	8,927 (± 5,077)	2,829	-3,945	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden t-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$

Die zugrundeliegende Berechnung entspricht der im Hauptteil dieser Arbeit, die in Kapitel 3.4 beschrieben wird. Die Ergebnisse bleiben weitestgehend gleich zu den Hauptergebnissen, die in Tabelle 7 zusammengetragen werden.

**Tabelle Anhang A 2: SF-12 und SCL90 DEP im Zeitverlauf und Gruppenvergleich**

	VG	AD-G	Analyse		
			Differenz	t	p <sup>a</sup>
	(n = 82)	(n = 82)			
<b>SF-12</b>					
<i>körperlich</i>					
T1	41,344 (± 11,46)	38,357 (± 11,69)	-2,987	1,652	0,105
T2	45,751 (± 10,55)	39,676 (± 11,68)	-6,075	3,496	<b>&lt;0,001</b>
<i>psychisch</i>					
T1	27,386 (± 8,432)	28,757 (± 9,529)	1,371	-0,976	0,329
T2	43,870 (± 10,33)	40,260 (± 12,02)	-3,610	2,063	<u>0,048</u>
	(n = 79)	(n = 79)			
<b>SCL90 DEP</b>					
T1	1,897 (± 0,706)	1,892 (± 0,730)	-0,005	0,046	0,964
T2	0,834 (± 0,625)	1,152 (± 0,822)	0,318	-2,744	<b>0,006</b>

<sup>a</sup> Der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden t-Statistik, die mittels Bootstrapping-Verfahren berechnet wurde; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$ ; ein Signifikanzniveau von  $0,0125 < p < 0,05$  wurde als statistische Tendenz interpretiert

Die zugrundeliegenden Berechnungen werden in Kapitel 3.5 beschrieben. Die vorliegende Tabelle zeigt Ergebnisse, die sich nur marginal von den Hauptergebnissen unterscheiden, die in Tabelle 9 aufgeführt werden.

**Tabelle Anhang A 3: Parameterschätzung für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12 und SCL90 DEP**

Fragebogen	Parameter	Schätzung	t	p
<b>PHQ-9</b>	VG			
	Achsenabschnitt	15,073	30,697	<0,001
	Veränderung (T1-T2)	-8,256	-11,564	<0,001
	AD-G			
	Achsenabschnitt	15,098	25,451	<0,001
	Veränderung (T1-T2)	-5,293	-6,126	<0,001
	Differenz			
	Achsenabschnitt	-0,024	-0,031	0,975
	Veränderung (T1-T2)	2,963	2,641	<b>0,008</b>
<b>HADS-D</b>	VG			
	Achsenabschnitt	11,280	23,864	<0,001
	Veränderung (T1-T2)	-5,183	-8,013	<0,001
	AD-G			
	Achsenabschnitt	12,159	27,685	<0,001
	Veränderung (T1-T2)	-3,232	-4,643	<0,001
	Differenz			
	Achsenabschnitt	-0,878	-1,360	0,174
	Veränderung (T1-T2)	1,951	2,060	<u>0,039</u>
<b>SCL90 DEP</b>	VG			
	Achsenabschnitt	1,897	24,496	<0,001
	Veränderung (T1-T2)	-1,063	-10,209	<0,001
	AD-G			
	Achsenabschnitt	1,892	23,135	<0,001
	Veränderung (T1-T2)	-0,740	-6,075	<0,001
	Differenz			
	Achsenabschnitt	0,005	0,046	0,963
	Veränderung (T1-T2)	0,323	1,984	<u>0,047</u>

**Tabelle Anhang A 3: Parameterschätzung für die Fragebögen PHQ-9, HADS-D, SF-12 und SCL90 DEP (Fortsetzung)**

Fragebogen	Parameter	Schätzung	t	p
<b>SF-12</b>				
<i>körperlich</i>	VG			
	Achsenabschnitt	41,344	41,344	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	4,408	4,408	<b>0,008</b>
	AD-G			
	Achsenabschnitt	38,357	38,357	<b>&lt;0,001</b>
	Veränderung (T1-T2)	1,319	1,319	0,472
	Differenz			
	Achsenabschnitt	2,987	2,987	0,095
	Veränderung (T1-T2)	-3,089	-3,089	0,207
	<i>psychisch</i>	VG		
Achsenabschnitt		27,386	27,386	<b>&lt;0,001</b>
Veränderung (T1-T2)		16,484	16,484	<b>&lt;0,001</b>
AD-G				
Achsenabschnitt		28,757	28,757	<b>&lt;0,001</b>
Veränderung (T1-T2)		11,503	11,503	<b>&lt;0,001</b>
Differenz				
Achsenabschnitt		-1,371	-1,371	0,313
Veränderung (T1-T2)		-4,981	-4,981	<u>0,023</u>

Die Parameterschätzung wurde mittels Differenz-von-Differenzen-Ansatz unter Verwendung des Bootstrapping-Verfahrens durchgeführt; der p-Wert ergibt sich aus der zugrundeliegenden z-Statistik; das  $\alpha$ -Niveau wurde nach Bonferroni adjustiert:  $\alpha = 0,0125$ ; ein Signifikanzniveau von  $0,0125 < p < 0,05$  wurde als statistische Tendenz interpretiert

Die zugrundeliegenden Berechnungen werden in Kapitel 3.7 beschrieben. Die vorliegende Tabelle zeigt ähnliche Ergebnisse, wie die Hauptergebnisse, die in Tabelle 13 aufgeführt werden.

## Einwilligungserklärung

<b>Patientenetikett</b>
-------------------------

(Patientencode)

(Untersuchungscod)

(Datum)

## Einwilligungserklärung

Für die wissenschaftliche Auswertung der Fragebögen, Aufzeichnungen und erfassten Laborwerte und zur Qualitätssicherung ist Ihre schriftliche Einwilligung nötig. Diese ist völlig freiwillig und unabhängig von der Behandlung. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile für Ihre weitere Behandlung entstehen. Die Daten werden pseudonymisiert, d.h. nicht unter Ihrem Namen, sondern unter einem mehrstelligen Code gespeichert. Die Verbindung zwischen Ihrem Namen und Ihren Daten kann nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden, die getrennt aufbewahrt wird. Für die wissenschaftliche Endauswertung werden Ihre Daten vollständig anonymisiert, d.h. es gibt keinen Bezug mehr zu Ihrem Namen. Sie haben jederzeit ein Einsichts- und Widerrufsrecht Ihrer Daten.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass die von mir ausgefüllten Fragebögen, labordiagnostischen Befunde und gelegentlich durchgeführte Video- oder Audioaufnahmen von Therapiesitzungen im Rahmen der internen Qualitätssicherung der Klinik verwendet werden dürfen. Eine Auswertung in Forschungsprojekten erlaube ich in anonymisierter Form.

---

Ort, Datum

Unterschrift

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass mit mir zum Zwecke von Nachuntersuchungen Kontakt aufgenommen werden darf.

---

Ort, Datum

Unterschrift

## Persönliche Angaben

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen. Ihre Angaben werden selbstverständlich streng vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

### 1.1 Ihr Geschlecht

- <sub>1</sub> männlich  
<sub>2</sub> weiblich

### 1.2 Ihr Geburtsdatum

Tag	Monat	Jahr		

### 1.3 Welcher Nationalität gehören Sie an?

- <sub>1</sub> Deutsch  
<sub>2</sub> Deutscher Übersiedler / Spätaussiedler  
(Jahr der Übersiedlung: \_\_\_\_\_)  
<sub>3</sub> Andere Nationalität:  
(Internationales Autokennzeichen)  
oder: \_\_\_\_\_

### 1.4 Wie ist Ihr aktueller Familienstand? (Mehrfachantworten möglich)

- <sub>1</sub> ledig  
<sub>2</sub> verheiratet  
<sub>3</sub> getrennt lebend  
<sub>4</sub> geschieden  
<sub>5</sub> verwitwet  
<sub>6</sub> wieder verheiratet

### 1.5 Haben Sie zurzeit einen festen Partner?

- <sub>0</sub> nein  
<sub>1</sub> ja

### 1.6 Wie viele Kinder haben Sie?

- keine  
 Ich habe \_\_\_\_\_ Kind(er).

### 1.7 In wessen Haushalt leben Sie?

- <sub>1</sub> versorgt im Haushalt der Eltern  
<sub>2</sub> mit Eltern/Schwiegereltern gemeinsam  
<sub>3</sub> eigener Haushalt (allein oder mit Partner,  
eigener Familie etc.)  
<sub>4</sub> Wohngemeinschaft  
<sub>5</sub> sonstiger Haushalt: \_\_\_\_\_

### 1.8 Wie ist Ihre Wohnsituation

- <sub>1</sub> Privatwohnung, Haus, möbl. Zimmer,  
Wohngemeinschaft  
<sub>2</sub> betreute Einzelwohnung / betreute  
Wohngruppe  
<sub>3</sub> therapeutisches / psychiatrisches /  
gerontopsychiatrisches Heim, Heim für  
Behinderte, (Übergangs-)Wohnheim,  
Nachtklinik  
<sub>4</sub> Altenwohnheim / Altenpflegeheim  
<sub>5</sub> Sonstiges nicht-therapeutisches Heim  
(z.B. Studentenwohnheim,  
Aussiedlerwohnheim etc.)  
<sub>6</sub> psychiatrisches Krankenhaus  
<sub>7</sub> ohne festen Wohnsitz  
<sub>8</sub> sonstiges: \_\_\_\_\_

### 1.9 Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie? (Bei Ausbildungen im Ausland bitte Vergleichbares wählen?)

- <sub>1</sub> noch in der Schule  
<sub>2</sub> kein Schulabschluss  
<sub>3</sub> Sonderschulabschluss  
<sub>4</sub> Hauptschul- / Volksschulabschluss  
<sub>5</sub> Realschulabschluss / mittlere Reife /  
polytechn. Oberschule  
<sub>6</sub> Abitur / Fachabitur  
<sub>7</sub> sonstiges: \_\_\_\_\_

### 1.10 Welchen höchsten Berufsabschluss haben Sie?

- <sub>1</sub> noch in der Berufsausbildung  
<sub>2</sub> Lehre / Fachschule  
<sub>3</sub> Meister  
<sub>4</sub> Fachhochschule / Universität  
<sub>5</sub> ohne Berufsabschluss  
<sub>6</sub> sonstiges: \_\_\_\_\_



## Persönliche Angaben

### 1.11 Wie lautet Ihr letzter (oder zuletzt ausgeübter) Beruf?

- <sub>1</sub> un- / angelernter Arbeiter
- <sub>2</sub> Facharbeiter, nicht selbstständiger Handwerker
- <sub>3</sub> einfacher Angestellter / Beamter im mittleren Dienst
- <sub>4</sub> mittlerer Angestellter, Beamter im mittleren Dienst
- <sub>5</sub> höher qualifizierter / ltd. Angestellter, Beamter im höheren Dienst
- <sub>6</sub> selbstständiger Handwerker, Landwirt, Gewerbetreibender
- <sub>7</sub> selbstständiger Akademiker, Freiberufler, Unternehmer
- <sub>8</sub> nie erwerbstätig
- <sub>9</sub> sonstiges: \_\_\_\_\_

### 1.12 Wenn Sie gemeinsam mit anderen einen Haushalt bilden: Wie lautet der letzte oder zuletzt ausgeübte Beruf desjenigen in Ihrem Haushalt, der das meiste Geld verdient?

entweder:

- <sub>0</sub> Ich lebe allein im Haushalt oder ich bin selbst derjenige, der am meisten verdient

oder: Der / die Meistverdienende ist

- <sub>1</sub> un- / angelernter Arbeiter
- <sub>2</sub> Facharbeiter, nicht selbstständiger Handwerker
- <sub>3</sub> einfacher Angestellter / Beamter
- <sub>4</sub> mittlerer Angestellter, Beamter im mittleren Dienst
- <sub>5</sub> höher qualifizierter / ltd. Angestellter, Beamter im höheren Dienst
- <sub>6</sub> selbstständiger Handwerker, Landwirt, Gewerbetreibender
- <sub>7</sub> Selbstständiger Akademiker, Freiberufler, Unternehmer
- <sub>8</sub> Nie erwerbstätig
- <sub>9</sub> sonstiges: \_\_\_\_\_

### 1.13 Wie ist Ihre jetzige berufliche Situation?

- <sub>1</sub> berufstätig, Vollzeit
- <sub>2</sub> berufstätig, Teilzeit mit \_\_\_\_Wochenstunden
- <sub>3</sub> berufstätig, gelegentlich
- <sub>4</sub> mithelfender Familienangehöriger ohne eigenes Einkommen
- <sub>5</sub> Hausfrau / -mann, nicht erwerbstätig
- <sub>6</sub> in Ausbildung
- <sub>7</sub> Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr
- <sub>8</sub> Werkstatt für Behinderte
- <sub>9</sub> arbeitslos gemeldet
- Erwerbs-/Berufsunfähigkeitsrente
- <sub>10</sub> auf Dauer
- <sub>11</sub> auf Zeit; bis \_\_\_\_\_(Datum)
- <sub>12</sub> Altersrente/Pension
- <sub>13</sub> Witwen-/Witwer-Rente
- <sub>14</sub> anderweitig ohne berufliche Beschäftigung: \_\_\_\_\_

### 1.14 Sind Sie derzeit arbeitsunfähig? Wenn ja, seit wie vielen Wochen ununterbrochen?

Wochen (000 = keine Arbeitsunfähigkeit)

### 1.15 Wie lange waren Sie in den letzten 12 Monaten arbeitsunfähig?

Wochen (00 = keine Arbeitsunfähigkeit)

### 1.16 Gibt es ein laufendes Rentenverfahren?

- <sub>1</sub> nein
- <sub>2</sub> Rentenantrag
- <sub>3</sub> Rentenstreit / Sozialgerichtsverfahren
- <sub>4</sub> Zeitrente



## **Fragebogen PHQ-9**

Aus urheberrechtlichen Gründen kann der Fragebogen PHQ-9 in der Online-Publikation nicht dargestellt werden.

## **Fragebogen HADS**

Aus urheberrechtlichen Gründen kann der Fragebogen HADS in der Online-Publikation nicht dargestellt werden.

## **Fragebogen SF-12**

Aus urheberrechtlichen Gründen kann der Fragebogen SF-12 in der Online-Publikation nicht dargestellt werden.

## **Fragebogen SCL90**

Aus urheberrechtlichen Gründen kann der Fragebogen SCL90 in der Online-Publikation nicht dargestellt werden.

Aus urheberrechtlichen Gründen kann der Fragebogen SCL90 in der Online-Publikation nicht dargestellt werden.

Aus urheberrechtlichen Gründen kann der Fragebogen SCL90 in der Online-Publikation nicht dargestellt werden.

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

## **Danksagung**

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. Eva Peters für die langjährige fachkundige, schnelle und qualifizierte Betreuung. Ebenso danke ich Susanne Tumala für die nette und liebevolle Betreuung im Labor, ohne sie wäre die Laborarbeit unmöglich gewesen.

Ein besonders großer Dank gilt meinem Ehemann, Daniel, für die Motivation, Stärkung meines Durchhaltevermögens, Korrekturen und vieles mehr. Ein weiterer großer Dank gilt meinen lieben Eltern und auch allen weiteren Familienmitgliedern, insbesondere meiner Tochter Matea.