

Therapieerfolg stationärer multimodaler psychosomatischer
Therapie mit psychodynamischer Orientierung bei depressiven
Frauen und Männern in Abhängigkeit von der Hypothalamus-
Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen Aktivität

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr.med.)
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Haller, Fabienne Martine
aus Mannheim

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Psychoneuroimmunologie der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie

Gutachterin: Prof. Dr. Peters

Gutachter: Prof. Dr. Mulert

Tag der Disputation: 19.09.2023

Im Folgenden wird zur besseren Lesbarkeit ausschließlich das männliche Geschlecht verwendet, dabei sind Frauen ausdrücklich eingeschlossen (z.B. Patienten), non-binäre Geschlechtsformen werden nicht berücksichtigt.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|--------------|
| Kurzfassung | |
| 1 Einleitung..... | - 1 - |
| 2 Einführung in die Definition von Depression sowie neuroendokriner Einflussfaktoren | - 4 - |
| 2.1 Depression als Volkskrankheit | - 4 - |
| 2.1.1 Definition und Einteilung depressiver Syndrome..... | - 4 - |
| 2.1.2 Epidemiologische Bedeutsamkeit der Depression als Volkskrankheit..... | - 5 - |
| 2.1.3 Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression: neurobiologische und biopsychosoziale Krankheitsmodelle | - 7 - |
| 2.2 Bedeutung der psychodynamischen Psychotherapien im Kontext der psychosomatischen Depressionsbehandlung | - 8 - |
| 2.2.1 Verankerung der psychodynamischen Psychotherapien in der psychosomatischen Versorgung und Bedeutung für die Depressionsbehandlung in Deutschland | - 8 - |
| 2.2.2 Einführung in die Definition der psychodynamischen Psychotherapien sowie der Depression aus psychodynamischer Sicht | - 10 - |
| 2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als neuroendokriner Einflussfaktor der Depression..... | - 11 - |
| 2.3.1 Stress als zentrales Thema des psychosomatischen Krankheitsverständnisses | - 11 - |
| 2.3.2 Physiologische Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse | - 13 - |
| 2.3.3 Cortisol als wirksames Hormon der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse | - 15 - |
| 2.3.3.1 adaptive bzw. maladaptive Wirkung des Cortisols | - 15 - |
| 2.3.4 Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als neuroendokrine Prädisposition und gleichzeitig Folge einer Depression..... | - 17 - |
| 2.3.4.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Aktivität als Prädiktor für den Therapieerfolg und ihre Veränderung durch therapeutische Intervention..... | - 18 - |
| 2.4 Depression im Kontext des Geschlechts..... | - 21 - |
| 2.4.1 Das 2:1 Verhältnis der Geschlechter | - 21 - |
| 2.4.2 Depressive Männer und Frauen können sich klinisch unterschiedlich präsentieren... .. | - 22 - |
| 2.4.3 Biologische und psychosoziale Erklärungsansätze für die höhere Prävalenz von Depression bei Frauen | - 25 - |
| 2.4.3.1 Genetische Prädisposition reicht zur Erklärung des Depressions-Prävalenzunterschieds nicht aus | - 25 - |
| 2.4.3.2 Das Erkrankungsalter spielt sowohl auf biologischer als auch auf sozialer Ebene eine entscheidende Rolle | - 26 - |
| 2.4.3.3 Geschlechtsspezifische Rollen interagieren mit psychosozialen Bedingungen | - 28 - |
| 2.4.3.4 Therapiemotivation als Voraussetzung für eine erfolgreiche Psychotherapie | - 29 - |
| 2.4.4 Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs zwischen depressiven Frauen und Männern | - 30 - |

| | | |
|----------|---|---------------|
| 2.5 | Das Geschlecht als Einflussfaktor auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse..... | - 33 - |
| 2.5.1 | physiologischer Einfluss des Geschlechts auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse | - 33 - |
| 2.5.2 | Einfluss des Geschlechts auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Depression..... | - 34 - |
| 3 | Fragestellung | - 36 - |
| 4 | Methodik..... | - 38 - |
| 4.1 | Studiendesign..... | - 38 - |
| 4.2 | Kollektiv | - 38 - |
| 4.3 | Studienkontext | - 40 - |
| 4.4 | Studienverlauf..... | - 42 - |
| 4.5 | Zielparameter und Einflussgrößen..... | - 43 - |
| 4.6 | Datenerhebung und Messmethoden..... | - 44 - |
| 4.6.1 | Fragebögen..... | - 44 - |
| 4.6.1.1 | Hospitality Anxiety and Depression Scale (HADS) | - 44 - |
| 4.6.1.2 | Perceived Stress Questionnaire (PSQ) | - 45 - |
| 4.6.1.3 | Short Form-12 health survey (SF12)..... | - 46 - |
| 4.6.1.4 | Therapiemotivation | - 47 - |
| 4.6.2 | Laborwerte | - 48 - |
| 4.6.2.1 | Blutentnahme..... | - 48 - |
| 4.6.2.2 | Messung des Blutcortisols..... | - 48 - |
| 4.7 | Statistische Auswertung..... | - 51 - |
| 5 | Ergebnisse..... | - 55 - |
| 5.1 | Darstellung klinischer und soziodemographischer Basisdaten..... | - 55 - |
| 5.1.1 | biologische Daten | - 55 - |
| 5.1.2 | soziodemografische Daten | - 56 - |
| 5.1.3 | krankheitsbezogene Daten | - 58 - |
| 5.1.4 | Diagnosen | - 59 - |
| 5.1.5 | Medikamente | - 60 - |
| 5.1.6 | Suchtmittel..... | - 62 - |
| 5.2 | Einfluss des morgendlichen Serumcortisols zur Aufnahme auf die Depressionsremission zur Entlassung im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie..... | - 63 - |
| 5.2.1 | Gesamtstichprobe..... | - 63 - |
| 5.2.2 | Männer | - 64 - |
| 5.2.3 | Frauen | - 66 - |
| 5.2.4 | Korrelationsanalysen zwischen psychometrischen Parametern und soziodemografischen Basisdaten zur Aufnahme und der Depressionsremission zur Entlassung..... | - 67 - |
| 5.3 | Veränderung der psychometrischen Parameter zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese..... | - 70 - |
| 5.3.1 | Gesamtstichprobe..... | - 70 - |

| | | |
|----------|--|---------------|
| 5.3.2 | Frauen und Männer unterschieden sich kaum hinsichtlich Veränderungen der psychometrischen Parameter | - 72 - |
| 5.4 | Subgruppenanalysen der Depressivitätsverläufe nach Pharmakotherapie, Hauptdiagnose sowie Altersgruppen im Geschlechtervergleich | - 76 - |
| 5.4.1 | Darstellung des Depressivitätsverlaufs der Frauen und Männer mit und ohne Einnahme von Antidepressiva | - 76 - |
| 5.4.2 | Darstellung des Depressivitätsverlaufs der Frauen und Männer mit erstmaliger bzw. rezidivierender depressiver Episode | - 77 - |
| 5.4.3 | Darstellung des Depressivitätsverlaufs der Frauen und Männer nach Altersgruppen..... | - 79 - |
| 5.5 | Veränderung des morgendlichen Serumcortisols zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese..... | - 81 - |
| 5.5.1 | Darstellung des Serumcortisolverlaufs der Frauen und Männer nach erstmaliger bzw. rezidivierender depressiver Episode | - 82 - |
| 5.5.2 | Darstellung des Serumcortisolverlaufs der Frauen und Männer nach Altersgruppen..... | - 84 - |
| 5.6 | Zusammenhänge zwischen Differenzwerten der Depressivität, des Stresserlebens und des Serumcortisols | - 85 - |
| 5.7 | Zusammenfassung der Studienergebnisse | - 89 - |
| 6 | Diskussion | - 91 - |
| 6.1 | Bedeutung der morgendlichen Serumcortisolhöhe zu Beginn einer stationären psychosomatischen Komplextherapie für den Therapieerfolg depressiver Frauen und Männer | - 92 - |
| 6.1.1 | Bedeutung geschlechterspezifischer Einflussfaktoren für den Therapieerfolg depressiver Frauen und Männer..... | - 95 - |
| 6.2 | Einordnung der psychometrischen Veränderungen depressiver Frauen und Männer im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie .. | - 97 - |
| 6.2.1 | Verlauf der Depressivität | - 97 - |
| 6.2.2 | Verlauf der Angst..... | - 99 - |
| 6.2.3 | Verlauf der psychischen Gesundheit | - 99 - |
| 6.2.4 | Verlauf der physischen Gesundheit | - 99 - |
| 6.2.5 | Verlauf des Stresserlebens | - 100 - |
| 6.2.6 | Bedeutung der Therapiemotivation | - 101 - |
| 6.3 | Differenzierte Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie an Hand von Subgruppenanalysen..... | - 102 - |
| 6.3.1 | Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Kontext der Einnahme von Antidepressiva | - 102 - |
| 6.3.2 | Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Kontext einer erstmaligen bzw. rezidivierenden depressiven Störung | - 102 - |
| 6.3.3 | Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Kontext der Altersgruppen..... | - 103 - |
| 6.4 | Einordnung der Serumcortisolentwicklung im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie bei depressiven Frauen und Männern | - 104 - |
| 6.4.1 | Bewertung der Serumcortisolentwicklung im Kontext einer erstmaligen bzw. rezidivierenden depressiven Episode..... | - 105 - |
| 6.4.2 | Bewertung der Serumcortisolentwicklung im Kontext der Altersgruppen | - 105 - |

| | | |
|--------|--|----------------|
| 6.5 | Beziehung zwischen den Verläufen der Depressivität, des Stresserlebens und des Seruncortisols im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie bei depressiven Frauen und Männern | - 106 - |
| 6.6 | Einordnung von soziodemografischen und gesundheitsbezogenen Auffälligkeiten depressiver Frauen und Männer in stationärer psychosomatischer Komplextherapie..... | - 108 - |
| 6.7 | Stärken und Schwächen der Studie..... | - 110 - |
| 7 | Zusammenfassung und Ausblick..... | - 113 - |
| 8 | Summary..... | - 115 - |
| 9 | Abkürzungsverzeichnis | - 117 - |
| 10 | Tabellenverzeichnis | - 120 - |
| 11 | Abbildungsverzeichnis..... | - 122 - |
| 12 | Literatur | - 123 - |
| 13 | Anhang..... | - 165 - |
| 13.1 | Blutaufbereitung | - 165 - |
| 13.1.1 | Material | - 165 - |
| 13.1.2 | Durchführung der Blutaufbereitung | - 169 - |
| 14 | Ehrenwörtliche Erklärung..... | - 175 - |
| 15 | Danksagung | - 176 - |

Kurzfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) im Rahmen depressiver Störungen gilt als eine der konsistentesten Befunde der biologischen Depressionsforschung. Dabei konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen einem prätherapeutisch bestehenden Hypercortisolismus und einem schlechteren Therapieoutcome für Patienten mit einer schweren Depression (major depressive disorder – MDD) ermittelt werden. In einer Reihe von Arbeiten konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht konsistent belegt werden. Die Mechanismen der HHNA Interaktion mit Depression sind daher bislang nicht vollständig geklärt. Während die meisten respektiven Studien auf Patienten mit MDD fokussieren, sind in der klinischen Realität, insbesondere in der psychosomatischen Medizin, häufig leicht und mittelgradig depressive Patienten anzutreffen. Gleichzeitig hat das Geschlecht einerseits einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten mit Depression, andererseits finden sich deutliche Unterschiede in der Funktion der HHNA zwischen den Geschlechtern. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der prätherapeutischen Serumcortisolkonzentration und der Depressionsremission im Zuge einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung bei Patienten mit mittelgradiger Depression besteht und inwiefern sich die Interaktion zwischen den Geschlechtern unterscheidet.

Methodik: In einem naturalistischen Studienansatz wurden 84 Frauen und 73 Männer mit vorwiegend mittelgradiger erstmaliger oder rezidivierender depressiver Episode (ICD10 F32.1/2 oder F33.1/2) zur Aufnahme, Entlassung sowie zur Katamnese, ca. 7 Wochen nach Entlassung, untersucht. Aus Morgenblutproben wurde das basale Serumcortisol als biologischer Stressparameter bestimmt. Patient-reported outcomes wurden anhand validierter Selbstauskunftsinstrumente (HADS, PSQ, SF-12) sowie klinikinternen Motivationsfragebögen in den Dimensionen Depressivität, Angst, subjektiver Stress, Lebensqualität und Therapiemotivation erfasst. Als Therapieerfolg war das Unterschreiten des Cut-off-Werts von < 8 in der HADS-Depressions-Skala definiert.

Ergebnisse: Das Serumcortisol lag in der Gesamtgruppe zur Aufnahme im Mittel im oberen Normbereich, ohne Unterschied zwischen den Geschlechtern. Insgesamt verbesserten sich die Patienten in allen psychometrischen Parametern zur Entlassung signifikant. Insbesondere befanden sich die Depressionswerte zur Entlassung im Bereich der

Remission. Für die Gesamtstichprobe konnte keine Einflussnahme der Serumcortisolhöhe zu Beginn der Therapie auf das Erreichen einer Depressionsremission (HADS-D < 8) zur Entlassung nachgewiesen werden. Bei den geschlechtergetrennten Analysen zeigte sich in einem unkontrollierten logistischen Regressionsmodell, dass bei Männern ein höheres T1 Serumcortisol mit dem Nicht-Erreichen einer Remission verbunden war, was bei Adjustierung potenzieller konfundierender Faktoren jedoch nicht mehr signifikant war. Außerdem zeigte sich, dass Männer, bei gleichen Ausgangswerten, zur Entlassung signifikant niedrigere HADS-Angst und PSQ-Stress-Werte als Frauen aufwiesen. Zur Katamnese nahm die Depressivität bei Männern wieder signifikant zu, was mit einem Cortisolanstieg einherging, während die übrigen psychometrischen Parameter stabil blieben. Es wurde deutlich, dass Frauen, die Antidepressiva einnahmen und zu Beginn der Therapie höhere Depressionswerte aufwiesen, mit größerer Wahrscheinlichkeit nicht remittierten.

Schlussfolgerung: An Hand der in der hier vorgelegten Untersuchung erzielten Ergebnisse kann bei Patienten mit mittelgradiger Depression die stationäre psychosomatische Komplexbehandlung als nachhaltig wirksam bewertet werden. Dabei hing der Therapieerfolg nur bei Männern in der unkontrollierten Analyse von der Höhe des prätherapeutischen Cortisolspiegels ab. Dieses Ergebnis unterstreicht die Komplexität des Zusammenhangs zwischen prätherapeutischem Cortisolspiegel und Therapieoutcome und widerspricht Studienergebnissen mit MDD Patienten in verhaltenstherapeutischen Settings. Zudem bestanden weitere Unterschiede zwischen Frauen und Männern, sodass eine geschlechtergetrennte Analyse grundlegend sinnvoll erscheint. So konnten beispielweise geschlechterspezifische Subgruppen identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für eingeschränkten Therapieerfolg bzw. raschen Verlust des Therapieerfolges zeigen. Weitere Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Depressionsschwere und -ausprägung sowie unter Berücksichtigung zusätzlicher Faktoren, wie z.B. posttraumatischer Belastung, an größeren Patientenkollektiven können dazu beitragen, dass der Zusammenhang zwischen Depression und Biomarkern, wie dem Cortisol, in Zukunft besser verstanden wird und perspektivisch für eine erfolgreiche, individualisierte Therapie genutzt werden kann.

1 Einleitung

Laut World Health Organization (WHO) leiden ca. 5,0% der Weltbevölkerung an einer depressiven Störung (James et al., 2018, WHO, 2020). Europaweit sind psychische Erkrankungen am häufigsten für Einschränkungen der Lebensqualität verantwortlich, wobei depressive Syndrome den größten Anteil ausmachen (WHO, 2021). Auf Grund der hohen Prävalenz bedeutet die Erkrankung an Depression nicht nur für Betroffene eine große Herausforderung, sondern auch für die Gesellschaft. Laut eines deutschen Krankenkassenberichts führen depressive Störungen am häufigsten zu einer Arbeitsunfähigkeit, was hohe Gesundheitskosten nach sich zieht (IGES-Institut, 2020, Wittchen et al., 2011). Daher ist eine suffiziente Versorgung depressiver Patienten auch von gesundheitspolitischem Interesse (IGES-Institut, 2020).

Dennoch erhält ein Großteil der Betroffenen trotz pharmazeutischer sowie psychotherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten überhaupt keine oder keine adäquate Therapie (WHO Depression Fact sheet, 2017, deutsches Ärzteblatt, 2017). Ins Besondere im Rahmen der hausärztlichen Versorgung werden Patienten häufig, unabhängig von dem Schweregrad ihrer Depression, mit Psychopharmaka behandelt (Trautmann und Beesdo-Baum, 2017), obwohl laut S3-Leitlinie die pharmakologische Therapie bei leichter und mittelgradiger Depression nicht die Behandlung der ersten Wahl ist (S3-Leitlinie, 2015)¹. Die Wirksamkeit von Psychotherapie bei Depression ist gut belegt, allerdings bezieht sich die überwiegende Mehrheit der Studien auf MDD-Patienten in verhaltenstherapeutischer Behandlung. Die Datenlage zu leicht- und mittelgradig depressiven Patienten in psychodynamisch fundierter Psychotherapie, einem der drei Richtlinienverfahren in der deutschen Versorgungslandschaft, ist hingegen besonders dünn.

In den vergangenen Jahrzehnten rückten zur Schließung der vorhandenen Wissenslücken pathophysiologische Fragestellungen bei psychotherapeutischer Behandlung sowie biologische Parameter zur Erfolgskontrolle integrierter Behandlungskonzepte in den Fokus der Psychotherapieforschung (Kemeny und Schedlowski, 2007). Im Zuge der vertieften biologischen Erforschung der Depression entwickelte sich der psy-

¹ zum Zeitpunkt der letzten Bearbeitung im Juni 2021 war noch keine neue S3-Leitlinie erschienen.

choneuroimmunologische Erklärungsansatz, welcher die Interaktion hormoneller Regelkreisläufe und immunologischer Faktoren im Kontext psychischer Störungen betrachtet (Miller, Maletic und Raison, 2010, Leonard und Myint, 2009). Unter anderem wuchs das Interesse an der Bedeutung einer gestörten Stressregulation im Sinne einer dysfunktionalen HHNA für die Depressionsbehandlung (Hapke et al., 2013, Juster, McEwen und Lupien, 2010, McEwen, 2003). Laut zahlreicher Studien gehört eine Hyperaktivität der HHNA bei Patienten mit einer schweren Depression zu den konsistentesten Befunden der Depressionsforschung. Sie ist gekennzeichnet durch einen erhöhten basalen Cortisolspiegel sowie einem abgeflachten akuten Cortisolanstieg auf Stressreize (Jurueña, 2014, McEwen und Seeman, 1999, Holsboer, 2001, Plotsky, Owens und Nemeroff, 1998). Inwiefern eine HHNA Überfunktion auch bei leicht- bzw. mittelgradig depressiven Patienten besteht, ist jedoch weitgehend unbekannt.

Außerdem scheinen zahlreiche Einflussfaktoren den Zusammenhang zwischen Depression und HHNA Funktion zu moderieren (Han und Nestler, 2017, Reimer C., 2006). Darunter zeigen großangelegte Bevölkerungsstudien immer wieder, dass Frauen fast doppelt so häufig von einer Depression betroffen sind wie Männer (Kessler et al., 1993, Bebbington et al., 1981, Wittchen et al., 1992, Nolen-Hoeksema, 1987, Lee et al., 1987). Als Erklärungsansatz für die hohe Prävalenz der Frauen wird neben unterschiedlichen genetischen, hormonellen und sozioökonomischen Bedingungen, eine ungünstige Stressverarbeitung und damit einhergehende HHNA Dysregulation diskutiert (Bale und Epperson, 2015, Kendler und Gardner, 2014, Bangasser et al., 2017, Bangasser und Valentino, 2014).

In der vorliegenden Arbeit soll daher der Zusammenhang der HHNA Aktivität mit dem Therapieerfolg depressiver Frauen und Männer im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung analysiert und diskutiert werden.

Im Folgenden wird das depressive Syndrom definiert und die psychodynamische Psychotherapie als Richtlinienverfahren in die deutsche Versorgungslandschaft eingeordnet. Anschließend wird die physiologische HHNA Funktion beschrieben und pathologische Abweichungen im Rahmen depressiver Erkrankungen erläutert. Abschließend wird auf Unterschiede zwischen Frauen und Männern hinsichtlich möglicher Vulnerabilitäts-

faktoren sowie geschlechtsspezifischen Interaktionen von Depression und HHNA Funktion eingegangen.

2 Einführung in die Definition von Depression sowie neuroendokriner Einflussfaktoren

2.1 Depression als Volkskrankheit

2.1.1 Definition und Einteilung depressiver Syndrome

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen und wird in Deutschland meist gemäß der „Internationalen Klassifikation für Krankheiten“ (ICD) klassifiziert. Sie ist durch die drei Hauptsymptome gedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit sowie Freudlosigkeit bzw. Interessenverlust charakterisiert. Des Weiteren können Konzentrationschwäche, rasche Ermüdbarkeit, Schlafstörungen, Appetitmangel, geminderter Selbstwert, Schuldgefühle und fehlende Zuversicht auftreten (ICD-10-GM, 2020). Die niedergeschlagene Stimmung hält dauerhaft an und ist kaum beeinflussbar, hinzu können „somatische“ Symptome wie Früherwachen, Morgentief, Appetitverlust, Gewichtsabnahme, Libidoverlust, Agitiertheit und psychomotorische Hemmung kommen (ICD-10-GM, 2020). Von einer depressiven Episode wird gesprochen, wenn oben genannte Symptome mindestens zwei Wochen lang an den meisten Tagen bestehen, wobei eine Episode erstmalig (F32) oder rezidivierend (F33) auftreten kann. Außerdem muss eine organische Ursache ausgeschlossen werden bzw. darf der depressive Zustand nicht substanzinduziert sein (ICD-10-GM, 2020).

Die Schwere der Erkrankung wird durch die Ausprägung sowie Anzahl der Symptome bestimmt. Bei einer leichten depressiven Episode (F32./33.0) berichten die Patienten über mindestens zwei Haupt- und zwei Nebensymptome, wobei alltägliche Aufgaben noch ausgeführt werden können. Von einer mittelgradigen depressiven Episode (F32./33.1) wird gesprochen, wenn mindestens zwei Hauptsymptome sowie drei bis vier weitere Symptome bestehen und der Alltag nur mit großer Anstrengung bewältigt werden kann. Eine schwere depressive Episode (F32./33.2) ist durch alle drei Hauptsymptome sowie mindestens vier Nebensymptomen gekennzeichnet, dabei bestehen meist somatische Symptome, es können Suizidgedanken oder -handlungen auftreten und der Alltag ist nicht mehr aufrechtzuerhalten (ICD-10-GM, 2020). Eine Episode dauert un- behandelt ca. 6 bis 8 Monate an, unter einer entsprechenden Therapie remittieren etwa

50% der Patienten innerhalb von 8 Wochen und nach 16 Wochen weitere 25% (Lieb und Frauenknecht, 2019).

Im angloamerikanischen Raum wird zur Diagnosestellung psychischer Erkrankungen die 5. Auflage des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM V) verwendet. Das DSM V wird international häufiger im Rahmen von Forschungsarbeiten verwendet als das ICD 10, sodass es sich bei Depressionsstudien meist um die Diagnose einer MDD handelt. Das DSM V versteht unter dem Begriff der MDD eine Depression, welche mindestens fünf Diagnosekriterien über zwei Wochen an fast allen Tagen erfüllt und eine funktionelle Beeinträchtigung bedingt (Association, 2013). Gedrückte Stimmung und / oder Freudlosigkeit müssen dabei in jedem Fall bestehen. Weitere Kriterien entsprechen größtenteils denen des ICD 10 und umfassen somatische Symptome, Suizidgedanken und psychomotorische Veränderungen. Gemäß der Diagnosekriterien entspricht die MDD weitgehend einer schweren depressiven Episode (ICD 10: F32/33.2), jedoch stellt sie ein komplexes und heterogenes Krankheitsbild dar, was die Interpretation und Vergleichbarkeit von Studien erschwert (Paris, 2014, Gersner, Rosenberg und Dannon, 2012). Außerdem nimmt das DSM V keine Einteilung nach Schweregraden vor, sodass leicht- und mittelgradige Depressionen nicht definiert sind.

Fazit:

Die schwere Depression zeichnet sich durch die Präsenz aller Hauptsymptome der Depression aus und führt zu schweren Beeinträchtigungen bis hin zur Suizidalität, während bei leichter bis mittelgradiger Depression nur zwei der Kernsymptome vorliegen, bzw. die Alltagsfunktionalität noch besteht. Die überwältigende Zahl der Forschungsarbeiten zur Depression beziehen sich auf die MDD gemäß DSM V und differenzieren häufig nicht zwischen den Ausprägungsformen.

2.1.2 Epidemiologische Bedeutsamkeit der Depression als Volkskrankheit

Depression ist eine Erkrankung, welche auf individueller, gesellschaftlicher und gesundheitspolitischer Ebene von großer Bedeutung ist. Laut WHO waren 322 Millionen Menschen weltweit (ca. 5,0 % der Weltbevölkerung) im Jahr 2015 von einer MDD betroffen, was im Vergleich zum Jahre 2005 eine Zunahme von 18% bedeutet. Der Anstieg wird von den Autoren auf das Bevölkerungswachstum und die höhere Lebenser-

wartung zurückgeführt, da zunehmend ältere Menschen betroffen sind (World Health Organization, 2017). In Deutschland beträgt die Prävalenz der MDD 8,1%, was mit Zahlen aus den USA und Großbritannien vergleichbar ist (Busch et al., 2013). Außerdem zeigen Krankenkassendaten, dass die Depression als häufigste psychische Ursache einer Arbeitsunfähigkeit gesundheitspolitisch relevant ist, wobei alle depressionsassoziierten ICD-10-Codes erfasst wurden (IGES-Institut, 2020). Da sich die meisten epidemiologischen Daten auf die MDD beziehen bzw. Angaben zu den untersuchten Schweregraden fehlen, ist eine hohe Dunkelziffer der leicht- bis mittelgradigen Depressionen anzunehmen.

Des Weiteren erhalten lediglich 50% der Betroffenen weltweit professionelle Hilfe, wobei die Rate in einigen Ländern unter 10% liegt (WHO Depression Fact sheet, 2017). In Deutschland werden 80% der von Allgemeinmedizinern diagnostizierten Patienten durch diese weiterbehandelt, wobei ca. 1/3 der Patienten unabhängig von dem Schweregrad ihrer Depression mit Antidepressiva therapiert werden (Trautmann und Beesdo-Baum, 2017). Die deutsche S3-Leitlinie zur unipolaren Depression weist jedoch darauf hin, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo mit dem Schweregrad der Depression zunimmt, sodass erst ab einer mittelschweren Depression von klinisch relevanten Unterschieden ausgegangen wird (S3-Leitlinie, 2015). Dabei ist eine adäquate Behandlung für den weiteren Krankheitsverlauf von großer Bedeutung, da jede Episode das Risiko weitere zu erleben um 16% erhöht (Solomon et al., 2000).

Fazit:

Depressive Störungen haben eine hohe Prävalenz weltweit und in Deutschland, damit einhergehend entstehen ökonomische Schäden. Daher besteht trotz umfangreicher bisheriger Studien weiterhin ein hoher Bedarf zur Erforschung von Ursachen und aufrechterhaltenden Faktoren. Insbesondere Patienten mit leichter und mittelgradiger Depression sind in der bisherigen Studienlage unterrepräsentiert, sodass eingehende Forschung zur Entwicklung bedarfsgerechter Behandlungen sowie präventiver Strategien für diese Patientengruppen nötig ist.

2.1.3 Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression: neurobiologische und biopsychosoziale Krankheitsmodelle

Die Genese depressiver Erkrankungen ist komplex und wird bis heute nicht vollständig verstanden. In den 1950er Jahren wurde das neurobiologische Konzept erstmals vorgestellt, welches von einem Mangel an Neurotransmittern als Ursache der Depression ausgeht (Schildkraut, 1965). Demnach sind insbesondere die Monoamine Noradrenalin und Serotonin bei depressiven Patienten vermindert, welche als Neurotransmitter eine zentrale Rolle in der emotionalen und kognitiven Verarbeitung spielen (Delgado, 2000, Hirschfeld, 2000). In Übereinstimmung mit dieser Theorie hemmen gängige Antidepressiva die präsynaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und steigern somit ihre Konzentration im synaptischen Spalt, was zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung und zu einer Stimmungsaufhellung führt (Delgado, 2000, Hirschfeld, 2000).

Des Weiteren wird seit den 1970er Jahren durch die Arbeiten des Psychosomatikers George L. Engel die Pathogenese der Depression mit einem biopsychosozialen Modell konzeptualisiert (Engel, 1977). Es wird von einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren ausgegangen, die aufeinander einwirken und sich gegenseitig bedingen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, gehören dazu eine genetische Prädisposition sowie prägende biografische Ereignisse im Kindes- und Jugendalter, körperliche Erkrankungen sowie soziale oder intrapsychische Konflikte. Des Weiteren können neuroendokrine und immunologische Imbalancen bestehen, die gemeinsam zu einer Krankheitsmanifestation beitragen. An Hand neuroendokriner (z.B. Hypercortisolismus) sowie psychosozialer Indikatoren (z.B. psychometrische Daten) wird versucht die Psychopathologie objektiv messbar zu machen (Lieb und Frauenknecht, 2019).

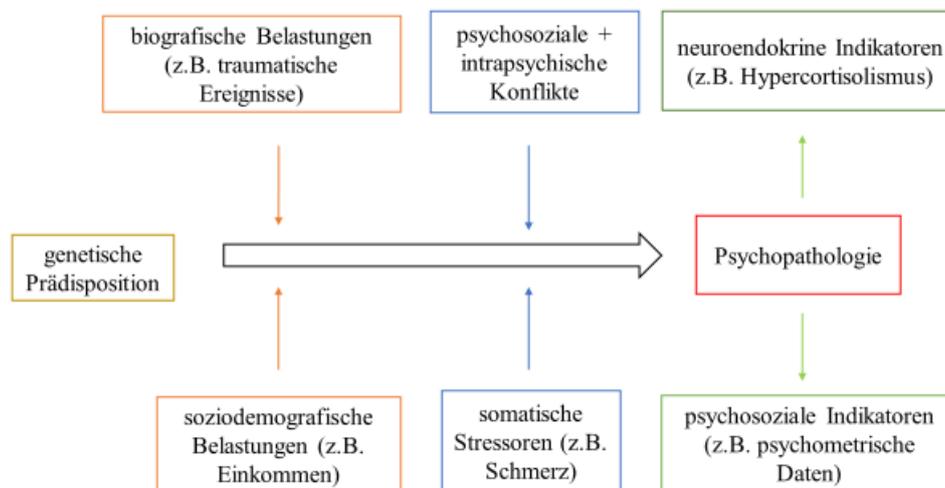


Abbildung 1. biopsychosoziales Modell der Depressionsgenese, Quelle: in Anlehnung an Lieb und Frauenknecht, 2019, S. 208

Fazit:

Die Entstehung einer depressiven Störung ist komplex. Die Erklärung bedarf eines multidimensionalen Ansatzes entsprechend dem biopsychosozialen Krankheitsmodell.

2.2 Bedeutung der psychodynamischen Psychotherapien im Kontext der psychosomatischen Depressionsbehandlung

2.2.1 Verankerung der psychodynamischen Psychotherapien in der psychosomatischen Versorgung und Bedeutung für die Depressionsbehandlung in Deutschland

Die psychodynamischen Psychotherapien gehören zu den psychoanalytisch begründeten Verfahren und zählen damit neben der Verhaltenstherapie sowie der systemischen Therapie zu den Richtlinienpsychotherapien, deren Durchführungen von den gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) finanziert werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Im Jahr 2017 gab es fünfmal so viele Betten (56.223) in den Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie wie in den psychosomatisch-psychotherapeutischen Kliniken (11.410) (Lieb und Frauenknecht, 2019). In psychiatrischen Kliniken erfolgen überwiegend kurzzeitige Kriseninterventionen und die Behandlung schwerwiegender Krankheitsbilder bzw. Zustände akuter Selbst- oder Fremdgefährdung. In psychosomatischen Einrichtungen werden Patienten meist über einen längeren Zeitraum behandelt. Zu den Krankheitsbildern gehören affektive Störungen, Angststörungen, Zwangsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, nichtorganische Schlafstörungen, traumaassoziierte Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Essstörungen sowie somatoforme Störungen und psychische Belastung im Rahmen körperlicher Erkrankungen. Dabei machen depressive Störungen über die Hälfte der Diagnosen aus (Beutel et al., 2013). Die Behandlung in psychosomatischen Kliniken erfolgt in der Regel im Kontext eines integrativen Therapiekonzeptes vor dem Hintergrund eines biopsychosozialen Grundverständnisses. Indikationen für eine stationäre psychosomatische Behandlung sind häufig eine unzureichende ambulante Therapie, drohende Suizidalität, oder wenn eine Stabilisierung des Patienten im häuslichen bzw. beruflichen Umfeld nicht möglich ist (Beutel et al., 2013).

Studien zur Depressionstherapie beziehen sich hauptsächlich auf die kognitive Verhaltenstherapie, wobei es eine wachsende Zahl von Studien gibt, welche die Wirksamkeit psychodynamisch orientierter Therapiekonzepte belegen, mit Fokus auf MDD-Patienten (Cuijpers et al., 2014, Schaefer et al., 2008). Dabei gelten die psychodynamische Psychotherapie und die kognitive Verhaltenstherapie als gleichwertig in der Behandlung einer MDD (Leichsenring und Klein, 2014, Ribeiro, Ribeiro und Doellinger, 2018, Connolly Gibbons et al., 2016, Liebherz und Rabung, 2013). In einer deutschlandweiten Multizenterstudie an universitären psychosomatischen Abteilungen mit psychodynamisch orientierten Therapiekonzepten gaben 55% der Patienten eine starke Verbesserung der Symptome an (Franz et al., 2000). Auch in der Studie von Seidler et al. (2019) zeigten depressive Frauen verschiedener Schweregrade gemäß ICD 10 eine stabile Symptomlinderung sechs Monate nach einer stationären psychodynamisch orientierten Therapie. Allerdings wiesen Patientinnen mit zusätzlicher Antidepressivatherapie sowohl zur Entlassung als auch zur Katamnese höhere Depressionswerte auf als Patientinnen ohne Pharmakotherapie (Seidler et al., 2019). Eine weitere Studie verglich die Therapieerfolge einer psychodynamischen Psychotherapie und einer kognitiven Verhaltens-

therapie miteinander (Driessen et al., 2015). Die Patienten waren mittel- bis schwergradig depressiv (Driessen et al., 2015). An Hand der abschließenden Einschätzungen durch die Therapeuten konnte kein Unterschied hinsichtlich der Therapieerfolge festgestellt werden, vielmehr beeinflussten therapeutespezifische Eigenschaften, wie das Geschlecht, die Bewertung des Therapieerfolgs (Driessen et al., 2015).

Fazit:

Obwohl die größte empirische Evidenz für kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren besteht, gilt die Effektivität stationärer psychodynamisch orientierter Therapiekonzepte für die Behandlung depressiver Patienten als gesichert. Dabei bezieht sich die Mehrheit der Studien auf die MDD, sodass der Bedarf an Forschung zu leicht- bis mittelgradigen Depressionen besonders groß ist.

2.2.2 Einführung in die Definition der psychodynamischen Psychotherapien sowie der Depression aus psychodynamischer Sicht

Das psychodynamische Krankheits- und Persönlichkeitsverständnis leitet sich grundsätzlich von der Psychoanalyse ab, grenzt sich jedoch durch das Behandlungssetting, dem evidenzbasierten Selbstverständnis und dem thematischen Fokus entschieden davon ab (Reimer C., 2006). Ein psychodynamischer Ansatz geht von der Dreiecksbeziehung zwischen auslösender Konfliktsituation, Interaktion mit dem sozialen Umfeld und der Patienten-Therapeuten-Beziehung aus (Reimer C., 2006). Somit stehen nicht, wie bei der Psychoanalyse, innere Konflikte der Vergangenheit im Fokus, sondern psychosoziale Konflikte der Gegenwart. Innerhalb des therapeutischen Settings werden wiederkehrende Interaktionsprobleme aufgedeckt und mit Hilfe einer biografischen Analyse die Ursprünge der dysfunktionalen Verhaltens- oder Beziehungsmuster verständlich und in der Aktualisierung bearbeitbar gemacht, sodass eine Veränderung der aktuellen Situation ermöglicht wird (Reimer C., 2006).

Aus psychodynamischer Sicht sind wegbereitende Erfahrungen für eine Depression in der Kindheit zu suchen. Enttäuschung, Verlust und Verunsicherung wirken sich negativ auf die Entwicklung des Selbstwertgefühls aus und führen subjektiv zur Hilflosigkeit (Goodman S.H., 2002). Daraus entsteht eine Abhängigkeit von der Bestätigung anderer, die gleichzeitig aus Angst vor Enttäuschung und Wunsch nach Selbstständigkeit be-

kämpft wird (Reimer C., 2006). Diese inneren Konflikte spiegeln sich häufig in schwierigen Beziehungsmustern mit einer Nähe-Distanz-Problematik oder dem Gefühl den eigenen Ansprüchen nicht zu genügen wider (Reimer C., 2006). Unverständnis und Distanzierung des sozialen Umfelds verstärken wiederum die eigene Unsicherheit (Lieb und Frauenknecht, 2019, Reimer C., 2006). Zur Depressionsmanifestation kommt es letztendlich durch ein Zusammenspiel der Persönlichkeitsstruktur, einer subjektiv ausgeweglosen Situation und dem Scheitern bisheriger Bewältigungsstrategien (Reimer C., 2006).

Fazit:

Die psychodynamischen Psychotherapiekonzepte leiten sich von dem Grundverständnis der Psychoanalyse ab, unterscheiden sich aber durch klar definierte Ziele und der empirisch fundierten Orientierung. Aus psychodynamischer Sicht ist eine Depression die Folge gescheiterter Kompensationsmechanismen im Kontext wiederkehrender Konflikte, die auf frühe prägende Erfahrungen zurückgehen.

2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als neuroendokriner Einflussfaktor der Depression

2.3.1 Stress als zentrales Thema des psychosomatischen Krankheitsverständnisses

Der heute inflationär verwendete Begriff „Stress“ wurde erstmals 1950 von Hans Selye in seinem gleichnamigen Werk geprägt (Selye, 1950). Selye verstand darunter unspezifische Körperreaktionen auf Anforderungen, die subjektiv einer Anpassung bedürfen und erkannte bereits das pathologische Potential anhaltenden Stresses (Goldstein und Kopin, 2007). Dabei ist weniger der Stressor selbst entscheidend, als vielmehr dessen Bewertung (Thun-Hohenstein, Lampert und Altendorfer-Kling, 2020). Das Stresskonzept geht außerdem auf die „fight or flight“ Theorie zurück, welche davon ausgeht, dass Bedrohungen entweder durch Konfrontation oder durch Vermeidung überwunden werden können (Cannon, 1915). Das Ziel der Stressreaktion ist die Wiederherstellung des Gleichgewichts physiologischer Vorgänge in einer sich ständig wandelnden Umgebung (Cannon, 1915).

Allerdings kann die Anpassung an einen Stressor bzw. die Überwindung desselben auch scheitern und zu maladaptiven Vorgängen der verschiedenen Systeme führen. Wenn Stressoren als dauerhaft bzw. wiederkehrend und unkontrollierbar erlebt werden, können sich psychosomatische Folgen chronischen Stresses einstellen. Auf einer somatischen Ebene kann es bspw. zu kardiovaskulären Erkrankungen und auf einer psychischen Ebene zu affektiven Störungen, wie der Depression, kommen, wobei sich die Störungsebenen gegenseitig beeinflussen und verstärken (Uexküll und Adler, 2011).

Das „Diathese-Stress-Modell“ dient als Grundlage für das Verständnis des Zusammenhangs zwischen Stress und psychischen Störungen (Hammen, 2015). Das Modell begreift das Zusammenspiel aus biologischer bzw. psychosozialer Disposition und Stressoren als Auslöser einer depressiven Episode (Wittchen und Hoyer, 2011). Die Interaktion zwischen diesen Faktoren gilt als komplex, bidirektional und dynamisch (Hammen, 2015). Stress kann in Form von schädigenden Kindheitserfahrungen sowie Traumata oder belastenden Lebensumständen im Erwachsenenalter auftreten, wobei diese Ereignisse einmalig, rezidivierend oder dauerhaft bestehen können (McLaughlin et al., 2010, Shapero et al., 2014, Hammen, 2015). Des Weiteren sind die Inhalte der Stressoren von Bedeutung, somit gelten Ehe-, Job- und Finanzprobleme sowie zwischenmenschliche Konflikte als robuste Prädiktoren depressiver Episoden (Hammen, 2005, Slavich und Irwin, 2014). Ob und wann eine depressive Episode auftritt, ist jedoch nicht vorhersagbar. Das Maß an genetischer Prädisposition, vergangenen und aktuellen Stressoren, der Persönlichkeitsstruktur und Resilienzfaktoren² gelten als entscheidende Einflussgrößen (Han und Nestler, 2017, Reimer C., 2006).

Ziel einer psychosomatischen Therapie ist es, den Zusammenhang zwischen körperlicher und psychischer Reaktion verständlich zu machen und den Patienten letztendlich zu einem besseren Umgang mit Stress als Dysbalance von Körper und Geist zu verhelfen (Beutel et al., 2013).

² Fähigkeit trotz belastender Faktoren ein zufriedenes, erfolgreiches und glückliches Leben zu führen (Werner (1989), wobei diese Fähigkeit durch die Interaktion verschiedener Gegebenheiten abhängt (Rutter et al. (2007).

Fazit:

Das biopsychosoziale Krankheitsverständnis der Depression misst dem „Stress“ als Auslöser und aufrechterhaltenden Faktor eine zentrale Bedeutung zu. Der Stressbegriff wurde 1950 von Hans Selye eingeführt und durch vorherige Theorien zur Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts gegen äußere Widrigkeiten geprägt. Chronischer Stress entsteht, wenn Stressoren als wiederkehrend bzw. dauerhaft und unkontrollierbar wahrgenommen werden, er kann sowohl auf somatischer als auch auf psychischer Ebene pathogen wirken.

2.3.2 Physiologische Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Bei einem akuten Stressreiz wird der präfrontale Kortex supprimiert, welcher der bewussten Affekt- und Handlungssteuerung dient, während die Amygdala, welche für unbewusste Emotionsbildung zuständig ist, aktiviert wird (Diorio, Viau und Meaney, 1993). Die Amygdala stimuliert über Hypothalamus und Sympathikus zum einen die Nebennierenmark, was zu einer Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung führt (Sympathikus-Nebennierenmark-Achse) und zum anderen über Hypothalamus und Hypophyse die Nebennierenrinde, wodurch es entlang dieser als HHNA abgekürzten Achse zu einem Cortisolanstieg im Blut kommt (Diorio, Viau und Meaney, 1993, Phelps und LeDoux, 2005). Die Achse des Sympathikus mit den Neurotransmittern Adrenalin und Noradrenalin stellt dabei die schnellste Stressantwort dar, wohingegen die kortikotrope HHNA Reaktion Minuten später einsetzt (Kim, 2018).

Die Kaskade der HHNA beginnt mit der serotonergen Stimulation der Corticotropin-Releasing-Hormon – (CRH) -Synthese (Safran und Schally, 1955) in den Neuronen des hypothalamischen Nucleus paraventricularis durch die Amygdala und den Hippocampus (Majzoub, 2006). Das CRH gelangt an den Nervenendigungen der Eminentia mediana in das portale Venengefläch, welches die Verbindung zum vorderen Hypophysenlappen (Adenohypophyse) darstellt (Green und Harris, 1949, Majzoub, 2006). CRH stimuliert die Spaltung des Propiomelanocortins in das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) sowie in beta-Endorphin und fördert die Sekretion des ACTH aus den basophilen Zellen der Adenohypophyse (Nakanishi et al., 1979, Yalow und Berson, 1971). ACTH gelangt auf dem Blutweg zu der Zona fasciculata der Nebennierenrinde und löst

dort die Synthese und Freisetzung des Glukokortikoids Cortisol aus (Smith, 1927, Sayers und Sayers, 1947).

Allerdings verläuft die Aktivierung entlang der HHNA nicht unidirektional. Sowohl tierexperimentelle (Sayers und Sayers, 1949, Dallman und Yates, 1969, Keller-Wood und Dallman, 1984) als auch klinische Studien (James und Landon, 1967) zeigten, dass sowohl CRH als auch ACTH durch einen Cortisolanstieg supprimiert werden (Majzoub, 2006). Somit reguliert sich die HHNA nach Aktivierung durch einen negativen Feedbackmechanismus selbst und sorgt für das Absinken hoher Cortisolkonzentrationen.

Es kommt jedoch nicht nur in akuten Stresssituationen zu einer Aktivierung der HHNA. CRH und ACTH werden pulsatil freigesetzt, wodurch eine zirkadiane Rhythmik des Anstiegs und Abfalls des Basalcortisolspiegels entsteht (Hellman et al., 1970). Bei Menschen wird die höchste Cortisolkonzentration ca. 30 Minuten nach dem Aufwachen erreicht, welche bis zum Nachmittag (16 bis 18 Uhr) kontinuierlich absinkt. Nach einem erneuten kurzen Anstieg fällt das Cortisol zwischen 0 und 4 Uhr morgens auf ein Minimum ab und steigt danach wieder an (Moore-Ede und Sulzman, 1981, Jones und Gillham, 1988, Debono et al., 2009). Durch die zirkadiane Rhythmik der pulsatilen Cortisolausschüttung wird ein Basalcortisolspiegel aufrechterhalten, der für die Abläufe sämtlicher Stoffwechselprozesse überlebensnotwendig ist.

Das Basalcortisol, welches im Ruhezustand niedrig konzentriert ist, entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über die Bindung an nukleären Mineralocorticoidrezeptoren (MR) des Hippocampus (Veldhuis et al., 1982, McEwen, Weiss und Schwartz, 1968). Bei akutem Stress bindet das rasch ansteigende Cortisol zusätzlich an nukleären Glucocorticoidrezeptoren (GR), welche ins Besondere im Hypothalamus lokalisiert sind (Kloet et al., 1998).

Es werden unterschiedliche Methoden zur Cortisolmessung verwendet. Der Basalcortisolspiegel wird invasiv an Hand des Serumcortisols und noninvasiv an Hand von Speichelproben bestimmt und gibt Auskunft über einen gestörten zirkadianen Rhythmus. Ins Besondere das Speichelcortisol wird auch genutzt, um den Cortisolverlauf bei akutem Stress zu messen. Die Cortisolkonzentration im Urin lässt Rückschlüsse auf die letzten 24 h und in Haaranalysen auf die letzten Monate zu (Stetler und Miller, 2011). Stimulationstests, wie der Dexamethason- Suppressionstest (DST) zeigen ins Besondere eine

gestörte Rückkopplung an, wenn trotz Dexamethasongabe der Cortisolspiegel nicht adäquat abfällt (Carroll, Martin und Davies, 1968)³.

Fazit:

Die endokrine Stressantwort in Form der HHNA verläuft als Regelkreislauf und dient der bedarfsadaptierten Konzentrationsregulation des wirksamen Stresshormons Cortisol. Die HHNA ist nach den beteiligten Organen benannt. Sie beginnt mit der Synthese des CRH im Hypothalamus, welches die Freisetzung des ACTH im Hypophysenvorderlappen bewirkt, das ACTH löst wiederum die Synthese des Cortisols in der Nebennierenrinde aus. Die Serumkonzentration des Basalcortisols folgt pulsatil einem zirkadianen Rhythmus und reguliert sich durch einen Feedbackmechanismus. Es existieren unterschiedliche Messmethoden, um die Basalcortisolkonzentration und den akuten Verlauf über verschiedene Zeiträume zu bestimmen.

2.3.3 Cortisol als wirksames Hormon der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

2.3.3.1 adaptive bzw. maladaptive Wirkung des Cortisols

Cortisol gehört zu der Gruppe der Steroidhormone, deren Grundgerüst aus dem lipophilen Cholesterin besteht. Täglich können zwischen 5 und 30 mg Cortisol produziert werden, wobei es nicht gespeichert, sondern nur bei Bedarf synthetisiert wird (Köhrle, Schomburg und Schweizer, 2014). Das aktive Cortisol liegt im Blut zu 90% an dem Transportprotein Transcortin gebunden vor und hat eine Halbwertszeit von über einer Stunde (Köhrle, Schomburg und Schweizer, 2014). In Zellen mit nukleären MR- bzw. GR-Rezeptoren kann die 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase das aktive Cortisol in inaktives Cortison umwandeln und andersherum, was eine „Prä-Rezeptorkontrolle“ zur Anpassung an den Bedarf der Zelle ermöglicht (Köhrle, Schomburg und Schweizer, 2014).

³ Prinzip des DST: bei erhaltenem Feedbackmechanismus hemmt Dexamethason die ACTH-Sekretion, nachts wird das Dexamethason verabreicht und morgens das Serumcortisol bestimmt

Cortisol bewirkt sowohl kurzfristige metabolische Anpassungen durch Förderung anaboler und kataboler Stoffwechselforgänge zur Energiebereitstellung, als auch nachhaltige zelluläre Veränderungen durch epigenetische Beeinflussung (McEwen und Seeman, 1999, Burke et al., 2005, Debono et al., 2009). Es fördert die hepatische Gluconeogenese und sorgt somit für eine längerfristige Erhöhung des Blutzuckerspiegels als Glucagon oder Adrenalin. Des Weiteren wirkt es antagonistisch zum Insulin und hemmt die Glucoseaufnahme peripherer Organe. Auf Fettgewebe, Muskeln und Knochen wirkt es katabol, indem es die Proteolyse, Lipolyse sowie den Knochenabbau fördert (Kim, 2018, Munck, Guyre und Holbrook, 1984, McEwen und Seeman, 1999, Juruena, 2014).

Wenn ein starker Mangel an Basalcortisol vorliegt, wie bei der Erkrankung des Morbus Addison⁴, treten unter anderem Hypotonie, Gewichtsabnahme, Schwäche und Müdigkeit auf. Stark erhöhtes Basalcortisol, wie bei einem Morbus Cushing⁵, führt hingegen zu Diabetes mellitus Typ II infolge der Insulinresistenz, stammbetonter Adipositas, Osteoporose, Muskelatrophie und arterieller Hypertonie (Herold, 2013). Interessanterweise werden sowohl im Rahmen des Morbus Addison als auch des Morbus Cushing psychische Veränderungen, ins besondere depressive Symptome beschrieben (Pivonello et al., 2015, Anglin, Rosebush und Mazurek, 2006, Sevil et al., 2015).

Durch rasch aufeinanderfolgende Stressoren, eine fehlende Anpassung an einen wiederkehrenden Stressor oder fehlende Entspannung nach der akuten Stressreaktion kann es zu einem „allostatic load“, der Überlastung des anpassungsfähigen Systems der HHNA mit anhaltend hohem Basalcortisolspiegel kommen (McEwen, 1998). Langfristig können ähnliche Symptome wie bei einem Morbus Cushing, wie Gewichtszunahme, Insulinresistenz, arterielle Hypertonie und Osteoporose auftreten (McEwen und Seeman, 1999). Auf neuronaler Ebene geht ein dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel mit einer Resistenzentwicklung der Cortisolrezeptoren einher (Holsboer, 2001). In Folge dessen können rezeptortragende Zellen zu Grunde gehen, was eine gestörte negative Rückkopplung der Cortisolsekretion nach sich zieht. Folglich wird trotz hoher Cortisolspiegel weiter Cortisol produziert (Holsboer, 2000, Holsboer, 2001). Der Zelluntergang

⁴ Hypocortisolismus durch primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (meist autoimmun bedingt)

⁵ Hypercortisolismus auf Grund einer hypophysären Autonomie (meist Adenom)

hippocampaler Neurone ist von besonderer Bedeutung für die Depressionsgenese, da neben der HHNA Steuerung auch die Gedächtnisleistung sowie Emotionsregulation beeinträchtigt werden (Stokes, 1995, Holsboer, 2000, Pariante, 2006).

Fazit:

Das Glucocorticoid Cortisol stellt unter anderem Energie durch Förderung der Glucocortico-genese sowie der Lipo- und Proteolyse bereit. Als Folge einer maladaptiven Stressreaktion kann der Cortisolspiegel chronisch erhöht sein, was zu einer Resistenz der Cortisolrezeptoren führen und den Zelltod nach sich ziehen kann. Damit ist die Rückkopplung zur Regulation der Cortisolsynthese gestört. Insbesondere der Untergang hippocampaler Zellen ist von Bedeutung für die Depressionsgenese.

2.3.4 Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als neuroendokrine Prädisposition und gleichzeitig Folge einer Depression

Die Basissekretionserhöhung der HHNA bei MDD-Patienten gehört zu den konsistentesten Befunden der Depressionsforschung (Jurueña, 2014, McEwen und Seeman, 1999, Holsboer, 2001, Plotsky, Owens und Nemeroff, 1998). Dabei scheint es begünstigende Risikofaktoren zu geben. Laut einer Metaanalyse weisen insbesondere Patienten mit schwerer Depression, typischen Symptomen⁶, einem Polymorphismus des Serotonintransportergens und stressassoziierten Kindheitserfahrungen einen erhöhten Basiscortisolspiegel auf (Mello et al., 2007). Chronischer Stress kann wiederum durch epigenetische Veränderungen, bspw. DNA-Methylierung, die Expression depressionsrelevanter Gene⁷ fördern (Kader, Ghai und Maharaj, 2018, Martins de Carvalho, Chen und Lasek, 2021).

Allerdings existieren auch Studien, die dem Zusammenhang zwischen HHNA Basissekretionserhöhung und MDD widersprechen (Vammen et al., 2014) bzw. von einer kurvilinearen Assoziation berichten, was bedeutet, dass besonders niedrige und hohe Basiscortisolspiegel mit depressiven Symptomen verbunden sind (Ford, Boch und Browning,

⁶ Entsprechenden den beschriebenen depressiven Symptomen, wie Freudlosigkeit, Schlafstörung, Appetitlosigkeit etc. in Kapitel 2.1.1

⁷ Kandidatengene; BDNF, NR3C1, SLC6A4, OXTR (Kader, Ghai und Maharaj, 2018)

2019, Baumeister, Lightman und Pariante, 2014). Bei Patienten mit atypischen Symptomen⁸ wurden eher Normwerte (Juruena et al., 2018) oder ein Hypocortisolismus erhoben, insbesondere bei vermehrter Schlafneigung und Übergewicht (O'Keane, Frodl und Dinan, 2012, O'Keane, Frodl und Dinan, 2012, Blanco et al., 2012, Benazzi, 1999).

Auf Grundlage der bisherigen Forschung kann also davon ausgegangen werden, dass bei einer schweren Depression eine HHNA Dysfunktion besteht, wohingegen unklar ist, ob dies auch für mildere Formen der Depression gilt (Juruena, 2014). Eine Studie mit leicht bis mittelgradig depressiven Medizinstudierenden zeigte beispielsweise, Stress und Depressivität⁹ anstiegen, während das Haarcortisol sank und sich damit invers zu den psychometrischen Angaben verhielt (Mayer et al., 2018). Diese Studie lässt vermuten, dass es bei schwächer ausgeprägter Depression keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Cortisolspiegel und depressiver Symptomatik gibt. Allerdings können Haaranalysen nicht mit Messungen aus dem Blut gleichgesetzt werden, was die Vergleichbarkeit einschränkt.

Fazit:

Stress und Depression interagieren komplex miteinander und verstärken sich gegenseitig. Zu den konsistentesten Befunden gehört die HHNA Dysfunktion bei einer MDD, meist in Form eines Hypercortisolismus. Bisher liegen nur wenige Daten zur HHNA Funktion bei leicht- und mittelgradiger Depression vor.

2.3.4.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Aktivität als Prädiktor für den Therapieerfolg und ihre Veränderung durch therapeutische Intervention

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine psychotherapeutische Behandlung bei MDD-Patienten neben der Depressivitätsabnahme auch zu einer subjektiven Stressreduktion führen kann (Carpenter et al., 2019, Netterstrøm, Friebel und Ladegaard, 2013). Außerdem untersuchten bereits einige Forschungsarbeiten den Zu-

⁸ Definiert nach DSM-IV Kriterien: Stimmungsreagibilität erhalten und mindestens zwei der folgenden Symptome: Hyperphagie, Hypersomnie, Schweregefühl der Extremitäten, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Kritik

⁹ Wahrgenommene Belastung und Depressivität korrelierten miteinander

sammenhang von prätherapeutischer Cortisolkonzentration und Therapieerfolg, da Cortisol als Parameter für eine starke Belastung gilt (Juster, McEwen und Lupien, 2010). Allerdings stellen sich die Ergebnisse teilweise kontrovers dar (Fischer, Macare und Cleare, 2017, Fischer et al., 2017).

Eine Metaanalyse zum Pharmakotherapieerfolg stellte unter Berücksichtigung von 39 Studien mit MDD-Patienten keinen Unterschied zwischen präinterventionellen Cortisolwerten der Responder¹⁰ gegenüber den Non-Respondern¹¹ fest (Fischer, Macare und Cleare, 2017). Lediglich Studien, die das Cortisol nicht invasiv gemessen, keine Angaben über die Lagerung gemacht, nicht für das Geschlecht kontrolliert und Patienten mit Komorbiditäten ausgeschlossen hatten, wiesen erhöhte prätherapeutische Cortisolwerte bei Non-Respondern nach (Fischer, Macare und Cleare, 2017).

Obwohl bisher nur wenige Studien zum prädiktiven Wert der HHNA Aktivität für den Psychotherapieerfolg vorliegen, weisen die bisherigen Ergebnisse in eine verhältnismäßig eindeutige Richtung. Während weder bei Angststörungen (Fischer und Cleare, 2017) noch bei PTBS (Schumacher et al., 2018) ein Zusammenhang gefunden werden konnte, zeigte eine Metanalyse zur Psychotherapie bei MDD-Patienten, dass ein erhöhtes prätherapeutisches Cortisol mit einer geringeren Depressivitätsabnahme assoziiert war (Fischer et al., 2017). Die Metaanalyse von Fischer et al. (2017) schloss acht Studien mit insgesamt 212 Patienten ein, wovon sich sieben auf die kognitive Verhaltenstherapie und eine auf die interpersonelle Therapie bezogen, Kombinationstherapien mit Antidepressiva wurden nicht berücksichtigt (Fischer et al., 2017). Die Patienten wiesen eine diagnostizierte MDD auf und stammten ab der Adoleszenz aus allen Altersgruppen. Das präinterventionelle Cortisol wurde bei einigen Studien basal, als freies Speichel- oder Urincortisol, und bei anderen mit Hilfe des DST gemessen. Am häufigsten wurden die Scoreveränderungen der Depressionsfragebögen „Beck Depression Inventory“ (BDI) und „Hamilton Rating Scale“ (HAMD) zur Evaluation des Therapieerfolgs verwendet. Die Analyse ergab, je höher das Basalcortisol bzw. der induzierte Cortiso-

¹⁰ Patienten, die auf die Therapie ansprechen, indem Sie keine Symptome einer MDD mehr zeigen, meist bei Abnahme des HAMD-Scores $\geq 50\%$

¹¹ Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen und noch Symptome einer MDD zeigen, meist bei Abnahme des HAMD-Scores $< 50\%$

lanstieg zur Aufnahme waren, desto höhere Depressionswerte bzw. mehr Symptome wiesen Patienten bei Entlassung in sechs der acht Studien auf (Thase et al., 1993, Robbins, Alessi und Colfer, 1989, Rush A.J., 1982, McKnight, Nelson-Gray und Barnhill, 1992, Thase et al., 1996, Holland et al., 2013), wobei gemäß der Autoren für das Basalcortisol lediglich ein Trend festgestellt werden konnte und der DST eine bessere Vorhersagekraft aufwies (Fischer et al., 2017). Die Studien zur interpersonellen Therapie mit Jugendlichen (Gunlicks-Stoessel et al., 2013) und zur Effektivität einer Schlafentzugstherapie bei kognitiver Verhaltenstherapie mit Erwachsenen (Kundermann et al., 2009) zeigten keinen direkten Zusammenhang zwischen Cortisolverlauf und Symptomverbesserung.

Weitere Studien untersuchten die Entwicklung der HHNA Aktivität im Zuge verschiedener Therapieformen, wobei kaum Psychotherapiestudien vorliegen. An Hand pharmakologischer und psychosozialer Stresstests konnte mehrfach eine Normalisierung der HHNA Hyperaktivität durch Antidepressiva- bzw. Kombinationstherapien bei MDD-Patienten nachgewiesen werden (Holsboer et al., 1987, Heuser et al., 1996, Nickel et al., 2003, Ising et al., 2005, Ising et al., 2007, Hennings et al., 2009, Lange et al., 2013). Allerdings existieren auch gegensätzliche Befunde, die posttherapeutisch von anhaltend hohen Speichelcortisolwerten berichten (Carpenter et al., 2011, Stokes, 1995, Bhagwagar, Hafizi und Cowen, 2003, Morris und Rao, 2014). In einer Metaanalyse war die Effektstärke der Cortisolveränderung von prä- zu postinterventionell bei Ansprache auf eine Pharmako- oder Elektrokonversionstherapie¹² zwar größer als bei Therapieversagen, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant (McKay und Zakzanis, 2010). Insgesamt wiesen weniger als 50% der Patienten mit Therapieansprache eine Cortisolspiegelveränderung zur Entlassung auf, woraus die Autoren schlossen, dass die Verwendung des Cortisols als Erfolgsparameter lediglich in bestimmten depressiven Subgruppen sinnvoll erscheint (McKay und Zakzanis, 2010). Des Weiteren stellte die Metaanalyse, unabhängig von der Messmethode, keinen Einfluss des Geschlechts, des Alters, vorheriger Episoden oder der Depressionsschwere¹³ auf die Effektstärke der Cor-

¹² Behandlung schwerer Depression mit Stimulation des Gehirns durch elektrischen Strom

¹³ Gemessen mit dem Depressionsfragebogen HAMD, die eingeschlossenen Patienten wiesen eine diagnostizierte MDD auf

tisolveränderung fest (McKay und Zakzanis, 2010). Andere Studien beschreiben hingegen eine negative Auswirkung vorangegangener Rezidive sowie der Schwere vegetativer Symptome auf die Normalisierung der HHNA Aktivität zum Ende einer stationären psychiatrischen Therapie (Hennings et al., 2009, Künzel et al., 2003). Dabei scheint die Gefahr eines frühen Rezidivs bei ausbleibender Normalisierung des Cortisolspiegels erhöht zu sein (Greden et al., 1980, Appelhof et al., 2006).

Fazit:

Zahlreiche Studien konnten eine Normalisierung der HHNA Hyperaktivität durch eine Pharmako- bzw. Kombinationstherapie bei MDD-Patienten nachweisen, allerdings liegen deutlich weniger Daten zu psychotherapeutischen Interventionen vor und diese nur bei MDD Patienten. Bislang untersuchten nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen prätherapeutischer Cortisolkonzentration und Psychotherapieerfolg. In diesen Studien war ein Hypercortisolismus zu Beginn einer kognitiven Verhaltenstherapie mit einem schlechteren Therapieoutcome bei MDD-Patienten assoziiert. Entsprechende Studien mit leicht- oder mittelgradig depressiven Patienten und zu psychodynamischen Therapieformen fehlen in der bisherigen Forschung.

2.4 Depression im Kontext des Geschlechts

2.4.1 Das 2:1 Verhältnis der Geschlechter

Für die MDD kamen zahlreiche Forschungsarbeiten weltweit in den vergangenen Jahrzehnten zu dem Ergebnis, dass Frauen ungefähr doppelt so häufig erkranken wie Männer (Kessler et al., 1993, Bebbington et al., 1981, Wittchen et al., 1992, Nolen-Hoeksema, 1987, Lee et al., 1987). Auch in der EU ist die 12-Monats-Prävalenz der MDD für Frauen 1,5 mal höher (Wittchen et al., 2011). In Deutschland wird das Lebenszeitrisiko an einer MDD zu erkranken für Männer auf ca. 20% und für Frauen auf über 35% geschätzt (Busch et al., 2013, Robert Koch Institut, 2017).

Für leicht- oder mittelgradige Depression liegen hingegen deutlich weniger Daten zur Verteilung zwischen Frauen und Männern vor. Eine Analyse der ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten in Deutschland ergab, dass sich Frauen und Männer in den Häufigkeitsverteilungen der Schweregrade nur geringfügig unterscheiden, wobei Männer etwas häufiger an einer schweren Depression leiden (Michael Erhart, 2012).

Neben der Depression treten auch andere psychische Erkrankungen häufiger bei Frauen auf, die für andere eher wenig spürbar sind, wie z.B. Angststörungen und Traumafolgestörungen (Kessler, 1995). Im Gegensatz dazu sind Männer häufiger von psychischen Störungen betroffen, deren Symptome das Umfeld betreffen, wie Sucht, aggressives Verhalten, ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) und antisoziale Persönlichkeitsstörung (Grant et al., 2004, Kessler und Wang, 2008, Smith, Mouzon und Elliott, 2018). Frauen sind durch eine Depression am stärksten in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, während Männer am häufigsten durch eine Alkoholabhängigkeit an Lebensqualität verlieren (Wittchen et al., 2011). In der Literatur sind verschiedene Erklärungsansätze zu dem konsistenten Geschlechterunterschied zu finden (Siehe Kapitel 2.4.2). Andererseits wird kritisiert, dass sich die Forschung zu sehr auf geschlechterspezifische Unterschiede in der depressiven Symptomatik konzentriert und eine gemeinsame Wahrnehmung auslösender Faktoren bzw. Stressoren vernachlässigen würde (Elliott, 2013). Dabei ist die unterschiedliche Stresswahrnehmung ein viel diskutiertes Thema und auch hinsichtlich einer geschlechtsspezifischen HHNA Funktion existieren kontroverse Befunde (siehe Kapitel 2.5).

Fazit:

Dass Frauen ungefähr doppelt so häufig von einer MDD betroffen sind wie Männer ist ein konsistenter Befund in der internationalen Forschung der vergangenen Jahrzehnte und gilt bis heute. Der Diskurs über die vielfältigen Gründe für den konsistenten Geschlechterunterschied hält bis heute an. Allerdings existieren kaum epidemiologische Daten zu der Verteilung von leicht- oder mittelgradiger Depression bei Frauen und Männern.

2.4.2 Depressive Männer und Frauen können sich klinisch unterschiedlich präsentieren

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob sich eine Depression geschlechterspezifisch unterschiedlich darstellen kann. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass Frau-

en stärker von atypischen Symptomen¹⁴ betroffen sein könnten (Rodgers et al., 2014, Schuch et al., 2014, Marcus et al., 2005). Außerdem erkrankten sie häufiger zusätzlich an Angst- und somatoformen Störungen (Kroenke und Spitzer, 1998, Shidhaye et al., 2013, Haug, Mykletun und Dahl, 2004, Marcus et al., 2005). Männer hingegen sind eher psychomotorisch unruhig, aggressiv, betreiben Suchtmittelabusus und begehen häufiger Suizid (Marcus et al., 2005; Schuch et al., 2014).

In Bezug auf den Umgang mit Stress sind Frauen häufiger chronisch angespannt (Bangasser und Valentino, 2014) und haben das Gefühl von geringer Selbstbestimmung (Piccinelli und Wilkinson, 2000). Sie nutzen eher emotionszentrierte Copingstrategien¹⁵, indem sie durch Vermeidung und Spannungsreduktion ihre Gefühle hinsichtlich des Stressors verändern (Folkman und Lazarus, 1980, Smith, Mouzon und Elliott, 2018). Im Zuge dessen neigen Frauen zum Grübeln und „sich sorgen machen“, was zur Selbstentwertung führen kann (Nolen-Hoeksema, Larson und Grayson, 1999). Wohingegen Männer eher problemfokussierte Copingstrategien anwenden, indem sie versuchen den Stressor zu verändern bzw. die Konfrontation suchen (Folkman und Lazarus, 1980). Auf der Basis dieser Beobachtungen wurde die streitbare Hypothese aufgestellt, dass Männer häufiger problemfokussierte Strategien einsetzen, weil sie über ein größeres Selbstbewusstsein und stärkeres Gefühl der Selbstbestimmung verfügen und so Stressoren häufiger als beherrschbar einschätzen (Smith, Mouzon und Elliott, 2018). Dies könnte dazu beitragen, dass Männer als resilienter gegenüber Stress gelten und in Folge dessen weniger anfällig für die Entwicklung einer Depression wären. Allerdings könnten Aggressivität und Suchtmittelabusus ein „männlicher“ Ausdruck von Depressivität und Angst sein (Addis, 2008, Rosenfield S., Phillips J. und White H., 2006) und als funktionelle Symptome der Stressbewältigung gewertet werden (Hill und Needham, 2013). Ein Selbsterhebungsfragebogen für „typisch männliche“ depressive Symptome, der „Gotland male depression scale“, erwies sich jedoch als unspezifisch (Rutz et al.,

¹⁴ Definiert nach DSM-IV Kriterien: Stimmungsreagibilität und mindestens zwei der folgenden Symptome: Hyperphagie, Hypersomnie, Schweregefühl der Extremitäten, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Kritik

¹⁵ Kognitive Strategie oder Verhalten, um mit einem Stressor zurecht zu kommen (LAZARUS und ALFERT (1964); Smith, Mouzon und Elliott (2018).

1997). Das Auftreten bestimmter Symptome war eher abhängig von dem Schweregrad der Depression als von dem Geschlecht (Innamorati et al., 2011).

Des Weiteren könnte eine geschlechterstereotypische Wahrnehmung des medizinischen oder therapeutischen Personals zu der schiefen Verteilung diagnostizierter Depression beitragen. Eine Studie zeigte, dass Patienten, die sich selbst als depressiver einschätzen¹⁶ bzw. ihre geistige und körperliche Gesundheit¹⁷ als schlechter bewerten, mit größerer Wahrscheinlichkeit von ihrem Hausarzt als depressiv eingestuft werden (Callahan et al. 1997). Da Frauen häufiger über Probleme sprechen und öfter professionelle Hilfe aufsuchen, werden sie von Ärzten wohlmöglich eher als psychisch labil eingeschätzt (Phillips und Segal, 1969, Bertakis et al., 2001, Galdas, Cheater und Marshall, 2005). Während bei Frauen häufig psychovegetative Störungen als Ursachen für ihre Beschwerden gelten, werden bei Männern häufiger somatische Erkrankungen diagnostiziert (Schneider, 2017). Somit könnten die seltenere Inanspruchnahme professioneller Hilfe (O'Brien, Hunt und Hart, 2005) sowie Vorurteile von Seiten des ärztlichen Personals zu einer Unterrepräsentation der Männer in Depressionserhebungen beitragen (Smith, Mouzon und Elliott, 2018).

Fazit:

Frauen gelten als vulnerabler gegenüber Stress. Hier könnte historisch und diagnostisch ein Bias vorliegen. So könnte es sein, dass Männer häufiger an Symptomen leiden, die nicht als Depressivität erfasst werden, wie Aggressivität oder Suchtmittelabusus. Obwohl es einige Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich depressiver Symptome gibt, kann nicht von einem frauen- bzw. männertypischen Symptomkomplex ausgegangen werden. Allerdings kann ein stärkeres Bewusstsein der Symptomvariabilität, ins besondere für das diagnostische Screening bei Männern, hilfreich sein, um der Tendenz einer Unterdiagnostizierung entgegenzuwirken.

¹⁶ Gemessen an Hand des Beck-Depressions-Inventar (BDI)

¹⁷ Gemessen an Hand des Short Form-e36 Gesundheitsfragebogens (SF-36), dessen verkürzte Form (SF-12) auch in der vorliegenden Studie angewendet wird

2.4.3 Biologische und psychosoziale Erklärungsansätze für die höhere Prävalenz von Depression bei Frauen

2.4.3.1 Genetische Prädisposition reicht zur Erklärung des Depressions-Prävalenzunterschieds nicht aus

Eine genetische Prädisposition erhöht das Risiko an einer Depression zu erkranken (Sullivan, Neale und Kendler, 2000). Die Vererbbarkeit beträgt über 40%, wobei die Wahrscheinlichkeit eine depressive Episode zu erleben für Verwandte ersten Grades zweifach erhöht ist (Lohoff, 2010). Als gesichert gilt, dass schwere depressive Episoden, insbesondere rezidivierende, in einem hohen Maße erblich bedingt sind, wohingegen eine leicht- oder mittelgradige Depression weniger genetisch prädisponiert ist (McGuffin et al., 1996, Sullivan, Neale und Kendler, 2000).

Obwohl es einige tierexperimentelle und klinische Studien gibt, die Hinweise auf den Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen und der Depressionsentstehung geben, bestehen keine zuverlässigen genetischen Marker. Es wird davon ausgegangen, dass bestimmte Risikogene komplex und interindividuell unterschiedlich wirken (Lieb und Frauenknecht, 2019). Außerdem spielen epigenetische Veränderungen eine wichtige Rolle, da sie die Aktivität der Gene regulieren. Bereits pränatal und in der frühen Kindheit bestimmen epigenetische Mechanismen die Expression bestimmter Genabschnitte im Erwachsenenalter, welche für die HHNA Aktivität, das autonome Nervensystem und die Neuroplastizität codieren (Talarowska, 2020, Kader, Ghai und Maharaj, 2018). Konsistente Befunde bestehen bisher vor Allem für tierexperimentelle Studien (Szyf, 2019, Tsankova et al., 2006, Franklin et al., 2010), wobei auch humane Post-mortem-Untersuchungen entsprechende epigenetische Auffälligkeiten bei schwer depressiven Patienten nachweisen konnten (Poulter et al., 2008).

Geschlechtsspezifische Genanalysen geben Hinweise darauf, dass bestimmte Genabschnitte von unterschiedlicher Bedeutung für Männer bzw. für Frauen sein könnten (Holmans et al., 2007). Außerdem zeigten Zwillingsstudien unterschiedliche Ergebnisse für die geschlechterspezifische Vererbbarkeit. Kendler et al. (2001) stellten eine größere Bedeutung der genetischen Prädisposition für Frauen im Vergleich zu Männern fest, wobei dies nur bei weiter gefassten Depressionskriterien signifikant war. Die Autoren leiteten daraus ab, dass die Krankheitsentstehung bei Männern stärker von Umweltfak-

toren abhängt (Kendler et al., 2001). Andere Studien stellten hingegen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern fest (McGuffin et al., 1996, Kendler et al., 1993b, Sullivan, Neale und Kendler, 2000).

Fazit:

Genetische Prädisposition und epigenetische Mechanismen tragen zur Vulnerabilität einer Depressionsentstehung bei, allerdings erklären sie weder die Krankheitsmanifestation noch die Prävalenzunterschiede zwischen den Geschlechtern hinreichend, sodass Umweltfaktoren eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Eine genetische Prädisposition scheint vorrangig für schwergradige depressive Störungen bedeutsam zu sein.

2.4.3.2 Das Erkrankungsalter spielt sowohl auf biologischer als auch auf sozialer Ebene eine entscheidende Rolle

Das Erkrankungsalter scheint ein bedeutendes Unterscheidungsmerkmal zwischen den Geschlechtern darzustellen, was auf hormonelle, physische und psychosoziale Veränderungen zurückgeführt wird (Kuehner, 2010, Wang et al., 2016). Erst ab der Adoleszenz stellt sich die höhere Prävalenz der Mädchen im Vergleich zu den Jungen ein (Angold, Costello und Worthman, 1998, Steinhausen und Winkler Metzke, 2003). Eine Übersichtsarbeit ermittelte an Hand von Daten aus 90 verschiedenen Ländern den Beginn des Prävalenzunterschieds bei 12 Jahren, wobei der Unterschied in der Adoleszenz am größten war und danach auf ein gleichbleibendes Niveau sank (Salk, Hyde und Abramson, 2017). Interessanterweise bestanden größere Prävalenzunterschiede in Ländern mit stärkerer Gleichstellung der Geschlechter (Salk, Hyde und Abramson, 2017).

Als Ursache für die altersbezogene Prävalenzveränderung wird unter anderem die Veränderung der Geschlechtshormone diskutiert (Wang et al., 2016, Angold, Costello und Worthman, 1998). Östrogen beeinflusst die Stimmung, indem es die Verfügbarkeit des Serotonins erhöht und dem Absinken des Serotoninspiegels entgegenwirkt (Lokuge et al., 2011). Außerdem verbessert ein erhöhter Östrogenspiegel die kortikale Amygdalaregulation, wodurch eine überschießende Stressreaktion abgeschwächt wird (Goldstein et al., 2005).

Allerdings scheint die Veränderung des Östrogenspiegels für das Depressionsrisiko von größerer Bedeutung zu sein als die Spiegelhöhe selbst, was sich vor allem an Hand der

Prävalenzanstiege in der Pubertät, Schwangerschaft und Menopause zeigt (Kim, 2018). Im Erwachsenenalter leiden einige Frauen unter zyklusassoziierten Störungen, wie dem prämenstruellen Syndrom (PMS)¹⁸ sowie der Schwangerschafts- oder der Wochenbettdepression (MacKenzie und Maguire, 2014). Allerdings scheinen hormonelle Schwankungen alleine nicht auszureichen, um die genannten Erkrankungen auszulösen. In Studien konnte ermittelt werden, dass betroffene Frauen zuvor schon einmal depressive Episoden erlebt hatten bzw. ungünstigen sozialen Bedingungen ausgesetzt waren (Bloch et al., 2000, Miller, 2002).

In der Menopause steigt die Inzidenz für eine MDD noch einmal an, was ebenfalls nicht allein durch die hormonelle Veränderung zu erklären ist (Sassarini, 2016). Gemäß einer Studie war das perimenopausale Depressionsrisiko lediglich bei Frauen mit Adipositas, prämenstruellem Syndrom (PMS) in der Vorgeschichte bzw. Nikotinabusus erhöht (Freeman et al., 2006). Postmenopausal liegen kontroverse Daten zur Prävalenz vor. Es gibt Studien, die von einer unverändert hohen Erkrankungsrate der Frauen (Cairney und Wade, 2002), von einer Umkehr mit höherer Prävalenz der Männer (Bebbington et al., 1998) und fehlenden Unterschieden (Forlani et al., 2014) berichten.

Fazit:

Ab der Adoleszenz beginnt die Prävalenz der Frauen zu steigen. Vor allem hormonelle Veränderungen in der Pubertät, Schwangerschaft und Menopause werden mit einem erhöhten Depressionsrisiko in Verbindung gebracht, wobei Hormonschwankungen alleine die unterschiedliche Prävalenz nicht hinreichend erklären können. Vielmehr manifestieren sich depressive Episoden in diesen vulnerablen Zeitfenstern im Kontext psychosozialer Faktoren.

¹⁸ wiederkehrende Symptome zu fast jedem Menstruationszyklus, die ca. eine Woche vor der Menstruationsblutung bis wenige Tage danach anhalten. Mindestens eines der folgenden Symptome müssen dabei erfüllt sein: Affektlabilität, depressive Stimmung, Reizbarkeit, Angst bzw. Nervosität. Zusätzlich können Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen und körperliche Beschwerden auftreten, in ihrer Funktionsfähigkeit sind die Frauen eher nicht eingeschränkt (DSM V, (2013).

2.4.3.3 Geschlechtsspezifische Rollen interagieren mit psychosozialen Bedingungen

Männer und Frauen werden mit unterschiedlichen charakteristischen Rollenbildern identifiziert, die eine bestimmte Lebensführung bedingen und damit die seelische Gesundheit beeinflussen können (Kim, 2018). Dabei wird kulturgesellschaftlich bestimmt welche Merkmale als männlich und welche als weiblich gelten. Männlichkeit wird in einer patriarchalen Gesellschaft idealisiert und mit Stärke, Unabhängigkeit, finanziellem Erfolg, Selbstbewusstsein und heterosexueller Überlegenheit assoziiert (Connell und Messerschmidt, 2005). Wohingegen von Frauen Bescheidenheit, Empathie, Versorgung, und sexuelle Passivität erwartet wird (Hofstede, 2001, Alters und Schiff, 2009).

Da die weibliche Rolle traditionell mit der Pflege des Haushalts und der Kinderversorgung identifiziert wird, ist es für Frauen schwerer einer bezahlten Beschäftigung nachzugehen (Kim, 2018). In einer modernen Gesellschaft wird hingegen häufig erwartet, dass Frauen gleichzeitig die Hausfrauen- und Mutterrolle sowie die Rolle der Arbeitnehmerin erfüllen. Zwar wirkt ein Beschäftigungsverhältnis auf Grund von finanzieller Sicherheit sowie verbesserter sozialer Integration protektiv gegenüber psychischen Erkrankungen (Baskan et al., 2016, Bijl, Ravelli und van Zessen, 1998), dieser positive Effekt wird jedoch durch eine multiple Rollenbelastung abgeschwächt (Kuehner, 2010). Darüber hinaus sind Frauen auf dem Arbeitsmarkt immer noch finanziell schlechter gestellt (Wright und Ermisch, 1991, Europäische Kommission, 2020) und wenn die häuslichen Anforderungen wachsen, geben Frauen häufiger ihre Arbeit auf (Yee und Schulz, 2000). Laut einer multizentrischen Studie der WHO sank die Prävalenzdominanz der Frauen für depressive Symptome weltweit um 50%, wenn Männer und Frauen nach rollenspezifischen Faktoren, wie Familienstand, Kindern und Beschäftigungsstatus gematcht wurden (Maier et al., 1999). In einer britischen Studie hingegen konnte die Geschlechterdifferenz bezüglich depressiver Symptome nicht durch die Anzahl oder Art der verschiedenen Rollen erklärt werden (Weich, Sloggett und Lewis, 2001). Daher ist die persönliche Haltung sowie Gewichtung wohlmöglich entscheidend dafür, ob eine multiple Rollenbelastung das Risiko für depressive Symptome erhöht (Martire, Stephens und Townsend, 2000). Allerdings scheint der sozioökonomische Status für das Erkrankungsrisiko bei Frauen größere Bedeutung zu haben als bei Männern. Eine deutschlandweite Studie ermittelte, dass Frauen mit niedrigem sozioökonomischen Status in allen Altersgruppen eine mehr als doppelt so hohe 12-Monats-Prävalenz für eine

MDD aufwiesen als Frauen mit hohem sozioökonomischem Status, wohingegen dieser Zusammenhang nur für Männer zwischen 40 und 59 Jahren galt (Busch et al., 2013).

Des Weiteren hat die Ehe einen protektiven Effekt für Männer, bei Frauen ist der Effekt hingegen weniger stark ausgeprägt (Rendall et al., 2011) bzw. existieren auch Daten, die einen höheren Anteil affektiver Erkrankungen bei verheirateten Frauen im Vergleich zu alleinstehenden Frauen zeigen (Bebbington und Tansella, 1989). Männer verfügen insgesamt über weniger soziale Kontakte, um sich emotional austauschen zu können und geben häufiger ihren Partner als wichtigste Bezugsperson an (Fuhrer und Stansfeld, 2002).

Zuletzt spielen auch Traumata bei der Depressionsgenese eine entscheidende Rolle, indem sie durch Veränderung der Genexpression (Post, 1992) sowie durch eine Störung der HHNA zu einer veränderten Stressantwort führen können (Juruena, 2014). Dabei gelten Traumata vor allem bei einer erstmaligen depressiven Episode als auslösende Faktoren (Kuehner, 2010, Juruena, 2014). Als traumatisches Erlebnis ist ins Besondere der sexuelle Missbrauch von zentraler Bedeutung, wovon Mädchen häufiger betroffen sind (Weiss, Longhurst und Mazure, 1999). Daher wird angenommen, dass 35% des ungleichen Geschlechterverhältnisses der Depressionsprävalenz durch den häufigeren sexuellen Missbrauch von Mädchen erklärt werden kann (Nolen-Hoeksema, 2001). Außerdem erleben Frauen häufiger reproduktionsassoziierte Traumata, wie Infertilität, Aborte oder Schwangerschaftsabbrüche (Bhat und Byatt, 2016).

Fazit:

Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der gesellschaftlichen Rolle, der Beschäftigungsverhältnisse, des Bildungsniveaus, sozialer Kontakte und Traumata tragen zur Erklärung des Depressionsprävalenzunterschieds bei.

2.4.3.4 Therapiemotivation als Voraussetzung für eine erfolgreiche Psychotherapie

Eine motivierte Grundhaltung zu Beginn einer Psychotherapie ist für deren Erfolg entscheidend (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020, Nickel et al., 2006, Herrmann und Huber, 2013). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein psychosomatisches Krankheitsverständnis sowie Offenheit gegenüber Psychotherapie mit einem größeren

Erfolg einer stationären psychosomatischen Therapie assoziiert sind (Schneider et al., 1999).

Allerdings werden immer wieder Unterschiede hinsichtlich der Therapiemotivation zwischen Frauen und Männern beschrieben. Laut einer großangelegten Studie zur Psychotherapiezufriedenheit beginnen Frauen häufiger aus eigenem Antrieb eine Psychotherapie, während Männer eher durch ihr Umfeld motiviert werden (Leitner, 2014). Dabei könnten unter anderem unterschiedliche Erwartungshaltungen von Bedeutung sein. Es wird angenommen, dass Frauen beziehungsorientierter sind und sich eine emotionale Verbundenheit mit dem Therapeuten wünschen, wohingegen Männer den psychotherapeutischen Prozess eher als Lösungsfindung verstehen und neutrale Unterstützung erwarten (Grande, Wilke und Nübling, 1992).

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass immer mehr Männer aus eigenem Antrieb eine Psychotherapie aufsuchen und sich der Unterschied zwischen den Geschlechtern verringert¹⁹ (Walendzik A., 2010). Eine Studie zur Therapiemotivation von Patienten in stationärer psychodynamisch orientierter Kurzzeittherapie mit mehrheitlich mittelgradiger Depression ergab, dass eine größere Therapiemotivation, höhere Bildung und subjektiv erlebte Empathie des Therapeuten bei Aufnahme mit einer stärkeren Depressionsreduktion assoziiert waren, wohingegen Geschlecht und Alter keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hatten (Vitinius et al., 2018).

Fazit:

Therapiemotivation ist eine Voraussetzung für das Gelingen einer therapeutischen Intervention. Während einige Studien von einer höheren Motivation der Frauen ausgehen, können andere keinen Geschlechterunterschied feststellen.

2.4.4 Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs zwischen depressiven Frauen und Männern

Ungefähr die Hälfte der Patienten erleben nur einmal in ihrem Leben eine depressive Episode, Rezidive führen jedoch zu einer langfristigen Einschränkung der Lebensquali-

¹⁹ bezieht sich auf die ambulante Psychotherapie

tät (Monroe und Harkness, 2012) und werden häufiger von Frauen erlebt (Oquendo et al., 2013). Gründe dafür könnten sein, dass Frauen häufiger von Missbrauch in der Kindheit (Suija et al., 2011, Bockting et al., 2006), Komorbiditäten (Hart, Craighead und Craighead, 2001, Wilhelm et al., 1999) und Suizidversuchen (Wilhelm et al., 1999) betroffen sind. Allerdings wirkt sich eine rezidivierende MDD laut einer Übersichtsarbeit weder negativ auf den Erfolg einer medikamentösen Therapie noch einer Psychotherapie²⁰ aus (Van, Schoevers und Dekker, 2008).

Obwohl etliche Studien zur Effektivität medikamentöser Therapie und Psychotherapie in den vergangenen Jahrzehnten durchgeführt wurden, kann gemäß einer Metaanalyse keine Aussage darüber getroffen werden, welche Therapieform für welchen Patienten am geeignetsten ist (Cuijpers, Stringaris und Wolpert, 2020). Die Autoren führen dies zum einen auf das heterogene Erscheinungsbild der Depression zurück. Zum anderen hätten die meisten Studien keine ausreichende statistischer Power²¹, um eine Aussage darüber treffen zu können für wen eine Therapie effektiv ist (Cuijpers, Stringaris und Wolpert, 2020).

Des Weiteren liegen widersprüchliche Daten dazu vor, ob Männer und Frauen unterschiedlich gut auf bestimmte Antidepressiva ansprechen. Zum einen gibt es Studien, die darauf hindeuten, dass Männer und Frauen gleichermaßen von trizyklischen Antidepressiva sowie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) profitieren (Quitkin et al., 2002, Van, Schoevers und Dekker, 2008). Andere berichten über eine bessere Wirksamkeit von SSRIs und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRIs) bei Frauen (Khan et al., 2005, Van, Schoevers und Dekker, 2008). Außerdem scheint mit zunehmendem Alter die Wirksamkeit der Antidepressiva abzunehmen bzw. die Wirkung später einzutreten (Herrera-Pérez, Martínez-Mota und Fernández-Guasti, 2010).

Ob Frauen und Männer in gleichem Maße von einer Psychotherapie profitieren bzw. welche Psychotherapieform für welches Geschlecht am effektivsten ist, wird kontrovers

²⁰ Schließt kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle und psychodynamische Psychotherapie ein

²¹ Unzureichende Stichprobengröße für das Studiendesign

diskutiert. Ältere Arbeiten gingen davon aus, dass Frauen auf Grund ihrer ausgeprägteren sozialen Orientierung stärker von einer Psychotherapie profitieren als Männer (Kirshner, 1978, Mendelsohn und Rankin, 1969), was auch durch eine neuere Studie bestätigt wurde (Pieh et al., 2012). Des Weiteren berichtete eine Studie zur stationären psychodynamisch orientierten Therapie, dass Ängstlichkeit und Depressivität zwar gleichermaßen abnahmen, die Effektstärke bei Frauen jedoch auf Grund stärkerer Belastung zu Beginn größer war (Schneider und Heuft, 2018). Allerdings deuten Studien zu Verhaltenstherapien sowie psychodynamisch orientierten Therapieverfahren zunehmend darauf hin, dass die Geschlechtszugehörigkeit keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hat (Ogrodniczuk und Staats, 2002, Zlotnick et al., 1996, Schigl, 2018, Franz et al., 2000, Franz et al., 2000).

Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Therapeutengeschlecht und dem Behandlungserfolg sind die Befunde ebenfalls kontrovers. Studien zur Depressionsreduktion durch eine psychodynamisch orientierte Therapie zeigten ein besseres Outcome, wenn die Patienten von Therapeutinnen behandelt worden waren (Jones und Zoppel, 1982, Jones, Krupnick und Kerig, 1987). Andere Studien zu psychodynamischen und verhaltenstherapeutischen Therapieformen fanden keinen Unterschied zwischen gleich- oder gemischtgeschlechtlichen Konstellationen (Zlotnick et al., 1996, Zlotnick, Elkin und Shea, 1998, Ogrodniczuk und Staats, 2002).

Unterschiedliche Therapiekonzepte könnten besonders geeignet für Frauen bzw. Männer sein. Eine Studie zu zwei verschiedenen Formen psychodynamisch orientierter Kurzzeittherapie ermittelte, dass Männer eher von einer deutenden Therapieform mit Konzentration auf die Bearbeitung ihrer Gefühle profitierten, wohingegen Frauen die Therapie erfolgreicher durch eine unterstützende Herangehensweise, mit Fokus auf die Bearbeitung äußerer Probleme, beendeten (Ogrodniczuk et al., 2001).

Fazit:

Welche der medikamentösen und psychotherapeutischen Behandlungsformen am wirksamsten für Frauen bzw. Männer ist, bleibt unklar. Einige Studien deuten darauf hin, dass Frauen stärker von einer Psychotherapie profitieren, während andere Arbeiten keinen Geschlechterunterschied bezüglich des Therapieerfolgs finden. Bestimmte Bedin-

gungen, wie thematische Fokussierung und Geschlechterverhältnis in der Therapeuten-Patienten-Konstellation könnten für eine erfolgreiche Therapie von Bedeutung sein.

2.5 Das Geschlecht als Einflussfaktor auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse

2.5.1 physiologischer Einfluss des Geschlechts auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Sowohl tierexperimentelle als auch klinische Studien geben zahlreiche Hinweise darauf, dass sich die HHNA Aktivität zwischen den Geschlechtern unterscheidet, wobei kontroverse Befunde vorliegen. Durch die Veränderung von Sexualhormonen und psychosozialen Einflüssen stellt das Alter dabei einen entscheidenden Faktor dar.

Vor der Pubertät und währenddessen unterscheiden sich Jungen und Mädchen hinsichtlich des basalen Cortisolspiegels nicht, was den Ergebnissen tierexperimenteller Studien entspricht (Romeo, 2010, Kudielka et al., 2004, Bouma et al., 2009). Studien mit jungen Erwachsenen wiesen etwas niedrigere bzw. vergleichbare Basalcortisolspiegel bei Frauen gegenüber Männern nach (van Cauter, Leproult und Kupfer, 1996, Seeman et al., 2001, Uhart et al., 2006). Unterschiede können zum Teil auf hormonelle Einflüsse zurückgeführt werden. Sexualhormone können an Androgen- bzw. Östrogenrezeptoren des Hippocampus und des Hypothalamus binden und dadurch Einfluss auf die HHNA Aktivität nehmen (Handa et al., 1994, Handa und Weiser, 2014). Dabei wirkt Testosteron eher hemmend auf die HHNA Aktivität (Viau, 2002, Rubinow et al., 2005, Stephens et al., 2016), während Östrogen die HHNA Aktivität eher stimuliert, allerdings wird die Wirkung der Sexualhormone kontrovers diskutiert (Oyola und Handa, 2017, Heck und Handa, 2019, Goel et al., 2014).

Des Weiteren gilt ein Anstieg des basalen Cortisolspiegels mit dem Alter als gut belegt, gleichzeitig flacht sich die Amplitude des akuten Cortisolanstiegs ab (Deuschle et al., 1997, van Cauter, Leproult und Kupfer, 1996, Larsson et al., 2009). Außerdem vermuten einige Autoren eine gestörte zirkadiane Rhythmik der HHNA im Alter auf Grund eines verkürzten abendlichen Absinkens des Cortisolspiegels und eines erhöhten nächtlichen Nadirs (Deuschle et al., 1997, van Cauter, Leproult und Kupfer, 1996). Dabei weisen postmenopausale Frauen einen stärkeren altersassoziierten Anstieg des Basal-

cortisols mit höheren morgendlichen Spitzen auf als Männer (van Cauter, Leproult und Kupfer, 1996), was auch im Tiermodell gezeigt werden konnte (Bowman et al., 2006).

Fazit:

Während sich die HHNA Aktivität zwischen den Geschlechtern präpubertär nicht unterscheidet, sind die Befunde für junge Erwachsene widersprüchlich. Der physiologische altersassoziierte Anstieg des Basalcortisolspiegels scheint bei Frauen stärker ausgeprägt zu sein als bei Männern.

2.5.2 Einfluss des Geschlechts auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Depression

Bereits pränatal sind Unterschiede hinsichtlich der Wirkung maternalen Cortisols auf die Hirnreifung männlicher bzw. weiblicher Feten dokumentiert. Hohe Cortisolspiegel führen häufiger zum Abort männlicher Feten bzw. entwickeln sich später eher Autismus-Spektrum-Störungen, eine Schizophrenie oder ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (Sandman, Glynn und Davis, 2013, Kim, Bale und Epperson, 2015, Bale und Epperson, 2015). In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob die höhere Resistenz weiblicher Feten gegenüber maternalem Cortisol im späteren Leben eine größere Vulnerabilität gegenüber Stress zur Folge hat (Sandman, Glynn und Davis, 2013). Während sich depressive Jungen und Mädchen weder hinsichtlich des Basalcortisols noch der akuten Cortisolreaktion unterscheiden (Booij et al., 2013, Dahl et al., 1989), stellt sich die Studienlage bei Erwachsenen kontrovers dar. Tendenziell weisen depressive Frauen steilere Cortisolanstiege im Rahmen von Stimulationstests als depressive Männer auf (Bangasser und Valentino, 2014, Chopra et al., 2009). Eine Metaanalyse zeigte hingegen, dass der Cortisolanstieg bei schwer depressiven Frauen flacher verlief als bei gesunden Frauen, während depressive Männer einen steileren Anstieg als Gesunde aufwiesen (Zorn et al., 2017). Eine weitere Metaanalyse fand weder für das Basalcortisol noch für die akute Cortisolreaktion Unterschiede zwischen depressiven Frauen und Männern (Stetler und Miller, 2011).

Der physiologische Anstieg des Basalcortisols im Alter scheint auch in Bezug auf eine Depression von Bedeutung zu sein. Jain et al. (2019) stellten fest, dass ein niedriger Cortisolspiegel bei Älteren mit einer höheren MDD-Rate und schlechteren Therapieer-

gebnissen assoziiert war, wohingegen ein niedriges Cortisol bei Jüngeren protektiv zu wirken scheint bzw. mit einem besseren Therapieoutcome assoziiert war (Jain et al., 2019). In einer weiteren Studie war die Normalisierung des Plasmacortisolspiegels nach einem psychosozialen Stresstest bei MDD-Patienten gegenüber Gesunden deutlich verzögert, wobei dieser Effekt bei älteren und schwer depressiven Patienten am stärksten ausgeprägt war (Burke et al., 2005).

Fazit:

Während zwischen depressiven Mädchen und Jungen kein Unterschied bezüglich des Cortisolspiegels besteht, stellt sich die Studienlage bei Erwachsenen kontrovers dar.

3 Fragestellung

Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist es zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Serumcortisol als Indikator einer HHNA Dysfunktion und dem Therapieerfolg einer stationären multimodalen psychosomatischen Therapie mit psychodynamischer Orientierung bei depressiven Patienten festgestellt werden kann. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob es geschlechtsspezifische Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg gibt und ob sich der Verlauf psychometrischer Angaben sowie des Serumcortisols zu den drei Messzeitpunkten zwischen depressiven Frauen und Männern unterscheidet. Daraus abgeleitet ergeben sich folgende Haupt- und Nebenfragen:

- 1.) Beeinflusst die Höhe des morgendlichen Serumcortisols zur Aufnahme das Erreichen der Remission im Zuge einer stationären multimodalen psychosomatischen Therapie mit psychodynamischer Orientierung?
 - a. Gibt es Unterschiede zwischen depressiven Frauen und Männer?
 - b. Gibt es Einflussfaktoren, die sich zwischen den Geschlechtern unterscheiden?
- 2.) Profitieren depressive Patienten von der multimodalen psychosomatischen Therapie mit psychodynamischer Orientierung, gemessen an Hand der Veränderung psychometrischer Parameter von der Aufnahme zur Entlassung sowie zur Katanese?
 - a. Unterscheiden sich depressive Männer und Frauen hinsichtlich des Verlaufs psychometrischer Parameter, wie Depressivität, Angst, Therapiemotivation, gesundheitliche Einschätzung und Stress?
 - b. Unterscheidet sich der Depressivitätsverlauf von Frauen und Männern mit zusätzlicher Antidepressivatherapie von denjenigen ohne Antidepressivatherapie?
 - c. Unterscheidet sich der Depressivitätsverlauf von Frauen und Männern mit erstmaliger depressiver Episode von denjenigen mit rezidivierender Störung?
 - d. Unterscheidet sich die Depressivität der Geschlechter nach Altersgruppen zu den drei Messzeitpunkten?

- 3.) Verändert sich das Serumcortisol im zeitlichen Verlauf zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese?
 - a. Unterscheiden sich depressive Frauen Männer hinsichtlich des Serumcortisolverlaufs?
 - b. Unterscheidet sich der Serumcortisolverlauf von Frauen und Männern mit erstmaliger depressiver Episode von denjenigen mit rezidivierender Störung?
 - c. Unterscheiden sich die Serumcortisolkonzentrationen der Geschlechter nach Altersgruppen zu den drei Messzeitpunkten?
- 4.) Korrelieren die Differenzwerte des Serumcortisols, des subjektiven Stresses und der Depressivität von der Aufnahme zur Entlassung und von der Entlassung zur Katamnese miteinander?
 - a. Gibt es Unterschiede zwischen depressiven Frauen und Männern hinsichtlich der Differenzwertkorrelationen?
- 5.) Gibt es Unterschiede zwischen Frauen und Männern hinsichtlich klinischer und soziodemographischer Basisdaten zur Aufnahme?

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine empirische Arbeit mit Primär- sowie Sekundärdatenanalyse in Form einer Panelerhebung, wobei sie als Effectiveness-Studie Aussagen über den Erfolg einer stationären psychosomatischen Komplexbehandlung trifft. Sie ist als Teilaspekt einer naturalistischen klinisch-experimentellen Studie zur Untersuchung der psychischen Belastung, des Stresserlebens, der Stressverarbeitung und neuroimmunologischer Konsequenzen bei Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung mit psychodynamischer Orientierung am UKGM Gießen zu verstehen. Seit dem Jahre 2011 werden kontinuierlich personenbezogene und psychometrische Daten sowie Laborwerte der stationär aufgenommenen Patienten zu mindestens zwei Zeitpunkten erfasst und im Rahmen von Promotionsarbeiten mit spezifischen Fragestellungen statistisch aufbereitet. Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigte die vorliegende Untersuchung als Teil der oben genannten Studie.

4.2 Kollektiv

Patienten, welche zwischen November 2011 und Dezember 2018 stationär in die Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie in Gießen aufgenommen wurden, konnten schriftlich der Teilnahme an dem Forschungsprojekt zur Basisdatenanalyse zustimmen. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patientendaten wurden aus der Gesamtdatei der Basisdatenerhebung entsprechend der Fragestellung herausgefiltert. Tabelle 1 beinhaltet die Ein- und Ausschlusskriterien, während Abbildung 2 den Selektionsvorgang bis zu dem endgültigen Stichprobenumfang von $n = 157$ darstellt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Die Aufnahme war maximal 24h vor der ersten Blutentnahme erfolgt• Teilnahme an allen drei Terminen: Aufnahme (t0), Entlassung (t1), Kattamnese (t2)• Hauptdiagnose einer mittelschweren oder schweren unipolaren Depression, erstmalig (F32.1/.2) oder rezidivierend (F33.1/.2)• Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) waren vorhanden• Fragebögen (HADS/PSQ/SF12/Therapiemotivation) und Serumcortisolwerte zu allen drei Messzeitpunkten waren vollständig• Soziodemografische Daten, Medikamente, Suchtmittelgebrauch waren vollständig | <ul style="list-style-type: none">• Kontraindikationen für eine stationäre psychosomatische Behandlung: aktuelle Psychose, Substanzabhängigkeit, chronische Hirnschädigung, Demenz, Suizidalität, sowie schwere körperliche Erkrankungen mit eingeschränkter Mobilität• ambulante Therapie in der Tagesklinik oder in einer der Spezialambulanzen• Ablehnung der Teilnahme• Aufnahme und Blutentnahme lagen mehr als 24 h auseinander• jünger als 18 Jahre• mangelnde Sprachkenntnisse• erhebliches kognitives Defizit• andere Hauptdiagnose• substanzinduzierte oder primär organische Depression• Einnahme von Glucocorticoiden, Antihistaminika oder Antidiabetika• Anorexie, Bulimie, Fettstoffwechselstörung, Diabetes, virale/bakterielle Infektionen |

stanzabhängigkeit, chronische Hirnschädigung, Demenz, Suizidalität, sowie schwere körperliche Erkrankungen mit eingeschränkter Mobilität. Die Dauer der Behandlung beträgt vier bis zehn Wochen.

Das Therapiekonzept ist psychodynamisch orientiert, was eine psychoanalytische Grundannahme der Krankheitslehre und des Persönlichkeitsverständnisses mit weiteren therapeutischen Herangehensweisen verbindet, um dem individuellen Behandlungsbedarf evidenzbasiert gerecht zu werden.

Im Sinne eines multimodalen Konzepts werden tiefenpsychologisch orientierte Einzel- und Gruppensitzungen durch verhaltenstherapeutische sowie systematisch-familienbezogene Verfahren je nach Bedarf ergänzt. Die Gruppentherapien finden in unterschiedlicher Frequenz zwei- bis dreimal pro Woche, jeweils fünfzig Minuten lang, statt. Einzeltherapien dauern ca. 25 Minuten und werden mindestens zweimal pro Woche durchgeführt. Ergänzend werden Kreativ- (malen, Tonarbeit, etc.), Musik- sowie Bewegungstherapien (Yoga, Boxen etc.), Entspannungsverfahren (ins Besondere progressive Muskelentspannung und autogenes Training) und Psychoedukation (krankheitsbezogene Patientenschulung) angeboten. Außerdem wird eine umfassende Betreuung durch Pflegegespräche, regelmäßige ärztliche Visiten, medikamentöse Therapien oder Neueinstellungen, ärztliche Konsile anderer Fachbereiche und Sozialberatungen gewährleistet. Die Wochenenden werden als Belastungsproben im privaten Umfeld verbracht.

Die Patienten werden bei Aufnahme nach ihren Störungsbildern den Gruppen B, C oder D zugeordnet, wobei die verschiedenen Therapiemodule auf die krankheitsbezogenen Schwerpunkte abgestimmt sind. Patienten mit einer Depression als Hauptdiagnose werden entsprechend des zusätzlichen Behandlungsschwerpunkts einer der drei Gruppen zugeordnet. Im Folgenden werden die Gruppenprofile genauer beschrieben:

Gruppe B:

In Gruppe B befinden sich Patienten mit affektiven Störungen und F4 – Diagnosen nach ICD 10, darunter werden Zwangs- und Angststörungen, Anpassungsstörungen, somatoforme und dissoziative Störungen gefasst. Des Weiteren werden posttraumatische Belastungsstörungen, Essstörungen (Anorexia nervosa, Bulimie, Binge Eating Störung),

nichtorganische Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, sowie Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen behandelt.

Gruppe C:

Gruppe C ist die „Kriseninterventionsgruppe“ für Patienten in akuten Lebenskrisen oder mit Anpassungs- bzw. posttraumatischer Belastungsstörung, sowie Depression oder Angststörungen. Die Aufnahme erfolgt zeitnah und die Behandlung konzentriert sich in Absprache mit dem Patienten auf das belastende Ereignis. Der Therapeut schlägt aktiv Lösungsansätze vor und versucht die Betroffenen durch Ressourcenaktivierung und Bewältigungsstrategien möglichst rasch zu stabilisieren. Der stationäre Aufenthalt ist im Sinne einer akuten Intervention auf 4 Wochen begrenzt. Falls latente Suizidabsicht besteht, werden mit dem Personal Verträge zur Distanzierung von Suizidhandlungen geschlossen.

Gruppe D:

In Gruppe D werden Patienten mit einer psychosomatischen Schmerzsymptomatik aufgenommen, dazu zählen Krankheitsbilder wie die somatoforme Schmerzstörung, Depression mit somatischer Komponente und die Fibromyalgie. Für eine möglichst effektive Beschwerdelinderung wird die Schmerzambulanz in Zusammenarbeit mit der anästhesiologischen Abteilung in das Therapiekonzept einbezogen. Daneben werden weitere somatoforme Störungen sowie organische Erkrankungen, welche eine psychische Belastung bedingen, wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankung, behandelt.

4.4 Studienverlauf

Die Blutentnahme sowie die Bearbeitung der Fragebogensets zur Erfassung aktueller Symptome erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik zur Aufnahme (t0), Entlassung (t1), sowie Katamnese (t2) jeweils zwischen acht und neun Uhr morgens. Die Aufnahme durfte nicht länger als 24 h vor der Blutentnahme stattgefunden haben. Die Patienten erschienen nüchtern und sollten zuvor nicht geraucht, Sport getrieben oder Kaffee getrunken haben. Die Patienten willigten schriftlich in die Erfassung und Nutzung ihrer persönlichen und psychometrischen Daten sowie Laborparameter ein. Des Weiteren wurde eine Datenschutzerklärung unterzeichnet.

Die Patienten befanden sich je nach Bedarf zwischen vier und zehn Wochen in stationärer Behandlung. In der Regel wurden eine Woche vor Entlassung die zweite Blutentnahme sowie das erneute Bearbeiten der Fragebögen durchgeführt. Der Termin für ein therapeutisches Nachgespräch schloss sich sechs bis zehn Wochen nach der Entlassung an und wurde mit der dritten Blutentnahme sowie der Fragebogenerfassung verknüpft. Um Stressreaktionen und damit ein falsch hohes Serumcortisol zu vermeiden, wurde das Setting zu den Messzeitpunkten nicht verändert, jedes Mal erfolgte die Blutentnahme in demselben Raum durch denselben wissenschaftlichen Mitarbeiter und auch der Raum zur Bearbeitung der Fragebögen blieb der gleiche. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter werteten die Daten nach der Erhebung aus, sodass vor der Entlassung sowie Katamnese die Labor- und Fragebogenergebnisse des vorherigen Termins nicht bekannt waren. Patientendaten, welche während des stationären Aufenthalts erfasst worden waren, wie z.B. BMI, Diagnosen und Medikation, wurden dem klinikinternen Informationssystem SAP IS-H (KAOS bzw. Meona) entnommen.

4.5 Zielparameter und Einflussgrößen

Als Zielparameter dienen die Depressionsskala des Fragebogens „Hospitality Anxiety and Depression Scale-Depression Subscale“ (HADS-D) und das morgendliche Serumcortisol.

In der vorliegenden Arbeit wird entsprechend des Fragebogenmanuals ein HADS-D Wert von ≥ 8 als Grenzwert für eine klinisch relevante Depression festgelegt, der Therapieerfolg zur Entlassung und damit eine vollständige Remission sind demnach bei einem HADS-D < 8 definiert (Skalenwerte von 0 bis 21 möglich) (Snaith et al., 1995). Laut der aktuellen S3-Leitlinie entspricht eine Unterschreitung des Cut-off-Werts einer Symptomreduktion von 100% mit Wiederherstellung des vorherigen Funktionsniveaus (S3-Leitlinie, 2015). Das Serumcortisol dient als Parameter der basalen HHNA Aktivität im Sinne der endokrinen Stressachse. Der Referenzbereich des analysierenden Labors liegt zwischen 5.00 und 20.00 $\mu\text{g/dl}$.

Als mögliche Einflussgrößen wurden biologische Faktoren, wie das Alter und der BMI (kg/m^2), sowie soziodemografische Daten, Medikamenteneinnahmen, Komorbiditäten und der Suchtmittelgebrauch erfasst. Fragebögen zum subjektiven Stress („Perceived Stress Questionnaire“, PSQ, Skala von 0 bis 100), zur Therapiemotivation (Skala von 0

bis 40)²², zur psychischen und physischen Gesundheit („Short Form-12 health survey“, SF 12, Skala von 0 bis 100) sowie die Angstskala des HADS (HADS-A, Skala von 0 bis 21) wurden ebenfalls als Einflussgrößen erfasst. Da ein Hauptaspekt der Arbeit die Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen den Geschlechtern sein sollte, wurden alle erhobenen Daten zusätzlich für Männer bzw. Frauen getrennt analysiert.

4.6 Datenerhebung und Messmethoden

4.6.1 Fragebögen

4.6.1.1 Hospitality Anxiety and Depression Scale (HADS)

Der „Hospitality Anxiety and Depression Scale“ (HADS) ist ein Selbsteinschätzungsbogen, um depressive sowie ängstliche Symptome in der vergangenen Woche zu erfassen. Zigmond und Snaith entwickelten 1983 das englische Vorbild für Patienten der somatischen Versorgung (Zigmond und Snaith, 1983). Die deutsche Version wurde für kardiologische Patienten adaptiert, um psychische Belastungen als Einflussgrößen auf den Therapieerfolg erfassen zu können (Snaith et al., 1995). Eine Übersichtsarbeit bewertete sowohl die Diagnostik als auch die Erfassung psychotherapeutisch assoziierter Veränderungen pathologischer Depressions- bzw. Angstsymptomatik als zuverlässig in verschiedenen Settings (Herrmann, 1997). Der HADS besteht aus 14 Items, pro Subskala „Depression“ (HADS-D) bzw. „Angst“ (HADS-A) sind 7 Items alternierend angeordnet. Die Antwortmöglichkeiten bestehen jeweils aus einer vierstufigen Likertskala (0-3), wobei die Reihenfolge der Ausprägungen wechselt. Für die Berechnung des Gesamtscores der Subskalen werden die Rohwerte der zugehörigen Items addiert, sodass ein Wert von 0-21 erzielt werden kann. Maximal ein fehlendes Item pro Subskala wird toleriert und ohne Verfälschung durch den Mittelwert der übrigen Itemrohwerte ersetzt. Die Subskala „Angst“ erfragt sowohl Symptome einer generalisierten Angststörung, wie Nervosität, Sorgen und motorische Anspannung, als auch Symptome einer Panikstörung (Snaith et al., 1995). Die Subskala „Depression“ erfasst Interessenverlust, Freudlosigkeit und Antriebsverminderung als Hauptsymptome einer depressiven Stö-

²² klinikintern erstellter Fragebogen zur Veränderungsbereitschaft in verschiedenen Problembereichen

rung gemäß ICD 10. Für die Interpretation des HADS-Gesamtscores sowie der Subskalen gelten bestimmte Grenzwerte (Herrmann, 1997). Ein Wert unter 8 gilt als sicher unauffällig. Werte zwischen 8 und 10 gelten als grenzwertig bzw. leichte Ausprägung und ab 11 als sicher auffällig. In der englischen Version gilt ein Wert zwischen 11 und 14 als schwere Depression und zwischen 15 und 21 als sehr schwere Depression (Zigmond und Snaith, 1983).

4.6.1.2 Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

Der „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) dient der Erhebung des subjektiven Stresses in den vergangenen vier Wochen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Kurzform mit 20 Items anstatt der langen Version mit 30 Items verwendet. Ursprünglich wurde der PSQ von Levenstein et al. (1993) in Englisch und Italienisch verfasst. Die deutsche Kurzform wurde durch Fliege et al. (2001) unter anderem an Gesunden und Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung validiert. Der Fragebogen besteht aus den vier Subskalen „Sorgen“, „Anspannung“, „Freude“ und „Anforderungen“ mit je fünf Items. Während die Subskalen „Sorgen“, „Anspannung“ und „Freude“ das internale Stresserleben abbilden, wird durch die Kategorie „Anforderungen“ die Wahrnehmung externaler Stressoren erfasst. Für jede Frage gibt es vier Antwortmöglichkeiten: „fast nie“, „manchmal“, „häufig“ und „meistens“, welche jeweils den Punkten 0-4 zugeordnet werden. Mit Hilfe einer linearen Transformation wird für jede Subskala der Mittelwert aus den Punktescores berechnet und in Werte von 0-1 umgewandelt. Die transformierten Werte werden anschließend mit 100 multipliziert, sodass sich für jede Subskala ein Score zwischen 0 und 100 ergibt. Der PSQ Gesamtscore entspricht dem Mittelwert der Subskalen und dient als Maß für das Belastungserleben insgesamt. Ein niedriger Wert entspricht einer geringen Ausprägung einer Subskala bzw. der Gesamtbelastung und ein hoher Wert einer starken Ausprägung einer Subskala bzw. einer hohen Gesamtbelastung. Da keine festgelegten Grenzwerte existieren, können für die Interpretation nur Vergleiche zu bestehenden Studienergebnissen hergestellt werden. In der deutschen Validierungsstudie wiesen psychosomatisch behandelte Patienten im Mittel einen PSQ-Gesamt-Score von 52 ($SD = 18$) auf, während die gesunde Vergleichsgruppe bei einem PSQ-Gesamt-Score von 30 ($SD = 16$) lag (Fliege et al., 2001).

4.6.1.3 Short Form-12 health survey (SF12)

Der „Short form 12“ (SF 12) ist die Kurzform des „Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey“ (SF 36) bestehend aus 12 Faktoren der langen Version. In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Übersetzung der ersten Version verwendet. Der SF 36 ist ein Fragebogen zur Erfassung der Gesundheit und der Lebensqualität sowohl in gesunden Bevölkerungsstichproben, als auch für Menschen mit psychischen oder somatischen Erkrankungen (Ware und Sherbourne, 1992). Der SF 36 besteht aus 36 Fragen und acht Subskalen, welche zu den beiden Hauptdimensionen „psychische Gesundheit“ (mental health summary score, MCS 12) und „physische Gesundheit“ (physical health summary score, PCS 12) zusammengefasst werden. Die 8 Subskalen umfassen die Einschätzung der eigenen Gesundheit insgesamt, Einschränkung körperlicher, sozialer und alltäglicher Aktivitäten auf Grund von physischen oder psychischen Problemen sowie Schmerzen (Ware und Sherbourne, 1992). Der SF 12 besteht lediglich aus 12 Fragen, umfasst aber die gleichen acht Subskalen und wird ebenfalls an Hand der genannten Hauptdimensionen ausgewertet. Die Validität ist mit der langen Version vergleichbar, wobei die Standardfehler für beide Dimensionen größer ausfallen (Ware, Kosinski und Keller, 1996). Der für diese Studie genutzte Fragebogen besteht aus Fragen mit zwei bis sechs Antwortkategorien und bezieht sich abweichend vom Original nicht auf die vergangenen vier Wochen, sondern nur auf die vergangene Woche. Die Berechnung der Hauptdimensionen entspricht dem Vorgehen der Originalarbeit (Ware, Kosinski und Keller, 1996). Für die Auswertung gilt, dass beide Dimensionen Mittelwerte zwischen 0 und 100 annehmen können. Der Mittelwert einer gesunden Bevölkerungsstichprobe beträgt 50,00 ($SD = 10,00$) (Ware, Kosinski und Keller, 1996, Nübling, Andersen und Mühlbacher, 2006). Nichtstationäre depressive Patienten ohne chronische somatische Erkrankungen wiesen bei dem MCS 12 einen Mittelwert von 37,03 ($SD = 1,1$) und bei dem PCS 12 von 49,32 ($SD = 0,9$) auf (Wells, 1989). Depressive Patienten, die zusätzlich an somatischen chronischen Erkrankungen litten, gaben im Mittel einen MCS 12 von 43,18 ($SD = 1,7$) und einen PCS 12 von 36,34 ($SD = 1,6$) an (Ware, Kosinski und Keller, 1996). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der MCS 12 mit Depressions- und Angststörungen korreliert (Gill et al., 2007).

4.6.1.4 Therapiemotivation

Der Fragebogen zur Therapiemotivation wurde im Rahmen der großangelegten Studie zur Basisdokumentation der stationären multimodalen psychodynamischen Therapie am UKGM Gießen klinikintern entwickelt. An Hand des Fragebogens wird zur Aufnahme die Veränderungsbereitschaft in verschiedenen Problembereichen erfasst. Der Bogen besteht aus 10 Fragen und einer fünfstufigen Likertskala, dabei bedeutet 1 „eine Veränderung ist mir extrem wichtig“ und 5 „eine Veränderung ist mir unwichtig“²³. Die 6 ist anzukreuzen, wenn das beschriebene Problem nicht besteht. In der Auswertung wurden den angekreuzten Skalenwerten folgende Zahlenwerte zugeordnet: 1→4; 2→3; 3→2; 4→1; 5→0; 6→0, welche addiert wurden, um einen Summenscore der Veränderungsbereitschaft und damit der Therapiemotivation zu ermitteln. Die Angaben „unwichtig“ und „nicht betroffen“ wurden beide mit „0“ codiert. Die Therapiemotivation ist bei 40 maximal und bei 0 minimal.

Fragen:

- (1) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihres körperlichen Befindens?
- (2) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihres seelischen Befindens?
- (3) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihres Selbstwelterlebens, Ihrer Selbstannahme?
- (4) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihrer sozialen Probleme?
- (5) Wie wichtig ist es Ihnen, dass sich Ihre Beziehung zu bedeutsamen Personen im privaten Bereich verändern?
- (6) Wie wichtig ist es Ihnen, dass sich Ihre Beziehung zu bedeutsamen Personen im beruflichen Bereich verändern?
- (7) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung bezüglich der Möglichkeiten zur Eigenaktivierung und zur Übernahme von Verantwortung für Ihr Leben?
- (8) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihres Krankheitsverständnisses?
- (9) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihrer Einstellung der Zukunft gegenüber?

²³ Eine Veränderung ist mir: 2 = „sehr wichtig“, 3 = „wichtig“, 4 = „weniger wichtig“.

- (10) Wie wichtig ist Ihnen eine Veränderung Ihres allgemeinen psychischen Wohlbefindens?

4.6.2 Laborwerte

4.6.2.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme wurde je nach Wunsch des Patienten im Liegen oder im Sitzen durchgeführt. Unter sterilen Bedingungen wurde eine Butterflynadel intravenös, meist in der Armbeuge, eingeführt und zunächst an ein System mit Sarstedt S-Monovetten angeschlossen. Die Monovetten wurden von den behandelnden Ärzten der Station bereitgestellt, um Serumwerte wie das Serumcortisol, Elektrolyte etc. (orange, Serum-Monovette), das Blutbild (rot, EDTA – K Monovette) sowie Gerinnungsparameter (grün, Natrium-Citrat Monovette) zu bestimmen. Diese Röhrchen wurden schnellstmöglich durch den internen Transportdienst bei Raumtemperatur in das klinikeigene Labor gebracht und dort analysiert.

Nachdem die Röhrchen befüllt waren, wurde das System getauscht, um Vacutainer anzuschließen, welche für die Blutaufbereitung im psychoneuroimmunologischen Labor zur Vorbereitung für die Bestimmung von Zytokinen und Neurotrophinen genutzt wurden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden keine Parameter verwendet, welche durch diese Blutaufbereitung bestimmt wurden, dennoch gehörte die labortechnische Blutaufbereitung als Mitglied der Arbeitsgruppe „AG Peters“ zu meinen Aufgaben und ist deshalb der Vollständigkeit halber im Anhang aufgeführt.

4.6.2.2 Messung des Blutcortisols

Messmethode

Das Serumcortisol wurde zusammen mit den anderen Blutparametern morgens zu den drei Messzeitpunkten erhoben und soll als Parameter der basalen HHNA Aktivität dienen. Cortisol wird weitgehend als Biomarker für eine Maladaptation gegenüber chronischem Stress anerkannt (Juster, McEwen und Lupien, 2010). Allerdings herrscht Uneinigkeit über die Messung und Interpretation auf Grund der zirkadianen Rhythmik und der Einflüsse durch externe Stimuli und endogene Mediatoren (Lee, Kim und Choi, 2015). Das morgendliche Serumcortisol wurde verwendet, da es als Basalwert eine ge-

störte zirkadiane Rhythmik abbildet. Des Weiteren scheinen die Unterschiede zwischen der Effektstärke des Serumcortisols und denen alternativer Methoden, wie den Stimulationstests, der Urin-/Speichelcortisolmessung und der Erhebung zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten gering zu sein (Stetler und Miller, 2011). Außerdem wird der Einfluss der Messmethode durch die intraindividuelle Messwiederholung minimiert.

Als Begründung für eine Überlegenheit von Stimulationstests (bspw. Dexamethason-CRH- Suppressionstest) wird angeführt, dass ein erhöhtes endogenes Cortisol bei Suppression einen gestörten Feedbackmechanismus eher abbilden würde als das Basalcortisol (Carroll, Martin und Davies, 1968). Allerdings unterschieden sich die Effektstärken der beiden Messmethoden laut einer Metaanalyse nicht signifikant voneinander (McKay und Zakzanis, 2010) bzw. war der Unterschied lediglich für 1,6% der Varianz verantwortlich (Stetler und Miller, 2011).

Obwohl das im Serum gemessene Cortisol zu 90% an dem Protein Transcortin gebunden vorliegt und eine akute Cortisolexkretion durch eine invasive Probenentnahme vermutet wird, war das verwendete Probenmaterial (Vergleich zwischen Blut-, Speichel- und Urinproben) in einer Metaanalyse für weniger als 1% der Effektstärkenvarianz verantwortlich (Stetler und Miller, 2011). In der vorliegenden Studie wurde versucht durch die Konstanthaltung der Bedingungen zu den Messzeitpunkten, wie Personal, Raum und Uhrzeit, den Einfluss des akuten Stresses durch die Blutentnahme möglichst geringzuhalten.

Die Uhrzeit der Messung wird kontrovers diskutiert, es existieren sowohl Studiendaten mit überlegenen Effektstärken einer Messung am Nachmittag (Stetler und Miller, 2011) als auch solche, die keine Unterschiede zwischen den Tageszeiten finden konnten (McKay und Zakzanis, 2010).

Messverfahren

Das Serumcortisol wurde durch das Institut für Laboratoriumsmedizin, Pathobiochemie, sowie molekulare Diagnostik des Standort Gießen nach einem standardisierten Mess-

verfahren bestimmt.²⁴ Die Blutproben wurden von einem Transportdienst innerhalb einer Stunde nach der Entnahme zum Labor gebracht. Die gemessenen Werte wurden dem klinikinternen Informationssystem KAOS entnommen.

Zur Cortisolmessung wurde ein kompetitiver Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technologie (CLIA) angewandt. Der kompetitive Immunoassay beruht auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Bindung. Bei dem Standardverfahren, dem Enzym vermittelten Immunoassay (EIA), liegen in einer Testlösung enzymmarkierte Antigene vor, welche spezifisch an Antikörpern gebunden sind (Parker et al., 2020). Bei der Hinzugabe des Patientenserums werden die Antigene der Testlösung durch die gesuchten Antigene des Patienten kompetitiv aus ihrer Bindungsstelle verdrängt, was je nachdem zu einer Aktivierung oder Deaktivierung des Enzyms führt (Parker et al., 2020). Die Reaktion wird durch den Farbumschlag eines enzymgebundenen Substrats, häufig Chromogen oder Fluorogen, sichtbar gemacht, wodurch auf die Menge des Antigens (z.B. Cortisol) im Patientenserum geschlossen werden kann (Parker et al., 2020). Bei der CLIA hingegen kommt es bei der Bindung des Luminols oder seiner Derivate an das entsprechende Antigen (Cortisol) zu einer Oxidation, wodurch ein Photon freigesetzt wird. Die Anzahl der Photonen korreliert dabei mit der Menge an Antigen (Cortisolmenge) und wird von einem Lumineszenzdetektor erfasst (Cinquanta, Fontana und Bizzaro, 2017). Einige entscheidende Vorteile des Verfahrens gegenüber anderen Immunoassays sind die große dynamische Messbreite²⁵, die Stabilität der Reagenzien sowie eine schnelle Durchführbarkeit (Cinquanta, Fontana und Bizzaro, 2017). Nachteile sind eine begrenzte Antigenbestimmung, hohe Kosten, limitierte Testpanels und die Geschlossenheit des analytischen Systems (Cinquanta, Fontana und Bizzaro, 2017).

²⁴ Die Information über die Art des Messverfahrens wurde freundlicherweise von Frau Karen Piwek, leitende Qualitätsmanagerin und stellvertretende leitende medizinische Fachangestellte des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik des Standorts Gießen, zur Verfügung gestellt.

²⁵ eine sehr geringe Menge bzw. eine sehr große Menge der Substanz kann zuverlässig bestimmt werden

4.7 Statistische Auswertung

Die vorliegenden Daten wurden aus einer Exceldatei aller erfassten Patientendaten gemäß der in Kapitel 4.2 genannten Kriterien selektiert. Für die Fragebögen HADS, PSQ, SF-12 und "Therapiemotivation" erfolgte die Berechnung der Gesamtscores mit Excel. Die statistischen Analysen und die grafischen Darstellungen wurden mit SPSS 27 sowie GraphPad Prism.8.4.3 erstellt.

Die Daten waren vollständig, Ausreißer wurden überprüft und Messfehler konnten ausgeschlossen werden. Basisdaten der Stichprobe wurden sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für Frauen und Männer deskriptiv dargestellt. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden für nominale Variablen mit Hilfe des Pearson-Chi²- χ^2 -Quadrat Tests berechnet. Metrisch skalierte Basisdaten sowie die Fragebögen-Scores und das Serumcortisol wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Geschlechterunterschiede wurden bei parametrischen Daten mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht und bei nonparametrischen Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der Beschäftigungsstatus ist als Dummy-Variable kodiert, „keine Beschäftigung“ bedeutet „Rente/Arbeitslosigkeit/Hausfrau bzw.-mann“ und „Beschäftigung“ umfasst „Vollzeit/Teilzeit/Ausbildung/Freiwilligendienst“.

Mit der binär logistischen Regression wurde der Einfluss des metrisch skalierten Serumcortisols zu t0 auf die nominal skalierte Depressionsremission zu t1 (HADS-D \leq 8) sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für die Geschlechter untersucht. Das Erreichen eines HADS-D-Wertes < 8 wurde als Therapieerfolg definiert, da unterhalb dieses Grenzwerts keine Depressivität mehr besteht (Zigmond und Snaith, 1983). Voraussetzungen für die binäre Regressionsanalyse wurden zuvor überprüft. Es konnte angenommen werden, dass die Variablen unabhängig voneinander waren, da sie nur einmal pro Kategorie vorkommen konnten. Die Linearität wurde mit dem Box-Tidwell Verfahren überprüft und konnte sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für die Geschlechter bestätigt werden (Box und Tidwell, 1962). Multikolarität konnte an Hand der Korrelationsmatrix für die Variablen der Endmodelle ausgeschlossen werden (Schroeder, 1990). Als Verfahrensweise wurde jeweils die Methode „Einschluss“ verwendet. In den Tabellen wird für jede unabhängige Variable der Regressionskoeffizienten Beta angegeben, da er die Änderung der logarithmierten Odds Ratio anzeigt, wenn sich die Vari-

able um eine Einheit verändert und die anderen Variablen konstant bleiben würden. Regressionskoeffizienten, die einen signifikanten Beitrag zur Klassifizierung der Depressionsremission leisten, werden mit * gekennzeichnet. Die Modellgüte wird durch das Pseudo-R² nach Nagelkerke bestimmt, dabei kann zwischen $|R^2| = 0.02$ und $|R^2| = 0.13$ von einem schwachen Effekt und ab $|R^2| \geq 0.26$ von einem starken Effekt ausgegangen werden (Cohen, 1992, Ellis, 2010). Das erste Modell 0 enthält keine weiteren Störvariablen, in den Modellen I bis IV bzw. V²⁶ wird sukzessive für mögliche Confoundervariablen kontrolliert. Modell I schließt zusätzlich Geschlecht (0=Männer, 1=Frauen), Alter und BMI für die Gesamtstichprobe sowie Alter und BMI in den geschlechtsspezifischen Analysen ein. Modell II umfasst zusätzlich die Hauptdiagnose (0=F32,1=F33) und Modell III die Einnahme von Antidepressiva (0=nein,1=ja). Diese Confounder wurden auf Grund von theoretischen Überlegungen entsprechend der Studienlage eingeschlossen. Die Confounder des Modells IV und V basieren auf Korrelationsanalysen der psychometrischen und soziodemografischen Daten bezogen auf den Therapieerfolg (HADS-D < 8). Einflüsse auf das Serumcortisol wurden durch Ausschluss bestimmter Patientengruppen möglichst minimiert (siehe Kapitel 4.2).

Um für Männer und Frauen die Regressionsanalysen durch Modelle mit geschlechterspezifischen Confoundervariablen zu erweitern, wurde zuvor untersucht, welche Basisdaten und Fragebögen-Scores geschlechterspezifisch die Depressionsremission zu t1 (HADS-D \leq 8) beeinflussen könnten. Der Zusammenhang zwischen der Depressionsremission und nominalen Variablen wurde mit dem Pearson-Chi²- χ^2 -Quadrat Test überprüft. Dabei wurde Phi (ϕ) als Effektstärkemaß angegeben. Von einem schwachen Effekt kann zwischen $|\phi| = 0,100$ und $|\phi| = 0,300$ und von einem starken Effekt ab $|\phi| > 0,500$ ausgegangen werden (Cohen, 1988). Für den Zusammenhang von metrischen Variablen mit der Depressionsremission wurde Eta (η) verwendet. Nominale Variablen mit signifikantem Ergebnis in den Pearson-Chi²- χ^2 -Quadrat Tests ($p < 0,050$) sowie metrische Variablen mit starkem Zusammenhang ($|\eta| > 0,300$) wurden jeweils in die geschlechterspezifischen Regressionsanalysen eingeschlossen (Cohen, 1988).

²⁶ Modell IV: Endmodell der Gesamtstichprobe, Modell V: Endmodelle der geschlechtsspezifischen Analysen

Um Veränderungen der Fragebögen-Scores sowie des Serumcortisols über die drei Messzeitpunkte (Aufnahme(t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2)) zu erfassen, wurden jeweils für die Gesamtstichprobe sowie für die Geschlechter bei parametrischer Verteilung eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und bei nonparametrischer Verteilung eine Varianzanalyse mit Messwiederholung nach Friedman durchgeführt. Die Differenzwerte zwischen Aufnahme und Entlassung werden mit „ Δt_0-t_1 “, zwischen Entlassung und Katamnese mit „ Δt_1-t_2 “ und zwischen Aufnahme und Katamnese mit „ Δt_0-t_2 “ gekennzeichnet. Um zu analysieren in welche Richtung sich die Fragebögen-Scores zwischen zwei Messzeitpunkten veränderten, wurden post-hoc-Analysen nach Bonferroni angeschlossen.

Um Mittelwertunterschiede der Fragebögen-Scores und des Serumcortisols zwischen Frauen und Männern zu den jeweiligen Messzeitpunkten zu ermitteln, wurde bei parametrischer Verteilung der t-Test für unabhängige Stichproben und bei nonparametrischer Verteilung der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Aufgrund des multiplen Testens bei drei Messzeitpunkten wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni angepasst ($p < 0,005/3$: neues Signifikanzniveau $p < 0,0167$). Als Effektstärkemaß wurde der Korrelationskoeffizient (r) von Pearson verwendet, welcher zwischen 0 (kein Effekt) und 1,00 (maximaler Effekt) liegt. Bei 0,10 liegt ein schwacher Effekt, bei 0,30 ein mittelstarker und bei 0,50 ein starker Effekt vor (Cohen, 1992). Die Effektstärke wurde bei einem t-Test wie folgt berechnet: $r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}}$ und bei dem Mann-Whitney-U-Test: $r = \frac{|z|}{\sqrt{n}}$.

Für die Subgruppenanalyse des HADS-Depressionsverlaufs zwischen Männern und Frauen mit und ohne Antidepressivatherapie wurde eine nonparametrische Varianzanalyse nach Friedman durchgeführt, da die Werte der Subgruppen jeweils klein und nicht normalverteilt waren. Differenzen zwischen zwei Zeitpunkten wurden mit dem post-hoc-Test nach Bonferroni analysiert. In gleicher Weise wurde die Subgruppenanalyse der Geschlechter nach Hauptdiagnose (F32/F33) sowohl für den HADS-Depressionsverlauf als auch für den Cortisolverlauf durchgeführt. Unterschiede zwischen zwei Subgruppen zu einem Messzeitpunkt wurden bei parametrischer Verteilung und Varianzhomogenität mit dem t-Test für unabhängige Stichproben und bei nonparametrischer Verteilung mit dem Mann-Whitney-U-Tests ermittelt.

Um Unterschiede zwischen den Altersgruppen von Frauen und Männern hinsichtlich des HADS-Depressions-Scores sowie des Serumcortisolspiegels zu ermitteln, wurde zu jedem Zeitpunkt eine nonparametrische einfaktorielle ANOVA nach Kruskal-Wallis für beide Geschlechter durchgeführt. Um Geschlechterunterschiede innerhalb einer Altersgruppe aufzudecken, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Mit Hilfe einer Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen den Differenzwerten der Depressivität (Δ HADS-D), des subjektiven Stresses (Δ PSQ Gesamt) und dessen Subkategorien (Δ PSQ Freude, Δ PSQ Sorgen, Δ PSQ Anspannung, Δ PSQ Anforderung) sowie des Serumcortisols (Δ Cortisol) zwischen Aufnahme und Entlassung (Δ t0-t1) sowie Entlassung und Katamnese (Δ t1-t2) bestanden.

5 Ergebnisse

5.1 Darstellung klinischer und soziodemographischer Basisdaten

Im Folgenden werden klinische und soziodemographische Basisdaten der Gesamtstichprobe sowie der Frauen und Männer deskriptiv dargestellt. Eine Normalverteilung konnte für keine der metrischen Variablen angenommen werden.

5.1.1 biologische Daten

Die Stichprobe umfasste insgesamt $N = 157$ Patienten, welche sich aus $n = 73$ (46,5%) Männern und $n = 84$ (53,5%) Frauen zusammensetzte. Im Mittel lag das Alter bei $M = 39,73$ Jahren ($SD = 13,69$), wobei die Verteilung rechtsschief ($Schiefe = 0,71$) war und kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand ($U = 3292,50$, $Z = 0,80$, $p = 0,425$). Für die Verteilung der Altersgruppen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($\chi^2(2) = 1,22$, $p = 0,543$), wobei 60% der Über-50-Jährigen Frauen waren. Der BMI lag bei durchschnittlich $M = 27,07$ kg/m² ($SD = 6,59$), war ebenfalls rechtsschief ($Schiefe = 1,38$) verteilt und wies eine große Spannweite ($R [16,27 - 60,51]$) auf, Männer und Frauen unterschieden sich auch hier nicht voneinander ($U = 2794,00$, $Z = -1,00$, $p = 0,338$) (siehe

Tabelle 2).

Tabelle 2: Beschreibung biologischer Daten für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern

| Biologische Daten | Gesamt $N=157$ | | Männer $n=73$ (46,5%) | | Frauen $n=84$ (53,5%) | | Test ^a p |
|-----------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | n | $M \pm SD [R]$ oder % | n | $M \pm SD [R]$ oder % | n | $M \pm SD [R]$ oder % | |
| Alter | | $39,7 \pm 13,6$ [17,8-67,6] | | $39,1 \pm 13,6$ [18,3-66,4] | | $40,3 \pm 13,6$ [17,8-67,6] | 0,425 |
| Altersgruppen | | | | | | | |
| 18-29 | 53 | 33,8 % | 25 | 32,2 % | 28 | 33,4 % | 0,543 |
| 30-49 | 59 | 37,6 % | 30 | 41,1 % | 29 | 34,5 % | |
| ≥ 50 | 45 | 28,7 % | 18 | 24,7 % | 27 | 32,1 % | |
| BMI kg/m ² | | $27,1 \pm 6,6$ [16,3-60,5] | | $27,3 \pm 5,7$ [16,3-44,9] | | $26,9 \pm 7,3$ [16,7-60,5] | 0,338 |

Anmerkungen. Die Daten sind als Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und Spannweite (R) oder als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit angegeben. ^a Vergleich metrischer Daten mit dem Mann-Whitney-U Test und ordinaler Daten mit dem Pearson- χ^2 -Test. $p < 0,005$

5.1.2 soziodemografische Daten

Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass $n = 80$ (51,0%) Patienten ledig und $n = 51$ (32,5%) verheiratet waren. In einer Partnerschaft lebten $n = 86$ (54,8%) und $n = 68$ (43,3%) Patienten hatten Kinder. Die berufliche Situation unterschied sich zwischen Männern und Frauen signifikant ($\chi^2(6) = 25,79$, $p < 0,001$). Abbildung 3 veranschaulicht, dass Frauen deutlich häufiger in Teilzeit beschäftigt waren.

Der Bildungsgrad wurde als Summenwert aus dem Schulabschluss und dem Berufsabschluss gebildet, ein höherer Skalenwert (0 bis 7) war mit einem höheren Bildungsgrad gleichzusetzen (0 = kein Abschluss, 7 = Abitur und Universitäts-/Fachhochschulabschluss). Wenn keine Angabe über den Berufsabschluss gemacht worden war, zählte nur der Schulabschluss. Obwohl sich der Bildungsgrad zwischen Männern und Frauen im Mittel nicht unterschied ($p > 0,050$), fiel eine stärkere rechtschiefe Verteilung der Frauen ($Schiefe = 0,58$) im Gegensatz zu den Männern ($Schiefe = 0,16$) auf (siehe Abbildung 4). Dabei wiesen Frauen deutlich häufiger einen Bildungsgrad von 4 oder 5 auf (siehe Abbildung 4).

Tabelle 3: Beschreibung soziodemografischer Daten für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern

| soziodemografische Daten | Gesamt N=157 | | Männer n=73 | | Frauen n=84 | | Test ^a p |
|-------------------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------------------|
| | n | M ± SD oder % | n | M ± SD oder % | n | M ± SD oder % | |
| Familienstand | | | | | | | 0,207 |
| ledig | 80 | 51,0 % | 41 | 56,2 % | 39 | 46,4 % | |
| verheiratet | 51 | 32,5 % | 26 | 35,6 % | 25 | 29,8 % | |
| getrennt lebend | 7 | 4,5 % | 2 | 2,7 % | 5 | 6,0 % | |
| geschieden | 13 | 8,3 % | 3 | 4,1 % | 10 | 11,9 % | |
| verwitwet | 5 | 3,2 % | 1 | 1,4 % | 4 | 4,8 % | |
| wieder verheiratet | 1 | 0,6 % | 0 | 0,0 % | 1 | 1,2 % | |
| Partnerschaft | 86 | 54,8 % | 39 | 53,4 % | 47 | 56,0 % | 0,751 |
| Kinder | 68 | 43,3 % | 29 | 39,7 % | 39 | 46,4 % | 0,391 |
| Bildungsgrad ^b | | 4,1 (1,6) | | 4,0 (1,8) | | 4,4 (1,4) | 0,149 |
| berufliche Situation | | | | | | | <0,001** |
| arbeitslos gemeldet | 36 | 22,9 % | 22 | 30,1 % | 14 | 16,7 % | |
| Ausbildung/Freiwilligendienst | 18 | 11,5 % | 10 | 13,7 % | 8 | 9,5 % | |
| Hausfrau/-mann | 6 | 3,8 % | 1 | 1,4 % | 5 | 6,0 % | |
| Rente | 7 | 4,5 % | 3 | 4,1 % | 4 | 4,8 % | |
| gelegentlich berufstätig | 1 | 0,6 % | 0 | 0,0 % | 1 | 1,2 % | |
| Teilzeit (max.20h/Woche) | 27 | 17,2 % | 2 | 2,7 % | 25 | 29,8 % | |
| Vollzeit | 62 | 39,5 % | 35 | 47,9 % | 27 | 32,1 % | |

Anmerkungen. Die Daten sind als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) oder als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit angegeben. ^a Vergleich metrischer Daten mit dem Mann-Whitney-U Test und ordinaler Daten mit dem Pearson- χ^2 -Test. ^b Bildungsgrad errechnet sich aus Schul- und Berufsabschluss, je höher Skalenwert (0-7) desto höher Bildungsgrad.

**p < 0,010.

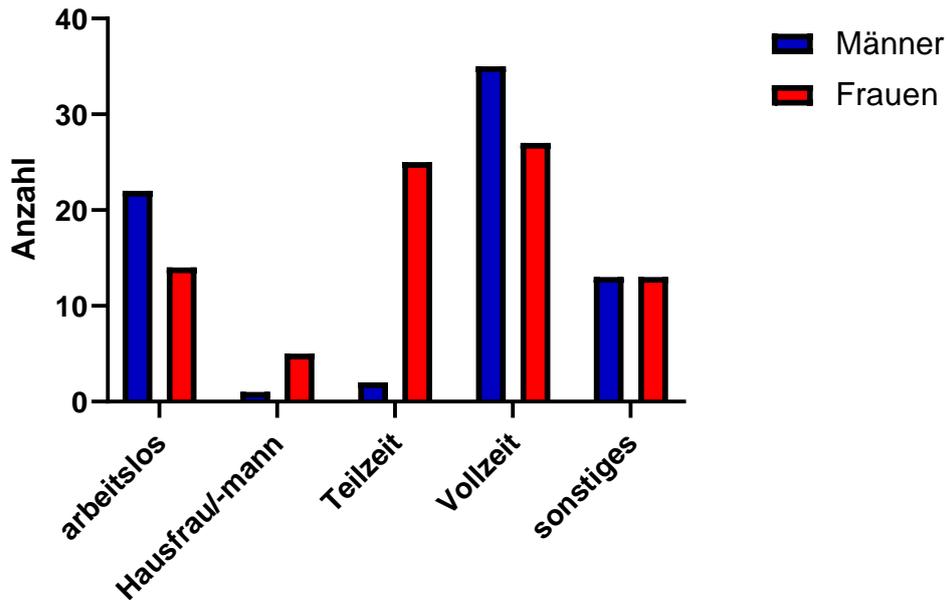


Abbildung 3. Darstellung der Häufigkeitsverteilung für die berufliche Situation von Männern und Frauen. Unter „sonstiges“ sind Rente, Ausbildung und Freiwilligendienste zusammengefasst.

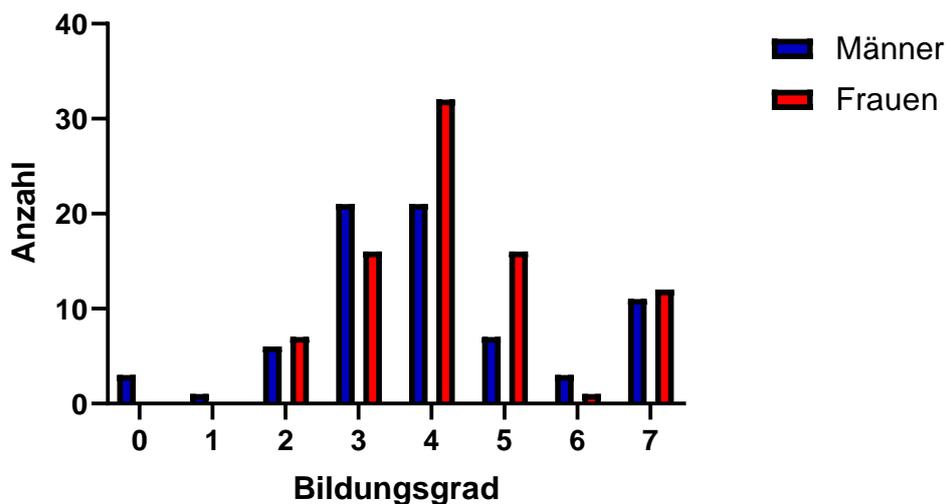


Abbildung 4. Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Bildungsgrades nach Geschlecht. Der Bildungsgrad ist ein Summenscore und setzt sich zusammen aus dem Schulabschluss und dem Berufsabschluss, dabei bedeutet „0“ kein Abschluss und „7“ Abitur und Universitäts-/Fachhochschulabschluss.

5.1.3 krankheitsbezogene Daten

Krankheitsbezogene Daten umfassen das Bestehen einer Arbeitsunfähigkeit sowie ambulante und stationäre Behandlungen im vorangegangenen Jahr. Auffällig war, dass die Mehrheit ($n = 109$, 69,4%) angab arbeitsunfähig gewesen zu sein und sich in ambulanter somatischer Behandlung befunden zu haben ($n = 108$, 68,8%). Im Laufe des vorher-

rigen Jahres waren $n = 28$ (17,8 %) Patienten stationär aufgenommen worden, davon $n=12$ in einer psychiatrischen oder psychosomatischen Klinik. In ambulanter psychotherapeutischer Behandlung hatten sich $n = 66$ (42,0%) Patienten zuvor befunden (siehe Tabelle 4). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich für keine der Angaben ($p > 0,050$).

Tabelle 4: Beschreibung krankheitsbezogener Daten des vorangegangenen Jahres für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern

| Krankheitsbezogene Daten | Gesamt $N=157$ | | Männer $n=73$ | | Frauen $n=84$ | | Test ^a p |
|---------------------------------|-------------------|--------|------------------|--------|------------------|------|--------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Arbeitsunfähigkeit | 109 | 69,4 % | 51 | 69,9 % | 58 | 69,0 | 0,912 |
| ambulante Psychotherapie | 66 | 42,0 % | 32 | 43,8 % | 34 | 40,5 | 0,671 |
| ambulante somatische Behandlung | 108 | 68,8 % | 48 | 65,8 % | 60 | 71,4 | 0,444 |
| Krankenhausaufenthalt | 28 | 17,8 % | 12 | 16,4 % | 16 | 19,0 | 0,670 |
| Psychiatrie/Psychosomatik | 12 | 8,3 % | 5 | 6,8 % | 7 | 8,3 | 0,727 |

Anmerkungen. Die Daten sind als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit angegeben. ^a Vergleich der Daten zwischen den Geschlechtern mit dem Pearson- χ^2 -Test. $p < 0,050$

5.1.4 Diagnosen

Tabelle 5 stellt die Hauptdiagnosen sowie die Nebendiagnosen dar. Es werden Nebendiagnosen aufgeführt, die bei mindestens 5% der Patienten ($n \geq 8$) bestanden. Die meisten Patienten ($n = 138$, 87,9%) wiesen eine mittelschwere depressive Episode auf (F32/33.1), über die Hälfte ($n = 86$, 54,8%) war rezidivierend (F33.1) und ein Drittel ($n = 53$, 33,1%) erstmalig (F32.1) erkrankt. Während alle Frauen Nebendiagnosen aufwiesen, bestand bei $n = 7$ (9,6%) Männern keine weitere Diagnose ($\chi^2 (1) = 8,43$, $p = 0,004$). Die häufigste psychiatrisch/psychosomatische Nebendiagnose war die Angststörung mit $n = 34$ (27,1%), wobei kein Geschlechterunterschied bestand ($p > 0,050$). Frauen litten signifikant häufiger unter Schmerzen ($\chi^2 (1) = 5,86$, $p = 0,015$) und wiesen häufiger eine Schilddrüsendysfunktion auf ($\chi^2 (1) = 6,47$, $p = 0,011$).

Tabelle 5: Beschreibung der Haupt- und Nebendiagnosen für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern

| Diagnosen | Gesamt N=157 | | Männer n=73 | | Frauen n=84 | | Test ^a p |
|--|-----------------|--------|----------------|--------|----------------|---------|------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Hauptdiagnose | | | | | | | 0,364 |
| F32.1 | 52 | 33,1 % | 23 | 31,5 % | 29 | 34,5 % | |
| F32.2 | 5 | 3,2 % | 4 | 5,5 % | 1 | 1,2 % | |
| F33.1 | 86 | 54,8 % | 38 | 52,1 % | 48 | 75,1 % | |
| F33.2 | 14 | 8,9 % | 8 | 11,0 % | 6 | 7,1 % | |
| Zusatzdiagnose | 150 | 95,5 % | 66 | 90,4 % | 84 | 100,0 % | 0,004** |
| Psych. Zusatzdiagnosen | | | | | | | |
| Somatisierungsstörung | 13 | 8,3 % | 5 | 6,8 % | 8 | 9,5 % | 0,544 |
| Somatoforme Schmerzstörung | 22 | 14,0 % | 7 | 9,6 % | 15 | 17,9 % | 0,137 |
| Angststörungen | 34 | 21,7 % | 16 | 21,9 % | 18 | 21,4 % | 0,941 |
| Stimulantienabusus | 25 | 15,9 % | 12 | 16,4 % | 13 | 15,5 % | 0,869 |
| Reaktive und dissoziative Störungen | 14 | 8,9 % | 9 | 12,3 % | 5 | 6,0 % | 0,162 |
| somatische Zusatzdiagnosen | | | | | | | |
| vaskuläre Erkrankungen ^b | 12 | 7,6 % | 5 | 6,8 % | 7 | 8,3 % | 0,727 |
| Bandscheibenerkrankungen & Radikulopathien | 10 | 6,4 % | 2 | 2,7 % | 8 | 9,5 % | 0,083 |
| Schmerzen | 30 | 19,1 % | 8 | 11,0 % | 22 | 26,2 % | 0,015* |
| Schilddrüsendysfunktion | 20 | 12,7 % | 4 | 5,5 % | 16 | 19,0 % | 0,011* |
| Hauterkrankungen | 60 | 38,2 % | 22 | 30,1 % | 38 | 45,2 % | 0,052 |
| Allergien ^c | 66 | 42,0 % | 29 | 39,7 % | 37 | 44,0 % | 0,584 |

Anmerkungen. Die Daten sind als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit angegeben. ^a Vergleich der Daten zwischen den Geschlechtern mit dem Pearson- χ^2 -Test. ^bkardio-, zerebro- oder periphere vaskuläre Erkrankungen. ^cohne Neurodermitis.

* $p \leq 0,050$. ** $p \leq 0,010$.

5.1.5 Medikamente

In Tabelle 6 sind alle Medikamente aufgeführt, die von mehr als 5% der Patienten ($n \geq 8$) zu t0 bzw. t1 eingenommen wurden. Zu beiden Zeitpunkten erhielten Frauen signifikant häufiger Medikamente als Männer (t0: $\chi^2(1) = 8,17$, $p = 0,007$, t1: $\chi^2(1) = 4,07$, $p = 0,044$). Zu t1 stieg die Anzahl der Patienten mit regelmäßiger Antidepressivatherapie um 8,9% an, ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht ($p > 0,050$).

Während zu t0 $n = 115$ (73,2%) Patienten Neuroleptika als Bedarfsmedikation einnahm-

men, reduzierte sich dies zu t1 auf $n = 20$ (12,7%). Frauen erhielten signifikant häufiger Analgetika und L-Thyroxin als Dauermedikationen (Analgetika DM: t0 ($\chi^2(1) = 10,23$, $p = 0,001$), t1 ($\chi^2(1) = 7,33$, $p = 0,007$); L-Thyroxin DM: t0 ($\chi^2(1) = 8,61$, $p = 0,003$), t1 ($\chi^2(1) = 7,99$, $p = 0,005$). Orale Kontrazeptiva verwendeten $n = 12$ (14,3%) Frauen.

Tabelle 6: Beschreibung der Medikation für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern zur Aufnahme sowie zur Entlassung

| Medikation | Gesamt $N=157$ | | Männer $n=73$ | | Frauen $n=84$ | | Test ^a p |
|--------------------------|-------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|--------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Medikamente insg. | | | | | | | |
| T0 | 112 | 71,3 % | 44 | 60,3 % | 68 | 81,0 % | 0,004** |
| T1 | 123 | 78,3 % | 52 | 71,2 % | 71 | 84,5 % | 0,044* |
| Dauermedikation | | | | | | | |
| Antidepressiva | | | | | | | |
| T0 | 67 | 42,7 % | 31 | 42,5 % | 36 | 42,9 % | 0,961 |
| T1 | 81 | 51,6 % | 37 | 50,7 % | 44 | 52,4 % | 0,832 |
| Analgetika | | | | | | | |
| T0 | 18 | 11,5 % | 2 | 2,7 | 16 | 19,0% | 0,001** |
| T1 | 15 | 9,6 % | 2 | 2,7 % | 13 | 15,5 % | 0,007** |
| Antikonvulsiva | | | | | | | |
| T0 | 10 | 4,1% | 3 | 4,1% | 7 | 8,3% | 0,280 |
| T1 | 8 | 5,1 % | 3 | 4,1 % | 5 | 6,0 % | 0,600 |
| Antihypertensiva | | | | | | | |
| T0 | 28 | 17,8% | 13 | 17,8% | 15 | 17,9% | 0,994 |
| T1 | 33 | 21,0 % | 16 | 21,9 % | 17 | 20,2 % | 0,797 |
| L-Thyroxin | | | | | | | |
| T0 | 28 | 17,8% | 6 | 8,2 | 22 | 26,2 | 0,003** |
| T1 | 30 | 19,1 % | 7 | 9,6 % | 23 | 27,4 % | 0,005** |
| Bedarfsmediation | | | | | | | |
| Neuroleptika | | | | | | | |
| T0 | 115 | 73,2 % | 50 | 68,5 % | 65 | 77,4 % | 0,210 |
| T1 | 20 | 12,7 % | 10 | 13,7 % | 10 | 11,9 % | 0,737 |
| Analgetika | | | | | | | |
| T0 | 48 | 23,3% | 17 | 23,3% | 31 | 36,9% | 0,065 |
| T1 | 54 | 34,4 % | 22 | 30,1 % | 32 | 38,1 % | 0,295 |

Anmerkungen. Die Daten sind als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit angegeben. ^a Vergleich der Daten zwischen den Geschlechtern mit dem Pearson- χ^2 -Test. T0=Einnahme zur Aufnahme. T1=Einnahme zur Entlassung.

* $p < 0,050$. ** $p < 0,010$.

5.1.6 Suchtmittel

Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass ungefähr die Hälfte der Patienten rauchte ($n = 70$, 44,6%) bzw. Alkohol trank ($n = 87$, 55,4%), ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht ($p > 0,050$). Männer konsumierten signifikant häufiger illegale Drogen ($\chi^2 (1) = 5,33$, $p = 0,021$).

Tabelle 7: Beschreibung der Suchtmittel für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern

| Suchtmittel | Gesamt $N=157$ | | Männer $n=73$ | | Frauen $n=84$ | | Test ^a p |
|---|-------------------|------|------------------|------|------------------|------|--------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Rauchen | 70 | 44,6 | 35 | 47,9 | 35 | 41,7 | 0,430 |
| Alkohol | 87 | 55,4 | 40 | 54,8 | 47 | 56,0 | 0,884 |
| gefährlicher Alkoholkonsum ^b | 15 | 9,6 | 10 | 13,7 | 5 | 6,0 | 0,100 |
| illegale Drogen | 27 | 17,2 | 18 | 24,7 | 9 | 10,7 | 0,021* |

*Anmerkungen. Die Daten sind als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit angegeben. ^a Vergleich der Daten zwischen den Geschlechtern mit dem Pearson- χ^2 -Test. ^b Frauen: >20g/Tag Männer: >30g/Tag. * $p < 0,050$.*

5.2 Einfluss des morgendlichen Serumcortisols zur Aufnahme auf die Depressionsremission zur Entlassung im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie

5.2.1 Gesamtstichprobe

Die Höhe des morgendlichen Serumcortisols zu t0 nahm in dem Ausgangsmodell keinen signifikanten Einfluss auf die Depressionsremission zu t1 (Wald(1) = 0,718, $p = 0,397$, $Exp(B) = 1,024$). Die geringe Prädiktion des Serumcortisols änderte sich auch durch Confounderkontrolle in den weiteren Modellen nicht (siehe Tabelle 8).

Andere Einflussfaktoren konnten jedoch zu der Vorhersagekraft des Erreichens einer Depressionsremission beitragen. Das vollständig kontrollierte Modell IV war hochsignifikant ($\chi^2(7) = 31,611$, $p < 0,001$). Die Modellgüte war mit $R^2 = 0,244$ mittelstark. Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifizierung der abhängigen Variable (HADS-D ≤ 8) betrug 65,6%. Von den sieben aufgenommenen Variablen nahmen Geschlecht ($p = 0,024$), Antidepressiva ($p = 0,023$) und HADS-D (t0) ($p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss, während Serumcortisol (t0) ($p = 0,457$), Alter ($p = 0,729$), BMI ($p = 0,096$) und Hauptdiagnose ($p = 0,555$) keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Aussagekraft des Modells nahmen.

Die relative Wahrscheinlichkeit keine Remission zu erreichen war für Frauen um den Faktor 2,310 erhöht (Odd's Ratio = 2,310, 95% KI [1,116;4,782]). Außerdem lag bei Antidepressivaeinnahme die Wahrscheinlichkeit keine Remission zu erreichen bei dem 2,362-fachen (Odd's Ratio = 2,362, 95% KI [1,125;4,959]). War der HADS-D zu t0 um eine Einheit höher, so stieg die relative Wahrscheinlichkeit dafür keine Remission aufzuweisen um das 7,329-fache (Odd's Ratio = 7,329, 95% KI [2,383;22,540]).

Folglich scheint das Serumcortisol keinen Einfluss auf den Therapieerfolg im Sinne einer Depressionsremission für die Gesamtstichprobe gehabt zu haben. Frauen erreichten mit höherer Wahrscheinlichkeit keine Remission. Auch depressivere Patienten gemäß Eingangsfragebogen und solche, die Antidepressiva einnahmen, erreichten weniger wahrscheinlich eine Remission.

Tabelle 8: Einfluss des Serumcortisols zu t0 auf die Depressionsremission (HADS ≤ 8) zu t1 mit und ohne Kontrolle weiterer Variablen bezogen auf die Gesamtstichprobe

| eingeschlossene Variablen | Modell 0 (Beta) | Modell I (Beta) | Modell II (Beta) | Modell III (Beta) | Modell IV (Beta) |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Serumcortisol (t0) | 0,023 | 0,014 | 0,021 | 0,029 | 0,025 |
| Geschlecht | | -0,688* | -0,673* | 0,698* | 0,837* |
| Alter | | 0,397 | 0,502 | 0,224 | 0,189 |
| BMI | | -0,851 | -0,888 | -1,069 | -1,421 |
| Hauptdiagnose ^a | | | -0,432 | 0,395 | 0,227 |
| Antidepressiva ^b | | | | -1,026** | 0,860* |
| HADS-D (t0) | | | | | 1,992** |
| Pseudo-R ² | 0,006 | 0,058 | 0,070 | 0,137 | 0,248 |

Anmerkungen. binär logistische Regression mit HADS-D nach Cut off ($< / \geq 8$) zu t1 als abhängige Variable. Beta=Korrelationskoeffizient B. Pseudo-R² = R² nach Nagelkerke. t0= Aufnahme. ^a F32/F33. ^b Einnahme zur Aufnahme.

*Ergebnis ist bei $p < 0,050$ signifikant. ** Ergebnis ist bei $p < 0,010$ signifikant

5.2.2 Männer

In dem unkontrollierten Modell 0 war die relative Wahrscheinlichkeit keine Remission zu t1 zu erreichen größer, wenn Männer zu t0 ein höheres Serumcortisol aufwiesen.

Allerdings war der Einfluss des Serumcortisols im vollständig kontrollierten Endmodell nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 9).

Modell 0 war insgesamt signifikant ($\chi^2(1) = 4,806, p = 0,028$) und das Klassifizierungsmaß der abhängigen Variable (HADS-D ≤ 8 zu t1) betrug 68,5%. Die relative Wahrscheinlichkeit einen HADS-D-Wert ≥ 8 zu t1 aufzuweisen stieg, wenn das Serumcortisol zu t0 um 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ höher war (Odds Ratio = 1,113, 95% KI [1,007;1,274]). Allerdings war die Modellgüte mit $R^2 = 0,088$ gering.

Das vollständig kontrollierte Endmodell V schloss neben den Variablen Serumcortisol, Alter, Geschlecht, BMI, Hauptdiagnose (F32/F33), Antidepressiva und HADS-D zu t0 noch Kinder, Partnerschaft, Beschäftigungsstatus und Hauterkrankungen ein, da sie in den Korrelationsanalysen einen signifikanten Zusammenhang zur Remission zeigten²⁷ (siehe Kapitel 5.2.4). Das Regressionsmodell war hochsignifikant ($\chi^2(10) = 31,396, p < 0,001$). Die Modellgüte war mit $R^2 = 0,483$ stark. Das Klassifizierungsmaß der abhängigen

²⁷ Analgetika als Dauermedikation wurde nicht berücksichtigt, obwohl der Pearson- χ^2 -Tests signifikant war, da nur zwei Männer davon betroffen waren.

gen Variable (HADS-D ≤ 8) betrug 82,2%. Von den zehn aufgenommenen Variablen waren der Beschäftigungsstatus ($p=0,020$) und HADS-D (t0) ($p=0,027$) signifikant, während Serumcortisol ($p=0,078$), Alter ($p=0,444$), BMI ($p=0,909$), Hauptdiagnose ($p=0,896$), Antidepressiva ($p=0,569$), Partnerschaft ($p=0,645$) und Kinder ($p=0,206$) keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Aussagekraft des Modells hatten.

Die relative Wahrscheinlichkeit eine Remission zu erreichen war für Männer, die sich in einem Beschäftigungsverhältnis befanden, erhöht (Odd's Ratio = 0,166, 95% KI [0,037;0,751]). Bei höherem HADS-D zu t0 war die relative Wahrscheinlichkeit einen HADS-D-Wert ≥ 8 zu t1 aufzuweisen um das 20,048-fache erhöht (Odd's Ratio = 20,048, 95% KI [1,402;286,749]).

Folglich erreichten Männer mit höherem Serumcortisol, ohne Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren, eher keine Remission zur Entlassung. Wenn sie sich in einem Beschäftigungsverhältnis befanden, erreichten sie mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Remission. Je depressiver sie bei Aufnahme gemäß des HADS-D Fragebogens waren, desto eher erreichten sie keine Remission.

Tabelle 9: Einfluss des Serumcortisols zu t0 auf die Depressionsremission (HADS ≤ 8) zu t1 mit und ohne Kontrolle weiterer Variablen bezogen auf Männer

| eingeschlossene Variablen | Modell 0 (Beta) | Modell I (Beta) | Modell II (Beta) | Modell III (Beta) | Modell IV (Beta) | Modell V (Beta) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Serumcortisol (t0) | 0,124* | 0,120 | 0,125* | 0,117 | 0,124 | 0,172 |
| Alter | | -0,245 | -0,091 | 0,051 | -0,164 | 0,859 |
| BMI | | -0,777 | -0,748 | -1,305 | -1,456 | -0,217 |
| Hauptdiagnose ^a | | | 0,644 | 0,659 | 0,237 | -0,094 |
| Antidepressiva ^b | | | | 0,726 | 0,554 | 0,395 |
| HADS-D (t0) | | | | | 2,326* | 2,998* |
| Kinder | | | | | | -1,215 |
| Partnerschaft | | | | | | -0,369 |
| Beschäftigungsstatus ^c | | | | | | -1,794* |
| Hauterkrankungen | | | | | | -1,535 |
| Pseudo-R ² | 0,088 | 0,099 | 0,122 | 0,153 | 0,255 | 0,497 |

Anmerkungen. binär logistische Regression mit HADS-D nach Cut off ($< / \geq 8$) zu t1 als abhängige Variable. Beta = Korrelationskoeffizient B. Pseudo-R²= R² nach Nagelkerke. t0=Aufnahme. ^a F32/F33. ^b Einnahme zur Aufnahme. ^c Beschäftigungsstatus ist eine Dummy-Variable (ja/nein).

*Ergebnis ist bei $p < 0,050$ signifikant. ** Ergebnis ist bei $p < 0,010$ signifikant

5.2.3 Frauen

Das Serumcortisol nahm bei Frauen weder in dem unkontrollierten Modell 0 noch in den kontrollierten Modellen I-V einen signifikanten Einfluss auf die Remission (HADS-D \leq 8) zu t1.

Modell 0 war insgesamt nicht signifikant ($\chi^2(1) = 0,680$, $p = 0,410$) und wies mit $R^2 = 0,011$ eine geringe Modellgüte auf, das Serumcortisol nahm keinen signifikanten Einfluss (Wald(1) = 0,666, $p = 0,414$, $Exp(B) = 0,973$) auf die Remission (HADS-D \leq 8).

Das vollständig kontrollierte Endmodell V schloss neben den Variablen Serumcortisol, Alter, Geschlecht, BMI, Hauptdiagnose (F32/F33), Antidepressiva und HADS-D zu t0 die Einnahme von Neuroleptika und Analgetika sowie Schmerzen ein, da sie in den Korrelationsanalysen einen signifikanten Zusammenhang zur Remission (HADS-D \leq 8) zeigten (siehe Kapitel 5.2.4). Außerdem wurden Kontrazeptiva berücksichtigt, da sie nur von Frauen eingenommen werden und durch die Erhöhung des Cortisoltransportproteins Transcortin den Cortisolspiegel beeinflussen können (El-Farhan, Rees und Evans, 2017). Modell V war insgesamt signifikant ($\chi^2(10) = 21,215$, $p = 0,020$). Die Modellgüte war mit $R^2 = 0,298$ mittelstark (Ellis, 2010). Das Klassifizierungsmaß der abhängigen Variable (HADS-D \leq 8) betrug 69,0%. Von den zehn eingeschlossenen Variablen war nur HADS-D zu t0 ($p = 0,028$) signifikant. Während die Variablen Serumcortisol ($p = 0,878$), Alter ($p = 0,977$), BMI ($p = 0,245$), Hauptdiagnose ($p = 0,849$), Antidepressiva ($p = 0,169$), Neuroleptika ($p = 0,149$), Analgetika ($p = 0,965$), Kontrazeptiva ($p = 0,795$) und Schmerzen ($p = 0,113$) keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Aussagekraft des Modells nahmen. Wenn der HADS-D zu t0 um eine Einheit höher war, stieg die relative Wahrscheinlichkeit keine Remission zu erreichen um das 5,093-fache an (Odds Ratio = 5,093, 95% KI [1,197; 21,669]).

Folglich nahm die Serumcortisolhöhe bei Frauen keinen Einfluss auf die Depressionsremission. Anders als bei den Männern waren weitere Einflussfaktoren im vollständig kontrollierten Modell nicht hinreichend prädiktiv. Lediglich eine stärkere Depressivität zu Beginn hing mit dem Nicht-Erreichen einer Remission zusammen.

Tabelle 10: Einfluss des Serumcortisols zu t0 auf die Depressionsremission (HADS ≤ 8) zu t1 mit und ohne Confounderkontrolle bezogen auf Frauen

| eingeschlossene Variablen | Modell 0 (Beta) | Modell I (Beta) | Modell II (Beta) | Modell III (Beta) | Modell IV (Beta) | Modell V (Beta) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Serumcortisol (t0) | -0,028 | -0,016 | -0,013 | -0,007 | -0,012 | -0,007 |
| Alter | | 0,669 | 0,710 | -0,003 | 0,094 | 0,025 |
| BMI | | -0,640 | -0,675 | -0,582 | -1,092 | -1,287 |
| Hauptdiagnose ^a | | | 0,175 | -0,043 | 0,067 | 0,105 |
| Antidepressiva ^b | | | | -1,240* | 0,979 | 0,852 |
| HADS-D (t0) | | | | | 1,800* | 1,628* |
| Neuroleptika | | | | | | 0,920 |
| BM | | | | | | |
| Analgetika DM | | | | | | 0,037 |
| Kontrazeptiva | | | | | | 0,196 |
| Schmerzen | | | | | | 1,121 |
| Pseudo-R ² | 0,011 | 0,030 | 0,032 | 0,120 | 0,234 | 0,298 |

Anmerkungen. binär logistische Regression mit HADS-D nach Cut off ($< / \geq 8$) zu t1 als abhängige Variable. Beta = Korrelationskoeffizient Beta. Pseudo-R²=R² nach Nagelkerke. t0=Aufnahme. BM=Bedarfsmedikation. DM=Dauermedikation. ^a F32/F33. ^b Einnahme zur Aufnahme.

*Ergebnis ist bei $p < 0,050$ signifikant.

5.2.4 Korrelationsanalysen zwischen psychometrischen Parametern und soziodemografischen Basisdaten zur Aufnahme und der Depressionsremission zur Entlassung

Im Folgenden werden die Korrelationsanalysen dargestellt, welche im vorangegangenen Kapitel zur Ermittlung der Confounder in den Regressionsmodellen IV und V genutzt wurden. Diese Berechnungen wurden unternommen, um mögliche Einflussfaktoren auf die Depressionsremission neben dem Ausgangscortisol und theoretisch abgeleiteten Einflussgrößen (BMI, Alter usw.) ermitteln zu können. Fragebögenscores und soziodemografische Basisdaten mit signifikanten Zusammenhängen zu der Depressionsremission (HADS-D < 8) wurden in die Regressionsmodelle eingeschlossen.

Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, wies lediglich HADS-D zu t0 einen starken Zusammenhang ($\eta > 0,300$) mit HADS-D ≤ 8 zu t1 bezogen auf die Gesamtstichprobe sowie Männer und Frauen auf.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen den Fragebögen-Scores zu t0 und HADS-Depression nach Cut off (< / ≥ 8) zu t1 mit Eta (η) für die Gesamtstichprobe sowie für Frauen und Männer

| Fragebögen | Gesamt (N =157) | Männer (n=73) | Frauen (n=84) |
|--------------------|-----------------|---------------|---------------|
| | η | η | η |
| Therapiemotivation | 0,030 | 0,210 | 0,219 |
| MCS 12 | 0,163 | 0,128 | 0,205 |
| PCS12 | 0,188 | 0,160 | 0,154 |
| PSQ Gesamt | 0,198 | 0,092 | 0,262 |
| PSQ Sorgen | 0,195 | 0,136 | 0,253 |
| PSQ Anspannung | 0,230 | 0,112 | 0,286 |
| PSQ Freude | 0,145 | 0,117 | 0,153 |
| PSQ Anforderung | 0,018 | 0,053 | 0,058 |
| HADS-Angst | 0,225 | 0,162 | 0,252 |
| HADS-Depression | 0,322 | 0,311 | 0,344 |

Anmerkungen. Eta (η) > 0, 300 mit starkem Zusammenhang ist hervorgehoben.

Wie in Tabelle 12 dargestellt, wiesen Männer ohne Partner*in ($\chi^2(1) = 7,014, p = 0,008, \varphi = 0,310$), ohne Beschäftigungsverhältnis ($\chi^2(1) = 6,889, p = 0,009, \varphi = 0,307$) und ohne Kinder ($\chi^2(1) = 3,927, p = 0,048, \varphi = 0,232$) signifikant häufiger keine Remission zu t1 (HADS-D ≥ 8) auf. Männer mit Hauterkrankungen ($\chi^2(1) = 8,849, p = 0,003, \varphi = 0,348$) erreichten hingegen signifikant häufiger eine Remission (HADS-D < 8). Außerdem erreichten die beiden Männer, welche dauerhaft Analgetika einnahmen, keinen HADS-D < 8 ($\chi^2(1) = 3,948, p = 0,047, \varphi = 0,233$).

Frauen, die unter Schmerzen litten ($\chi^2(1) = 4,947, p = 0,026, \varphi = 0,243$) bzw. Medikamente ($\chi^2(1) = 5,295, p = 0,021, \varphi = 0,251$), Antidepressiva ($\chi^2(1) = 6,779, p = 0,009, \varphi = 0,284$) oder dauerhaft Analgetika ($\chi^2(1) = 4,054, p = 0,044, \varphi = 0,220$) einnahmen, wiesen signifikant häufiger keine Remission zu t1 auf (HADS-D ≥ 8). Dabei waren alle Effekte schwach bis mittelstark ausgeprägt ($|\varphi| > 0,100$ und <0,500).

Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen den Basisdaten und HADS-Depression nach Cut off (< / ≥ 8) zu t1 für Frauen und Männer

| Parameter | Männer (n=73) | | Frauen (n=84) | |
|--|--------------------|---------|--------------------|---------|
| | χ^2/η | p | χ^2/η | p |
| Geschlecht | - | - | - | - |
| Alter | 0,058 ^a | - | 0,100 ^a | - |
| BMI | 0,130 ^a | - | 0,063 ^a | - |
| Soziodemografische Daten | | | | |
| Familienstand | 7,264 | 0,123 | 2,681 | 0,749 |
| Partnerschaft | 7,014 | 0,008** | 0,074 | 0,785 |
| Beschäftigungsstatus ^b | 6,889 | 0,009** | 0,001 | 0,981 |
| Kinder | 3,927 | 0,048* | 1,269 | 0,260 |
| Bildungsgrad | 0,005 ^a | - | 0,112 ^a | - |
| krankheitsbezogene Daten^c | | | | |
| Arbeitsunfähigkeit | 0,621 | 0,431 | 1,532 | 0,216 |
| ambulante Psychotherapie | 2,285 | 0,131 | 0,007 | 0,932 |
| ambulante somatische Behandlung | 0,085 | 0,770 | 2,983 | 0,084 |
| Krankenhausaufenthalt | 0,005 | 0,942 | 0,119 | 0,731 |
| Psychiatrie/Psychosomatik | 0,079 | 0,779 | 1,111 | 0,292 |
| Diagnosen | | | | |
| Hauptdiagnose (F32/F33) | 1,317 | 0,251 | 0,106 | 0,745 |
| Zusatzdiagnosen | 0,255 | 0,614 | - | - |
| Somatisierungsstörung | 0,484 | 0,487 | 0,363 | 0,547 |
| somatoforme Schmerzstörung | 0,111 | 0,739 | 3,214 | 0,073 |
| Angststörungen | 0,082 | 0,775 | 0,093 | 0,761 |
| Stimulantienabusus | 0,351 | 0,553 | 2,880 | 0,090 |
| reaktive und dissoziative Störungen | 0,004 | 0,951 | 0,327 | 0,568 |
| vaskuläre Erkrankungen | 0,079 | 0,779 | 0,278 | 0,598 |
| Bandscheibenerkrankungen und Radikulopathien | 1,071 | 0,301 | 0,363 | 0,547 |
| Schmerzen | 0,042 | 0,837 | 4,947 | 0,026* |
| Schilddrüsendysfunktion | 3,121 | 0,077 | 0,119 | 0,731 |
| Hauterkrankungen | 8,849 | 0,003** | 1,846 | 0,174 |
| Allergien | 0,220 | 0,639 | 0,028 | 0,867 |
| Medikation^d | | | | |
| Medikamente insgesamt | 0,001 | 0,972 | 3,538 | 0,060 |
| Antidepressiva (DM) | 1,215 | 0,234 | 7,354 | 0,007** |
| Antihypertensiva (DM) | 0,876 | 0,349 | 0,425 | 0,514 |
| L-Thyroxin (DM) | 0,720 | 0,396 | 0,538 | 0,463 |
| Antikonvulsiva (DM) | 1,460 | 0,227 | 1,111 | 0,292 |

| Parameter | Männer (n=73) | | Frauen (n=84) | |
|---|---------------|--------|---------------|--------|
| | χ^2/η | p | χ^2/η | p |
| Analgetika (DM) | 3,948 | 0,047* | 4,054 | 0,044* |
| Analgetika (BM) | 3,439 | 0,064 | 0,314 | 0,575 |
| Neuroleptika (BM) | 0,356 | 0,551 | 4,260 | 0,039* |
| Kontrazeptiva | | | 0,199 | 0,656 |
| Suchtmittel | | | | |
| Rauchen | 1,087 | 0,297 | 0,636 | 0,425 |
| Alkohol | 0,120 | 0,729 | 0,028 | 0,867 |
| gefährlicher Alkoholkonsum ^c | 1,277 | 0,258 | 0,327 | 0,568 |
| illegale Drogen | 2,633 | 0,105 | 0,255 | 0,614 |

Anmerkungen. DM=Dauermedikation. BM=Bedarfsmedikation. ^a bei Eta (η) > 0,300 wird von einem starken Zusammenhang ausgegangen. ^b Beschäftigungsstatus ist eine Dummy-Variable (ja/nein). ^c krankheitsbezogene Daten des vorangegangenen Jahres. ^d Medikamente beziehen sich auf die Angaben zur Aufnahme. ^e Frauen: >20g/Tag Männer: >30g/Tag.

*p < 0,050. **p < 0,010

5.3 Veränderung der psychometrischen Parameter zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese

5.3.1 Gesamtstichprobe

Wie in Tabelle 13 dargestellt, veränderten sich die Fragebögen-Scores zur Depressivität (HADS-D), Angst (HADS-A), mentalen Gesundheit (MCS 12) sowie zum Stress (PSQ Gesamt) mit den Subkategorien „Sorgen“, „Anspannung“, „Freude“ und „Anforderungen“ hochsignifikant über die drei Messzeitpunkte ($p < 0,001$). Nur die physische Gesundheit (PCS 12) veränderte sich weniger stark ($p = 0,018$).

Tabelle 13: Beschreibung und Mittelwertvergleich der Fragebögen-Scores zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese für die Gesamtstichprobe

| Fragebögen | T0 | T1 | T2 | $\chi^2 / F(df)$ | p |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | $M \pm SD$ [95%KI] | $M \pm SD$ [95%KI] | $M \pm SD$ [95%KI] | | |
| HADS-Depression | 12,18 ± 3,93 [11,57;12,80] | 7,45 ± 4,63 [6,72;8,18] | 8,55 ± 5,13 [7,74;9,36] | 117,38 | <0,001** |
| HADS-Angst | 10,78 ± 3,62 [10,21;11,35] | 7,24 ± 4,40 [6,54;7,93] | 7,75 ± 4,49 [7,04;8,46] | 83,20 | <0,001** |
| MCS 12 | 27,06 ± 7,75 [25,84;28,29] | 41,55±11,15 [39,80;43,32] | 39,52±11,48 [37,71;41,33] | 133,50 | <0,001** |
| PCS12 | 43,08 ±11,78 [41,23;44,94] | 46,06±10,68 [44,39;47,75] | 45,51±11,03 [43,77;47,25] | 8,01 | 0,018* |
| PSQ Gesamt | 67,98 ±14,26 [65,74;70,23] | 46,68 ± 1,34 [43,31;50,04] | 49,45±22,43 [45,92;52,99] | 105,70 ^a (1,82;283,66) | <0,001** |

| | | | | | |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|----------|
| PSQ Sorgen | 66,85±22,52 [60,67;71,40] | 45,90±26,62 [43,20;55,05] | 47,64±28,42 [42,66;55,59] | 85,65 | <0,001** |
| PSQ Anspannung | 75,96±18,55 [74,51;82,63] | 49,38±25,42 [49,35;60,97] | 53,09±27,11 [51,81;63,82] | 122,20 | <0,001** |
| PSQ Freude | 20,56±15,68 [16,09;23,47] | 43,35±24,04 [33,88;44,38] | 38,09±25,69 [28,83;40,38] | 109,43 | <0,001** |
| PSQ Anforderung | 49,77±23,38 [45,56;56,03] | 34,78±23,05 [31,89;43,03] | 35,16±22,90 [30,64;41,42] | 46,11 | <0,001** |
| Motivation | 27,96 ± 6,34 | - | - | - | - |

Anmerkungen. parametrische Varianzanalyse bei Normalverteilung ($F(df)$) und Varianzanalyse nach Friedman bei nonparametrischer Verteilung (χ^2). Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2). N=157 zu allen Zeitpunkten. ^a Greenhouse-Geisser-Korrektur bei verletzter Sphärizität der parametrischen Varianzanalyse.

* $p < 0,050$, ** $p < 0,010$

Aus Tabelle 14 geht hervor, dass sich alle Fragebögen-Scores sowohl zu t1 als auch zu t2 hochsignifikant verbesserten ($p < 0,001$), nur die Veränderung des PCS 12 war ausschließlich zwischen t0 und t1 signifikant ($p = 0,016$).

Zwischen t1 und t2 stieg der HADS-D im Mittel wieder hochsignifikant an ($z = -0,334$, $p = 0,009$) und PSQ Freude sank signifikant ($z = 0,306$, $p = 0,020$), während sich die anderen Scores nicht signifikant veränderten ($p > 0,050$).

Tabelle 14: paarweiser Mittelwertvergleich der Fragebogen-Scores zwischen zwei Zeitpunkten bezogen auf die Gesamtstichprobe

| Fragebögen | $\Delta T0-T1$ | | $\Delta T1-T2$ | | $\Delta T0-T2$ | |
|-------------|-----------------|----------|-----------------|---------|-----------------|----------|
| | $z / MD \pm SD$ | p | $z / MD \pm SD$ | p | $z / MD \pm SD$ | p |
| HADS-D | 1,146 | <0,001** | -0,334 | 0,009** | 0,812 | <0,001** |
| HADS-A | 0,933 | <0,001** | -0,175 | 0,362 | 0,758 | <0,001** |
| MCS 12 | -1,207 | <0,001** | 0,178 | 0,342 | -1,029 | <0,001** |
| PCS12 | -0,315 | 0,016* | 0,115 | 0,929 | -0,201 | 0,226 |
| PSQ Gesamt | 21,307±1,664 | <0,001** | -2,775±1,326 | 0,114 | 18,532±1,758 | <0,001** |
| Sorgen | 0,927 | <0,001** | -0,143 | 0,613 | 0,783 | <0,001** |
| Anspannung | 1,096 | <0,001** | -0,137 | 0,675 | 0,959 | <0,001** |
| Freude | -1,080 | <0,001** | 0,306 | 0,020* | -0,774 | <0,001** |
| Anforderung | 0,589 | <0,001** | 0,073 | 1,000 | 0,662 | <0,001** |

Anmerkungen. post-hoc-Test nach Bonferroni für die Differenzen der Fragebögen-Scores zwischen zwei Zeitpunkten. Mittlere Differenz (MD) und Standardfehler (SD) für parametrische Varianzanalyse. Z-Wert (z) für nonparametrische Varianzanalyse. $\Delta T0-T1$ = Differenz zwischen Aufnahme-Entlassung. $\Delta T0-T2$ = Differenz zwischen Aufnahme-Katamnese. $\Delta T1-T2$ = Differenz zwischen Entlassung-Katamnese. N=157 zu allen Zeitpunkten.

* $p < 0,050$, ** $p < 0,010$ bei Mehrfachvergleich nach Bonferroni angepasst.

5.3.2 Frauen und Männer unterschieden sich kaum hinsichtlich Veränderungen der psychometrischen Parameter

Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass sich Männer und Frauen zu keinem Zeitpunkt in ihrer Depressivität (HADS-D), mentalen Gesundheit (MCS 12), Therapiemotivation sowie in den Subskalen des PSQ Stress-Fragebogens „Sorgen“ und „Anforderungen“ unterschieden ($p \geq 0,0167$ nach Bonferronikorrektur). Zu t0 schätzten Männer ihre physische Gesundheit (PCS 12) signifikant höher ein als Frauen ($U = 2362,00$, $Z = -2,48$, $p = 0,013$). Zu t1 waren die Scores der Männer für HADS-Angst ($U = 3767,50$, $Z = 2,48$, $p = 0,013$), PSQ-Gesamt ($t(155,00) = -2,55$, $p = 0,012$) und PSQ „Anspannung“ ($U = 3891,50$, $Z = 2,92$, $p = 0,004$) signifikant niedriger. Außerdem gaben Männer zu t1 signifikant höhere Werte in der PSQ-Subkategorie „Freude“ an ($U = 2310,50$, $Z = -2,67$, $p = 0,008$). Dabei entsprachen alle Unterschiede einem schwachen Effekt ($r < 0,3$). Zu t2 bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern mehr ($p \geq 0,0167$ nach Bonferronikorrektur).

Tabelle 15: Beschreibung und Mittelwertvergleich der Fragebögen-Scores zwischen Männern und Frauen zur Aufnahme, Entlassung und Katamnese

| Fragebögen | Männer (n=73) | Frauen (n=84) | Wert | Freiheitsgrad | p | r |
|-----------------|---------------|---------------|-----------|---------------|--------|------|
| | <i>M ± SD</i> | <i>M ± SD</i> | | | | |
| HADS-Depression | | | | | | |
| T0 | 12,23 ± 3,66 | 12,14 ± 4,16 | T 0,14 | Df 155,00 | 0,887 | |
| T1 | 6,62 ± 4,42 | 8,18 ± 4,71 | U 3722,00 | Z 2,32 | 0,021 | |
| T2 | 8,27 ± 4,94 | 8,79 ± 5,31 | U 3236,50 | Z 0,60 | 0,548 | |
| HADS-Angst | | | | | | |
| T0 | 10,44 ± 3,41 | 11,07 ± 3,79 | T -1,09 | Df 155,00 | 0,276 | |
| T1 | 6,21 ± 7,71 | 8,13 ± 4,76 | U 3767,50 | Z 2,48 | 0,013* | 0,20 |
| T2 | 6,85 ± 4,33 | 8,54 ± 4,51 | U 3689,50 | Z 2,20 | 0,028 | |
| MCS 12 | | | | | | |
| T0 | 26,80 ± 7,45 | 27,29 ± 8,04 | T -0,39 | DF 155,00 | 0,695 | |
| T1 | 43,43 ± 10,67 | 39,93 ± 11,37 | U 2531,50 | Z -1,88 | 0,060 | |
| T2 | 40,86 ± 11,42 | 38,36 ± 11,47 | U 2672,00 | Z -1,39 | 0,166 | |
| PCS12 | | | | | | |
| T0 | 45,68 ± 11,51 | 40,83 ± 11,61 | U 2362,00 | Z -2,48 | 0,013* | 0,20 |
| T1 | 48,42 ± 9,15 | 44,02 ± 11,52 | U 2395,50 | Z -2,36 | 0,018 | |
| T2 | 47,31 ± 9,61 | 43,95 ± 11,98 | U 2600,00 | -1,640 | 0,101 | |
| PSQ Gesamt | | | | | | |
| T0 | 66,93 ± 13,56 | 68,89 ± 14,87 | T -0,86 | Df 155,00 | 0,393 | |
| T1 | 42,10 ± 19,58 | 50,65 ± 22,10 | T -2,55 | Df 155,00 | 0,012* | 0,20 |
| T2 | 46,42 ± 21,08 | 52,09 ± 23,34 | T -1,59 | Df 155,00 | 0,114 | |
| Sorgen | | | | | | |
| T0 | 67,76 ± 19,81 | 66,03 ± 24,72 | U 2987,50 | Z -2,78 | 0,781 | |
| T1 | 42,19 ± 25,51 | 49,13 ± 27,30 | U 3535,50 | Z 1,66 | 0,097 | |

| Fragebögen | Männer (n=73) | Frauen (n=84) | Wert | Freiheitsgrad | p | r |
|-------------|---------------|---------------|-----------|---------------|--------|------|
| | M ± SD | M ± SD | | | | |
| T2 | 45,94 ± 26,86 | 49,13 ± 29,79 | U 3223,00 | Z 0,55 | 0,579 | |
| Anspannung | | | | | | |
| T0 | 72,97 ± 18,02 | 78,57 ± 18,72 | U 3687,50 | Z 2,20 | 0,028 | |
| T1 | 42,74 ± 22,13 | 55,16 ± 26,77 | U 3891,50 | Z 2,92 | 0,004* | 0,23 |
| T2 | 47,67 ± 25,57 | 57,81 ± 27,66 | U 3736,00 | Z 2,36 | 0,018 | |
| Freude | | | | | | |
| T0 | 21,46 ± 14,07 | 19,78 ± 17,00 | U 2654,50 | Z -1,46 | 0,144 | |
| T1 | 48,22 ± 23,08 | 39,13 ± 24,20 | U 2310,50 | Z -2,67 | 0,008* | 0,21 |
| T2 | 42,10 ± 24,14 | 34,60 ± 26,62 | U 2411,50 | Z -2,31 | 0,021 | |
| Anforderung | | | | | | |
| T0 | 48,58 ± 22,62 | 50,79 ± 24,11 | T -0,59 | Df 155,00 | 0,557 | |
| T1 | 31,69 ± 19,33 | 37,46 ± 25,66 | U 3327,50 | Z 0,93 | 0,355 | |
| T2 | 34,16 ± 20,58 | 36,03 ± 24,84 | U 3124,50 | Z 0,21 | 0,836 | |
| Motivation | | | | | | |
| T0 | 27,53 ± 6,55 | 28,33 ± 6,18 | U 3235,50 | Z 0,60 | 0,550 | |

Anmerkungen. t-Test für unabhängige Stichproben bei Normalverteilung, Mann-Whitney-U-Test bei non-parametrischer Verteilung für Mittelwertvergleiche zwischen Männern und Frauen. r=Korrelationskoeffizient.

*p < 0,0167 bei multiplem Testen nach Bonferroni angepasst.

Im Folgenden sind die Verläufe der psychometrischen Parameter für Frauen und Männer graphisch dargestellt. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen war lediglich der PSQ-Gesamt-Score zu allen Zeitpunkten normalverteilt. Wie in Abbildung 5 zu sehen, sanken die Werte der Fragebögen HADS-Depression und HADS-Angst sowohl bei Männern als auch bei Frauen von t0 zu t1 hochsignifikant ($p < 0,001$)²⁸ und die mentale Gesundheit (MCS 12) stieg zwischen t0 und t1 hochsignifikant an²⁹. Die Veränderung der physischen Gesundheit (PCS 12) war hingegen nicht signifikant³⁰. Während sich die restlichen Scores von t1 zu t2 nicht signifikant veränderten³¹, stieg der HADS-Depressions-Score der Männer zu t2 wieder signifikant an ($z = -0,466, p = 0,015$).

²⁸ Δ t0-t1: HADS-D (Frauen: $z = 0,994, p < 0,001$; Männer: $z = 1,322, p < 0,001$). HADS-A (Frauen: $z = 0,786, p < 0,001$; Männer: $z = 1,103, p < 0,001$).

²⁹ Δt0-t1: MCS 12 (Frauen: $z = -1,173, p < 0,001$; Männer: $z = -1,247, p < 0,001$).

³⁰ PCS 12: Frauen: $\chi^2=4,245, p=0,120, n=84$; Männer: $\chi^2=3,945, p=0,139, n=73$.

³¹ Δt1-t2: HADS-D (Frauen: $z = -0,220, p = 0,460$). HADS-A (Frauen: $z = -0,161, p = 0,893$; Männer: $z = -0,192, p = 0,740$). MCS 12 (Frauen: $z = 0,167, p = 0,840$; Männer: $z = 0,192, p = 0,740$).

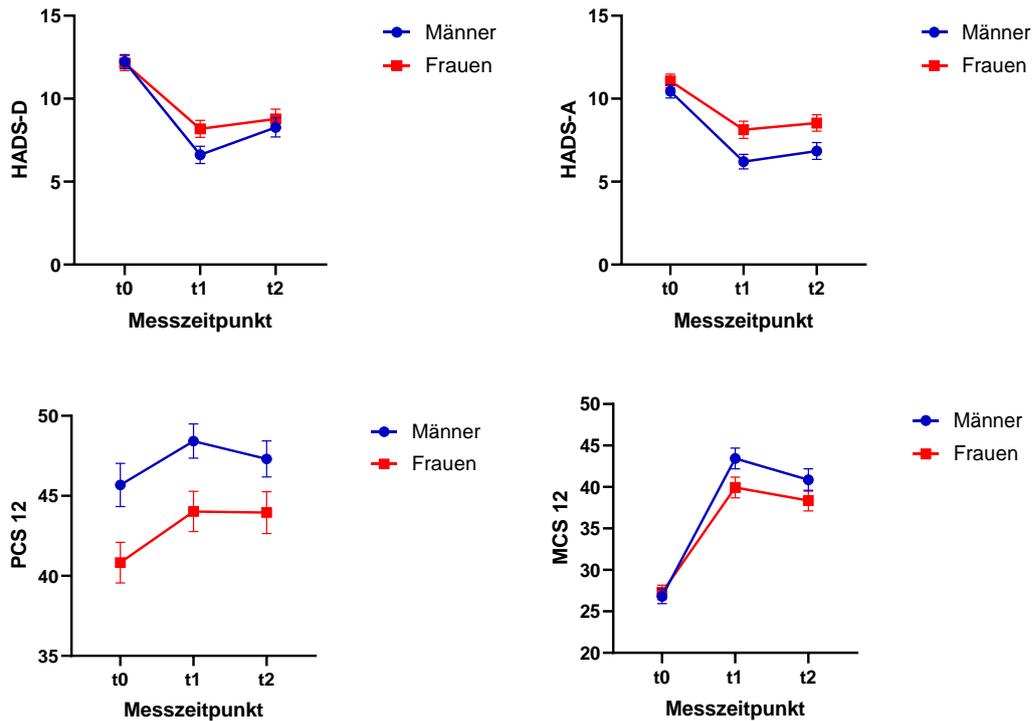


Abbildung 5. Darstellung der Fragebögen-Score-Verläufe zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2) für HADS-Depression, HADS-Angst, MCS 12 (mentale Gesundheit) und PCS 12 (physische Gesundheit) nach Geschlecht. Fehlerbalken=Standardfehler (SEM).

Abbildung 6 zeigt die Verläufe des PSQ-Gesamt-Scores sowie der PSQ-Subkategorien „Freude“, „Sorgen“, „Anforderung“ und Anspannung“ für Frauen und Männer. Die Werte des Gesamt-Scores sowie der Subkategorien verbesserten sich signifikant von t0 zu t1 sowohl bei Frauen als auch bei Männern³². Von t1 zu t2 waren hingegen keinerlei signifikante Veränderungen zu beobachten³³.

³²Δt0-t1: PSQ-Gesamt (Frauen: MD = 18,238, SD = 2,318, p < 0,001; Männer: MD = 24,838, SD = 2,333, p < 0,001). PSQ-Sorgen (Frauen: z = 0,863, p < 0,001; Männer: z = 1,000, p < 0,001). PSQ-Anspannung (Frauen: z = 0,970, p < 0,001; Männer: z = 1,240, p < 0,001). PSQ-Freude (Frauen: z = -0,952, p < 0,001; Männer: z = -1,226, p < 0,001). PSQ-Anforderung (Frauen: z = 0,548, p < 0,001; Männer: z = 0,637, p < 0,001).

³³Δt1-t2: PSQ-Gesamt (Frauen: MD = -1,44, SD = 1,795, p = 1,000; Männer: MD = -4,315, SD = 1,965, p = 0,094). PSQ-Sorgen (Frauen: z = -0,065, p = 1,000; Männer: z = -0,233, p = 0,478). PSQ-Anspannung (Frauen: z = -0,083, p = 1,000; Männer: z = 0,199, p = 0,690). PSQ-Freude (Frauen: z = -0,262, p = 0,269; Männer: z = 0,356, p = 0,094). PSQ-Anforderung (Frauen: z = 0,119, p = 1,000; Männer: z = 0,021, p = 1,000).

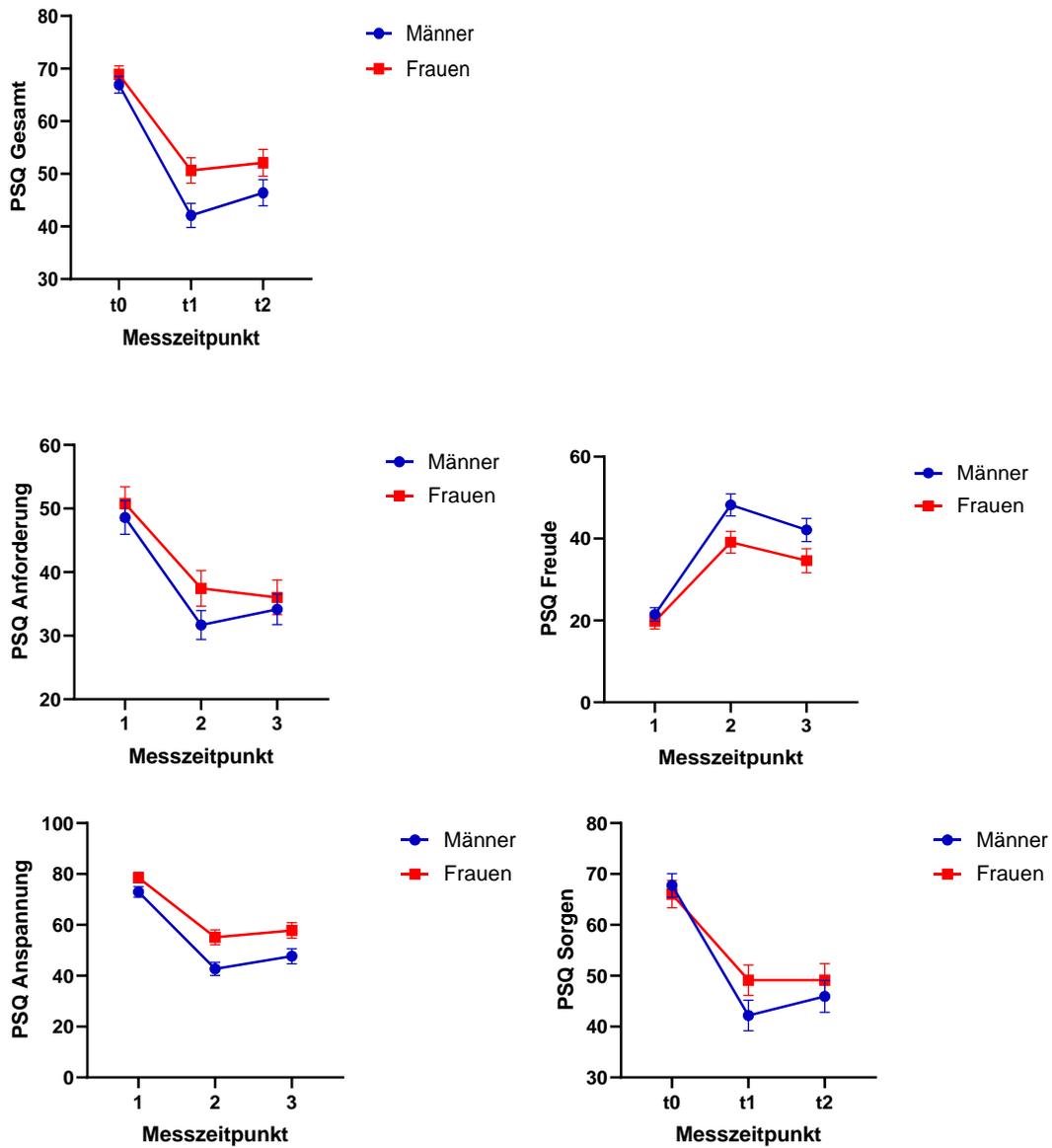


Abbildung 6. Darstellung der Fragebögen-Score-Verläufe zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2) für den PSQ-Stress-Gesamt-Score sowie für die Subkategorien „Freude“, „Sorgen“, „Anforderung“ und „Anspannung“. Fehlerbalken=Standardfehler (SEM).

5.4 Subgruppenanalysen der Depressivitätsverläufe nach Pharmakotherapie, Hauptdiagnose sowie Altersgruppen im Geschlechtervergleich

5.4.1 Darstellung des Depressivitätsverlaufs der Frauen und Männer mit und ohne Einnahme von Antidepressiva

Abbildung 7 stellt den Verlauf der HADS-Depressions-Scores für Männer und Frauen mit und ohne Antidepressivatherapie dar (AD/ohne AD). Graphisch fällt ins Besondere auf, dass Frauen mit AD die höchsten HADS-D-Werte zu allen Zeitpunkten aufweisen.

Der HADS-D-Score sank bei allen Subgruppen von t0 zu t1 signifikant³⁴. Von t1 zu t2 stieg der Score lediglich bei Männern mit AD wieder signifikant an ($\Delta t1-t2$: $z = -0,608$, $p = 0,027$). Die anderen Subgruppen wiesen keine signifikante Veränderung von t1 zu t2 auf.

Während sich Frauen mit und ohne AD zu t0 nicht unterschieden ($t(82) = -1,90$, $p = 0,060$), waren Frauen mit AD sowohl zu t1 ($t(82) = -4,42$, $p < 0,001$) als auch zu t2 ($U=1221,00$, $Z=3,06$, $p=0,002$) signifikant depressiver. Die Subgruppen der Männer unterschieden sich hingegen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (t0: $t(71) = -1,44$, $p = 0,154$; t1: $U = 766,00$, $Z = 1,108$, $p = 0,268$; t2: $t(71) = -1,77$, $p = 0,081$).

³⁴ Frauen ohne AD ($\chi^2=37,61$, $p<0,001$, $n=40$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1$: $z=1,288$, $p<0,001$, $\Delta t1-t2$: $z= -0,362$, $p=0,315$). Frauen mit AD ($\chi^2=15,20$, $p<0,001$, $n=44$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1$: $z=0,727$, $p=0,002$, $\Delta t1-t2$: $z= -0,091$, $p=1,000$). Männer ohne AD ($\chi^2=43,30$, $p<0,001$, $n=36$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1$: $z=1,431$, $p<0,001$, $\Delta t1-t2$: $z= -0,319$, $p=0,526$). Männer mit AD ($\chi^2=29,14$, $p<0,001$, $n=37$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1$: $z=1,216$, $p<0,001$).

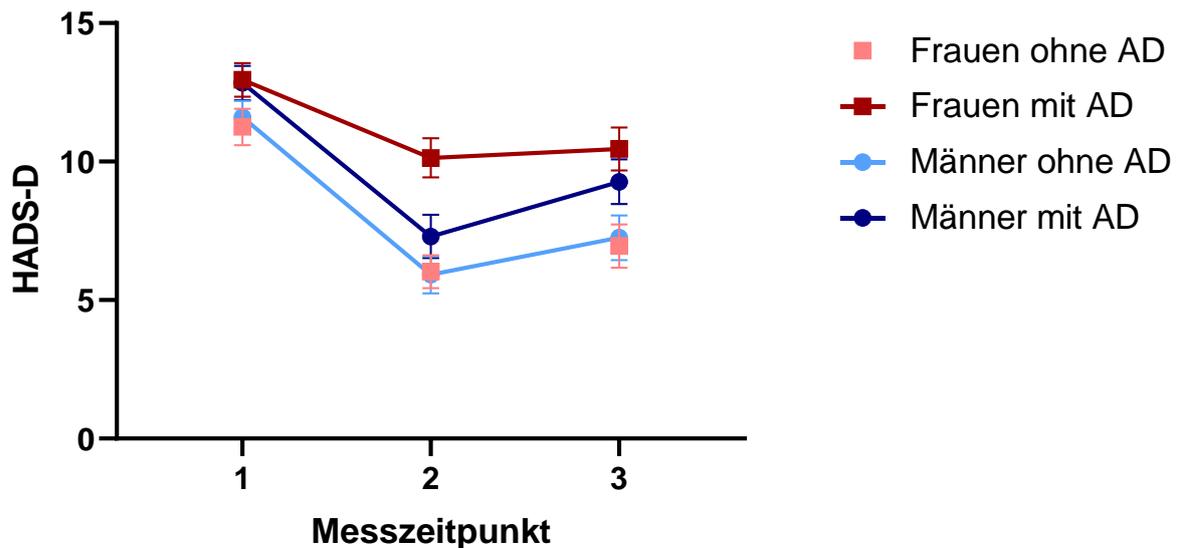


Abbildung 7. Darstellung des HADS-Depressionsverlaufs nach Geschlecht und Antidepressivatherapie (AD) zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung(t1) und Katamnese (t2). Männer mit AD: n=37, Männer ohne AD: n=36, Frauen mit AD: n=44, Frauen ohne AD: n=40. Fehlerbal-ken=Standardfehler (SEM).

Tabelle 16: Beschreibung des HADS-Depressions-Scores für Frauen und Männer mit und ohne Antidepressiva zu den drei Messzeitpunkten

| | Frauen mit AD M ± SD | Frauen ohne AD M ± SD | Männer mit AD M ± SD | Männer ohne AD M ± SD |
|----|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| T0 | 12,95 ± 4,02 | 11,25 ± 4,19 | 12,84 ± 3,75 | 11,61 ± 3,52 |
| T1 | 10,14 ± 4,67 | 6,03 ± 3,75 | 7,30 ± 4,75 | 5,92 ± 4,01 |
| T2 | 10,45 ± 5,16 | 6,95 ± 4,91 | 9,27 ± 4,91 | 7,25 ± 4,83 |

Anmerkungen. Beschreibung der Mittelwerte (M) und der Standardabweichungen (SD) für HADS-Depression der Frauen und Männer nach Einnahme von Antidepressiva (AD) zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese(t2).

5.4.2 Darstellung des Depressivitätsverlaufs der Frauen und Männer mit erstmaliger bzw. rezidivierender depressiver Episode

Abbildung 8 veranschaulicht die Entwicklung der HADS-Depressions-Scores nach Geschlecht und Hauptdiagnose (F32/F33) über die drei Messzeitpunkte. Die Grafik zeigt, dass die Scores aller Subgruppen von t0 zu t1 sinken und von t1 zu t2 konstant bleiben, wohingegen der Score der Männer mit rezidivierender Episode (F33) anzusteigen scheint.

Bei der statistischen Überprüfung bestätigte sich, dass der HADS-D-Score bei allen Subgruppen von t0 zu t1 signifikant abnahm³⁵. Von t1 zu t2 stieg der HADS-D-Score lediglich bei Männern mit der Diagnose F33 wieder signifikant an (t1-t2: $z = -0,652$, $p = 0,005$). Die anderen Subgruppen wiesen keine signifikante Veränderung von t1 zu t2 auf.

Frauen mit F32 und F33 unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (t0: $t(82) = -0,62$, $p = 0,540$; t1: $t(47,95) = -0,50$, $p = 0,647$; t2: $t(82) = -0,67$, $p = 0,508$). Männer mit F33 waren zu t0 ($t(71) = -2,64$, $p = 0,010$) und zu t2 ($t(63,23) = -3,31$, $p = 0,002$) signifikant depressiver als Männer mit F32, zu t1 bestand jedoch kein Unterschied ($U = 725,50$, $Z = 1,20$, $p = 0,230$).

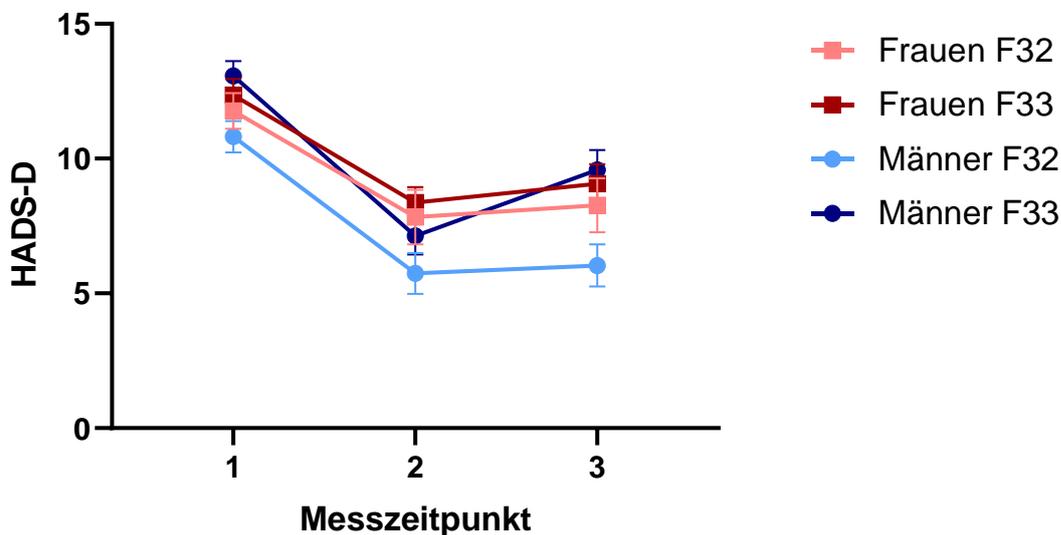


Abbildung 8. Darstellung der HADS-Depressivitätsverläufe nach Geschlecht und Hauptdiagnose (F32-erstmalig, F33-rezidivierend) zu den Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1), Katamnese (t2). Männer F32: $n=27$, Männer F33: $n=46$, Frauen F32: $n=30$, Frauen F33: $n=54$. Fehlerbalken=Standardfehler (SEM)

³⁵ Frauen F32 ($\chi^2=12,82$, $p=0,002$, $n=30$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1: z=0,833$, $p=0,004$, $\Delta t1-t2: z= -0,217$, $p=1,000$). Frauen F33 ($\chi^2=37,26$, $p<0,001$, $n=54$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1: z=1,083$, $p<0,001$, $\Delta t1-t2: z= -0,222$, $p=0,745$). Männer F32 ($\chi^2=27,61$, $p<0,001$, $n=27$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1: z=1,241$, $p<0,001$, $\Delta t1-t2: z= -0,148$, $p=1,000$). Männer F33 ($\chi^2=44,88$, $p<0,001$, $n=46$; paarweiser Vergleich nach Bonferroni: $\Delta t0-t1: z=1,370$, $p<0,001$).

Tabelle 17: Beschreibung des HADS-Depressions-Scores für Frauen und Männer mit erstmaliger (F32) bzw. rezidivierender (F33) depressiver Episode zu den drei Messzeitpunkten

| | Frauen mit F32 M ± SD | Frauen mit F33 M ± SD | Männer mit F32 M ± SD | Männer mit F33 M ± SD |
|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| T0 | 11,77 ± 3,61 | 12,35 ± 4,46 | 10,81 ± 3,00 | 13,07 ± 3,79 |
| T1 | 7,83 ± 5,55 | 8,37 ± 4,22 | 5,74 ± 3,93 | 7,13 ± 4,66 |
| T2 | 8,27 ± 5,47 | 9,07 ± 5,26 | 6,04 ± 4,08 | 9,59 ± 4,97 |

Anmerkungen. Beschreibung der Mittelwerte (M) und der Standardabweichungen (SD) für HADS-Depression der Frauen und Männer mit erstmaliger (F32) und rezidivierender (F33) depressiver Episode zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese(t2).

5.4.3 Darstellung des Depressivitätsverlaufs der Frauen und Männer nach Altersgruppen

Abbildung 9 stellt die Verteilung der HADS-Depressions-Scores nach den Altersgruppen für beide Geschlechter zu den drei Messzeitpunkten dar. Die Grafik lässt vermuten, dass sich die HADS-D-Werte der männlichen Altersgruppen zu allen Zeitpunkten ähneln, wohingegen die weiblichen Altersgruppen stärker zu differieren scheinen.

Es konnte bestätigt werden, dass sich die HADS-D-Scores der männlichen Altersgruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschieden ($t_0: \chi^2(2) = 0,68, p = 0,713, t_1: \chi^2(2) = 0,21, p = 0,902, t_2: \chi^2(2) = 0,12, p = 0,941$).

Bei den Frauen war ein signifikanter Unterschied nur zu t_0 zwischen der mittleren und der jüngsten Altersgruppe zu verzeichnen ($\chi^2(2) = 6,00, p = 0,050$)³⁶. Tabelle 18 ist zu entnehmen, dass Frauen zwischen 18 und 29 Jahren zu t_0 die niedrigsten HADS-D-Werte aufwiesen ($M = 10,75, SD = 3,60$) und zu t_1 als einzige Altersgruppe den Bereich der Remission erreichten ($HADS-D < 8$). Frauen zwischen 30 und 49 Jahren wiesen sowohl die größte Depressivitätsreduktion zwischen t_0 und t_1 als auch den größten Anstieg zwischen t_1 und t_2 auf (siehe Tabelle 18). Zu t_1 ($F(2,84) = 2,47, p = 0,291$) und t_2 ($F(2,84) = 3,68, p = 0,159$) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den

³⁶ Paarweiser Vergleich nach Bonferroni für Frauen zu t_0 : 18-29/30-49 J.: $z = -15,78, p = 0,043$; 18-29/≥50: $z = -7,84, p = 0,697$; 30-49/≥50: $z = 7,94, p = 0,666$

Altersgruppen. Innerhalb der Altersgruppen unterschieden sich die Frauen und Männer zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander³⁷.

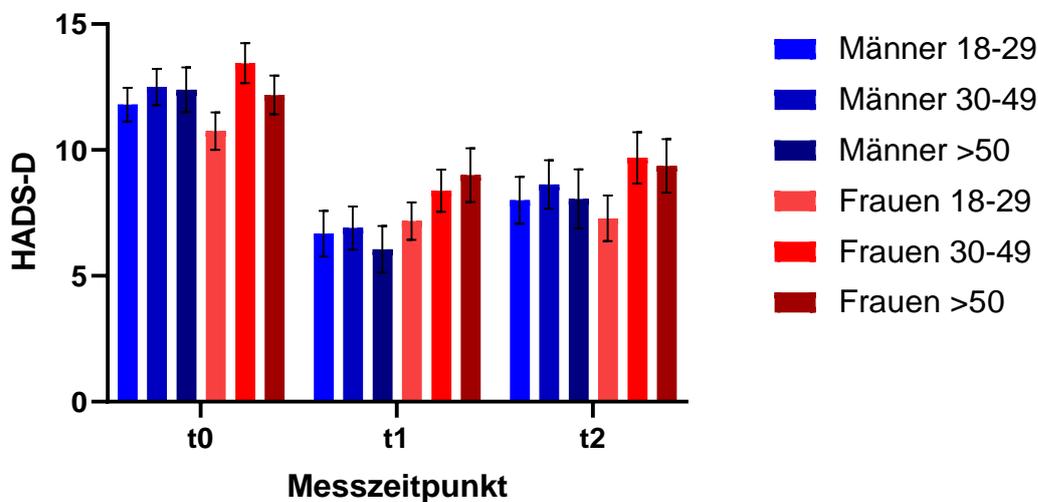


Abbildung 9. Darstellung des HADS-Depressions-Scores nach Altersgruppen sowie Geschlecht zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2). Männer 18-29 Jahre: n=25, Männer 30-49 J.: n=30, Männer ≥ 50 J.: n=18, Frauen 18-29 J.: n=28, Frauen 30-49J: n=29, Frauen ≥ 50 J.: n=27. Fehlerbalken=Standardfehler (SEM)

Tabelle 18: Beschreibung des HADS-Depressions-Scores für die Frauen nach Altersgruppen zu den drei Messzeitpunkten

| | 18-29 Jahre (n= 28) | 30-49 Jahre (n= 29) | ≥ 50 Jahre (n= 27) |
|----|---------------------|---------------------|-------------------------|
| | M \pm SD | M \pm SD | M \pm SD |
| T0 | 10,75 \pm 3,90 | 13,45 \pm 4,26 | 12,19 \pm 3,99 |
| T1 | 7,18 \pm 3,94 | 8,38 \pm 4,53 | 9,00 \pm 5,56 |
| T2 | 7,29 \pm 4,79 | 9,69 \pm 5,47 | 9,37 \pm 5,52 |

Anmerkungen. Beschreibung der Mittelwerte (M) und der Standardabweichungen (SD) für HADS-Depression der Frauen nach Altersgruppen zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese(t2).

³⁷ Mann-Whitney-U Geschlechterunterschied für: 18-29 Jährige (t0: U=292,00,Z=-1,04,p=0,297, t1: U=390,50, Z=0,73, p=0,469, t2: U=315,00,Z=-0,62,p=0,537), 30-49 Jährige (t0: U=500,50,Z=1,00,p=0,319, t1: U=530,00, Z=1,45, p=0,148, t2: U=488,50,Z=0,81,p=0,416), ≥ 50 Jährige (t0: U=231,00,Z=-0,28,p=0,780, t1: U=319,00, Z=1,77, p=0,078, t2: U=275,00,Z=0,74,p=0,457)

5.5 Veränderung des morgendlichen Serumcortisols zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese

Wie Tabelle 19 zu entnehmen, lag das Serumcortisol zu t0 mit $M=18,38$ ($SD=5,87$) insgesamt im oberen Normbereich ($5,00 - 20,00 \mu\text{g/dl}$). Der Cortisolspiegel sank über die Messzeitpunkte signifikant ab ($\chi^2 = 9,80$, $p = 0,007$). An Hand der paarweisen Vergleiche wurde deutlich, dass lediglich der Unterschied zwischen den Serumcortisolwerten zu t0 und den Werten zu t2 signifikant war ($z = 0,344$, $p= 0,007$)³⁸.

Tabelle 19 und Abbildung 10 verdeutlichen, dass Frauen zu allen Zeitpunkten höhere Serumcortisolwerte aufwiesen als Männer, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant ($p > 0,050$). Während der Cortisolspiegel der Frauen über die Zeit signifikant sank ($\chi^2 = 8,46$, $p = 0,015$, $n = 84$)³⁹, veränderte sich der Cortisolspiegel der Männer nicht signifikant ($F(2,144) = 2,46$, $p = 0,089$).⁴⁰

Tabelle 19: Beschreibung der Serumcortisolwerte zu den drei Messzeitpunkten sowie Mittelwertvergleich zwischen den Geschlechtern

| | Gesamt (N=157) | Männer (n=73) | Frauen (n=84) | | | |
|----|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|----------|----------|
| | $M \pm SD$ [95%KI] | $M \pm SD$ [95%KI] | $M \pm SD$ [95%KI] | <i>U</i> | <i>Z</i> | <i>p</i> |
| T0 | $18,38 \pm 5,87$ [17,46;19,31] | $17,21 \pm 4,65$ [16,12;18,29] | $19,41 \pm 6,62$ [17,97;20,84] | 3508,00 | 1,56 | 0,120 |
| T1 | $17,14 \pm 5,57$ [16,26;18,01] | $16,51 \pm 4,53$ [15,45;17,57] | $17,68 \pm 6,30$ [16,32;19,05] | 3287,50 | 0,78 | 0,436 |
| T2 | $16,63 \pm 5,76$ [15,73;17,54] | $15,75 \pm 4,75$ [14,65;16,87] | $17,39 \pm 6,44$ [16,00;18,79] | 3448,00 | 1,34 | 0,179 |

Anmerkungen. Mann-Whitney-U-Test bei nonparametrischer Verteilung für Mittelwertvergleiche des Serumcortisols zwischen Männern und Frauen zu den drei Messzeitpunkten. N=157 zu allen Zeitpunkten. Signifikanz bei $p < 0,050$.

³⁸ Gesamtstichprobe: Δt_0-t_1 : $z=0,239$, $p=0,103$; Δt_1-t_2 : $z=0,105$, $p=1,000$.

³⁹ Frauen: Δt_0-t_1 : $z=0,292$, $p=0,176$; Δt_1-t_2 : $z=0,149$, $p=1,000$; Δt_0-t_2 : $z=0,440$, $p=0,013$

⁴⁰ Das Serumcortisol der Männer war zu allen Zeitpunkten normalverteilt, das Serumcortisol der Gesamtstichprobe sowie der Frauen war nicht normalverteilt.

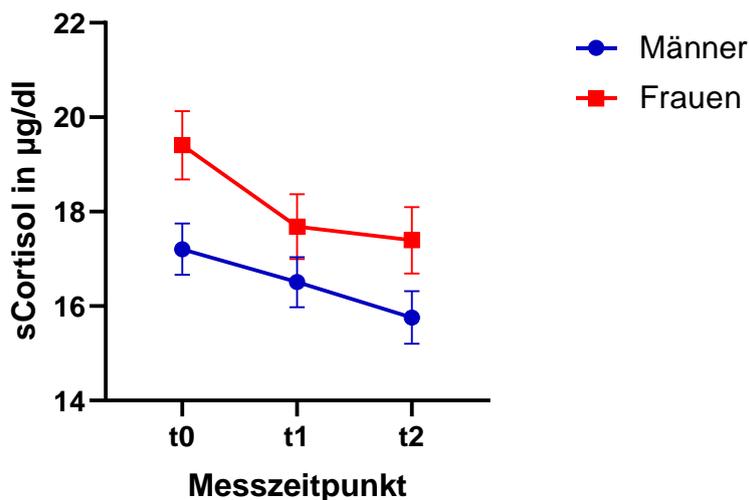


Abbildung 10. Darstellung des Serumcortisolverlaufs nach Geschlecht zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2). Fehlerbalken=Standardfehler (SEM).

5.5.1 Darstellung des Serumcortisolverlaufs der Frauen und Männer nach erstmaliger bzw. rezidivierender depressiver Episode

Abbildung 11 veranschaulicht den Verlauf des Serumcortisols nach Geschlecht und Hauptdiagnose (F32/F33) zu den drei Messzeitpunkten. An Hand der Grafik wird deutlich, dass der Cortisolspiegel der Frauen mit der Diagnose F32 im Vergleich zu den anderen Subgruppen zu t0 am höchsten ist und zu t1 am stärksten absinkt. Die beiden Subgruppen der Männer weisen zwischen t0 und t1 einen nahezu identischen Serumcortisolverlauf auf, allerdings steigt der Spiegel der Männer mit F32 zu t2 wieder an, während das Serumcortisol der Männer mit F33 zu t2 absinkt.

An Hand der statistischen Überprüfung wurde deutlich, dass lediglich der Cortisolspiegel der Frauen mit F32 über die Zeit signifikant sank ($\chi^2 = 6,067$, $p = 0,048$, $n = 30$), allerdings war keine der post-hoc-Analysen nach der Bonferronikorrektur noch signifikant⁴¹. Die anderen Subgruppen veränderten sich nicht signifikant über die Zeit⁴².

⁴¹ Frauen F32: Δt_0-t_1 : $z=0,533$, $p=0,117$; Δt_1-t_2 : $z=0,033$, $p=1,000$; Δt_0-t_2 : $z=0,567$, $p=0,117$

⁴² Frauen F33: $\chi^2=3,749$, $p=0,153$, $n=54$; Männer F32: $\chi^2=0,692$, $p=0,708$, $n=27$; Männer F33: $\chi^2=3,355$, $p=0,187$, $n=46$

Zu den Messzeitpunkten unterschieden sich weder die Subgruppen der Frauen⁴³ noch der Männer⁴⁴ signifikant voneinander.

Auch der grafisch sichtbare Unterschied zwischen dem Serumcortisolspiegel der Frauen und der Männer mit F32 zu t0 war statistisch nicht signifikant (U = 506,00, Z = 1,61, p = 0,106).

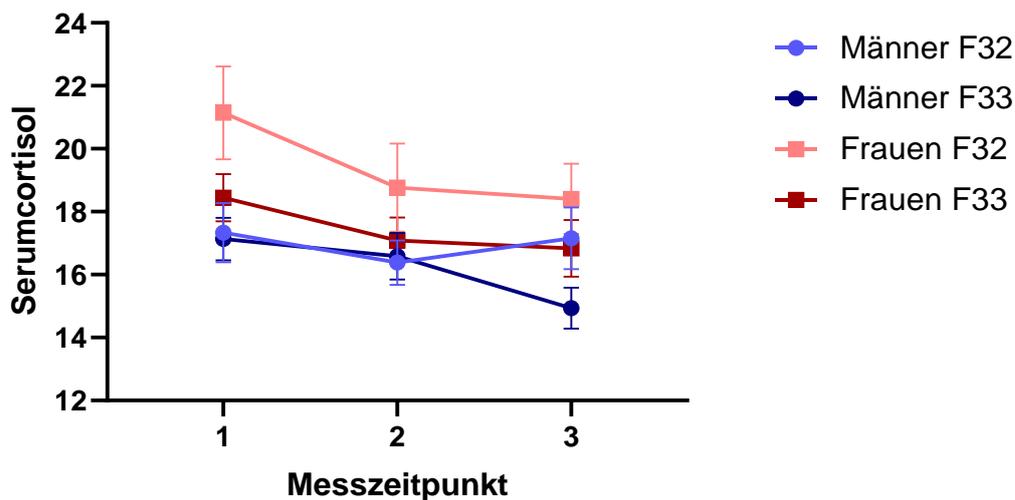


Abbildung 11. Darstellung der Serumcortisolverläufe nach Geschlecht und Hauptdiagnose (F32-erstmalig, F33-rezidivierend) zu den Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1), Katamnese (t2). Männer F32: n=27, Männer F33: n=46, Frauen F32: n=30, Frauen F33: n=54. Fehlerbalken=Standardfehler (SEM)

Tabelle 20: Beschreibung des Serumcortisols für Frauen und Männer mit erstmaliger (F32) bzw. rezidivierender (F33) depressiver Episode zu den drei Messzeitpunkten

| | Frauen mit F32 M ± SD | Frauen mit F33 M ± SD | Männer mit F32 M ± SD | Männer mit F33 M ± SD |
|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| T0 | 21,14 ± 8,06 | 18,45 ± 5,51 | 17,33 ± 4,89 | 17,13 ± 4,56 |
| T1 | 18,76 ± 7,68 | 17,08 ± 5,37 | 16,38 ± 3,67 | 16,58 ± 5,01 |
| T2 | 18,41 ± 6,11 | 16,83 ± 6,61 | 17,16 ± 5,09 | 15,94 ± 4,39 |

Anmerkungen. Beschreibung der Mittelwerte (M) und der Standardabweichungen (SD) des Serumcortisols der Frauen und Männer mit erstmaliger (F32) und rezidivierender (F33) depressiver Episode zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese(t2).

⁴³ Frauen: t0 (U=664,50, Z=-1,36, p=0,174), t1 (U=726,50, Z=-0,780, p=0,436), t2 (U=696,00, Z=-1,06, p=0,287).

⁴⁴ Männer: t0 (t(71)=0,179, p=0,859), t1 (t(67,43)=-0,20, p=0,845), t2 (t(71)=1,97, p=0,053).

5.5.2 Darstellung des Serumcortisolverlaufs der Frauen und Männer nach Altersgruppen

Abbildung 12 stellt das Serumcortisol nach Altersgruppen für beide Geschlechter zu den drei Messzeitpunkten dar. An Hand der Grafik wird deutlich, dass die jüngsten Frauen (zwischen 18 und 29 Jahren) im Vergleich zu den anderen Altersgruppen die höchsten Serumcortisolwerte zu allen drei Messzeitpunkten aufwiesen.

Bei den Männern wies die jüngste Altersgruppe (18-29 Jahre) zu t1 signifikant höhere Serumcortisolwerte auf als Männer über 50 Jahre ($\chi^2(2) = 7,30, p = 0,026$)⁴⁵. Zu t0 und t2 bestanden keine Unterschiede zwischen den männlichen Altersgruppen (t0: $\chi^2(2) = 3,31, p = 0,191$, t2: $\chi^2(2) = 0,42, p = 0,811$).

Die Altersgruppen der Frauen unterschieden sich hingegen zu allen Zeitpunkten signifikant voneinander (t0: $\chi^2(2) = 7,47, p = 0,024$; t1: $\chi^2(2) = 9,45, p = 0,009$; t2: $\chi^2(2) = 7,56, p = 0,023$). Zu t0⁴⁶ sowie zu t1⁴⁷ wiesen Frauen zwischen 18 und 29 jeweils signifikant höhere Cortisolwerte als Frauen über 50 Jahren auf, zu t2 bestand jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen der jüngsten Altersgruppe und den Frauen mittleren Alters⁴⁸.

Bei dem Vergleich der Geschlechter innerhalb einer Altersgruppe, wiesen lediglich in der jungen Altersgruppe (18-29 Jahre) Frauen zu t0 signifikant höhere Cortisolwerte auf als Männer (U = 495,50, Z = 2,59, p = 0,010). Zu t1 (U = 409,50, Z = 1,06, p = 0,289) und t2 (U = 459,00, Z = 1,94, p = 0,052) ergaben sich für die jungen Patienten jedoch keine Unterschiede mehr. Weder bei den 30 bis 49-Jährigen⁴⁹ noch bei den über 50-

⁴⁵ paarweiser Vergleich Männer 18-29/50J. zu t1: z=15,93, p=0,045 nach Bonferronikorrektur

⁴⁶ paarweiser Vergleich Frauen 18-29/50J. zu t0: z=16,89, p=0,031 nach Bonferronikorrektur

⁴⁷ paarweiser Vergleich Frauen 18-29/50J. zu t1: z=18,95, p=0,012 nach Bonferronikorrektur

⁴⁸ paarweiser Vergleich Frauen 18-29/30-49J. zu t2: z=16,77, p=0,028 nach Bonferronikorrektur

⁴⁹ Geschlechtervergleich für Altersgruppe 30-49 J.: t0(U=409,00, Z=-0,39,p=0,693),
t1(U=458,00,Z=0,35,p=0,727), t2 (U=433,00,Z=-0,30,p=0,976)

Jährigen⁵⁰ bestanden Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu den Messzeitpunkten.

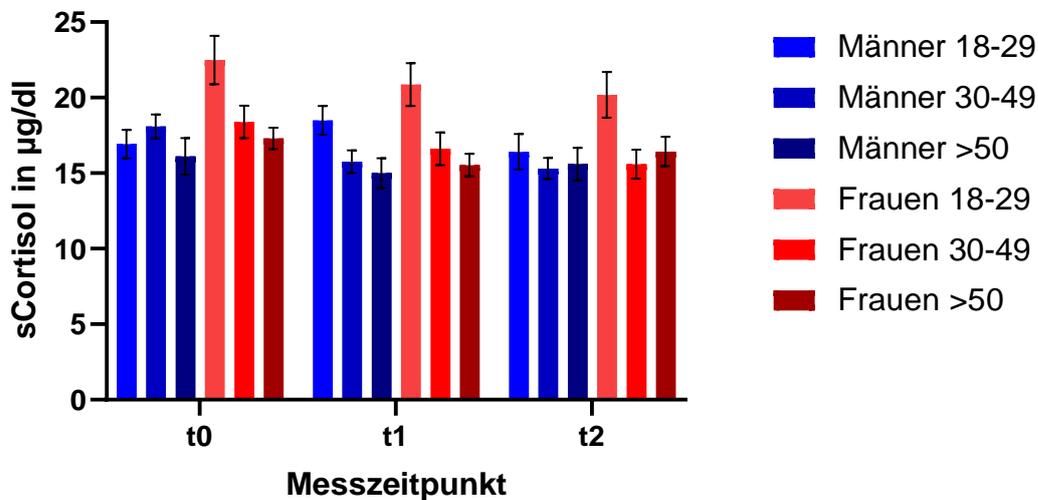


Abbildung 12. Darstellung der Serumcortisolkonzentration nach Altersgruppen und Geschlecht zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2). Männer 18-29 Jahre: n=25, Männer 30-49 J.: n=30, Männer \geq 50 J.: n=18, Frauen 18-29 J.: n=28, Frauen 30-49J.: n=29, Frauen \geq 50 J.: n=27. Fehlerbalken=Standardfehler (SEM)

5.6 Zusammenhänge zwischen Differenzwerten der Depressivität, des Stresserlebens und des Serumcortisols

Es wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen den Verläufen der Depressivität (HADS-D), dem subjektiven Stress (PSQ Gesamt) und dem Serumcortisol zwischen den drei Messzeitpunkten bestand.

Tabelle 21 ist zu entnehmen, dass die Differenzwerte des HADS-D- und PSQ Gesamt-Scores sowohl für die Gesamtstichprobe ($\Delta t0-t1$: $r(157) = 0,745$, $p < 0,001$, $\Delta t1-t2$: $r(157) = 0,696$, $p < 0,001$) als auch für Männer ($\Delta t0-t1$: $r(73) = 0,730$, $p < 0,001$, $\Delta t1-t2$: $r(73) = 0,711$, $p < 0,001$) und Frauen ($\Delta t0-t1$: $r(84) = 0,735$, $p < 0,001$, $\Delta t1-t2$: $r(84) = 0,693$, $p < 0,001$) zwischen allen Zeitpunkten hochsignifikant positiv miteinander korrelierten.

⁵⁰ Geschlechtervergleich für Altersgruppe \geq 50 J.: t0(U=280,50, Z=0,87, p=0,385), t1(U=258,00, Z=0,36, p=0,719), t2 (U=253,00, Z=0,23, p=0,817)

Das Cortisol korrelierte für die Gesamtstichprobe weder mit HADS-D (Δt_0-t_1 : $r(157) = -0,018$, $p = 0,820$, Δt_1-t_2 : $r(157) = 0,045$, $p = 0,574$) noch mit PSQ Gesamt (Δt_0-t_1 : $r(157) = 0,008$, $p = 0,918$, Δt_1-t_2 : $r(157) = -0,022$, $p = 0,789$). Auch bei den Frauen bestand keine Korrelation zwischen dem Serumcortisol und HADS-D (Δt_0-t_1 : $r(84) = 0,024$, $p = 0,829$, Δt_1-t_2 : $r(84) = -0,127$, $p = 0,250$) sowie PSQ-Gesamt (Δt_0-t_1 : $r(84) = 0,057$, $p = 0,605$, Δt_1-t_2 : $r(84) = -0,128$, $p = 0,245$). Lediglich bei den Männern korrelierten die Differenzwerte des Serumcortisols und des HADS-D zwischen t_1 und t_2 positiv miteinander ($r(73) = 0,261$, $p = 0,026$).

Tabelle 21: Korrelationen zwischen den Differenzwerten (Δt_0-t_1 und Δt_1-t_2) von HADS-Depression, PSQ-Gesamt und dem Serumcortisol für die Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen

| | Δ Cortisol 1 | Δ Cortisol 2 | Δ PSQ 1 | Δ PSQ 2 | Δ HADSD 1 | Δ HADSD 2 |
|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| Gesamt | | | | | | |
| Δ Cortisol 1 | - | -0,407** | 0,008 | 0,016 | -0,018 | -0,015 |
| Δ Cortisol 2 | -0,407** | - | -0,006 | -0,022 | -0,066 | 0,045 |
| Δ PSQ 1 | 0,008 | -0,006 | - | -0,341** | 0,745** | -0,248** |
| Δ PSQ 2 | 0,016 | -0,022 | -0,341** | - | -0,264** | 0,696** |
| Δ HADSD 1 | -0,018 | -0,066 | 0,745** | -0,264** | - | -0,397** |
| Δ HADSD 2 | -0,015 | 0,045 | -0,248** | 0,696** | -0,397** | - |
| Männer | | | | | | |
| Δ Cortisol 1 | - | -0,441** | -0,027 | 0,073 | -0,044 | -0,065 |
| Δ Cortisol 2 | -0,441** | - | -0,185 | 0,177 | -0,209 | 0,261* |
| Δ PSQ 1 | -0,027 | -0,185 | - | -0,226 | 0,730** | -0,195 |
| Δ PSQ 2 | 0,073 | -0,117 | -0,226 | - | -0,188** | -0,711** |
| Δ HADSD 1 | -0,044 | -0,209 | 0,730** | -0,188 | - | -0,372** |
| Δ HADSD 2 | -0,065 | 0,261* | -0,195 | 0,711** | -0,372** | - |
| Frauen | | | | | | |
| Δ Cortisol 1 | - | -0,376** | 0,057 | -0,022 | -0,024 | 0,028 |
| Δ Cortisol 2 | -0,376** | - | 0,145 | -0,128 | -0,042 | -0,127 |
| Δ PSQ 1 | 0,057 | -0,145 | - | -0,438** | 0,735* | -0,280* |
| Δ PSQ 2 | -0,022 | -0,128 | -0,438** | - | -0,319** | -0,693** |
| Δ HADSD 1 | 0,024 | -0,042 | 0,735** | -0,319** | - | -0,404** |
| Δ HADSD 2 | 0,028 | -0,127 | -0,280* | 0,693** | -0,404** | - |

Anmerkungen. Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho für Differenzwerte zwischen Aufnahme und Entlassung (Δt_0-t_1) sowie Entlassung und Katamnese (Δt_1-t_2). Es sind die Korrelationskoeffizienten (Beta) dargestellt.

**das Ergebnis ist bei $p < 0,050$ signifikant. **das Ergebnis ist bei $p < 0,010$ signifikant*

In einem weiteren Schritt wurden Korrelationsanalysen mit den Differenzwerten der PSQ-Subkategorien durchgeführt. Aus Tabelle 22 geht hervor, dass sowohl für die Ge-

samtstichprobe als auch für die Geschlechter hochsignifikante Korrelationen zwischen den PSQ-Subgruppen und dem HADS-D-Score zwischen t0 und t1 bestanden. Außerdem korrelierten die Subkategorien hochsignifikant untereinander. Allerdings bestand keine Korrelation zwischen dem Serumcortisol und einer der Subkategorien für die Gesamtstichprobe sowie für die Männer. Bei den Frauen korrelierte jedoch die Subkategorie PSQ „Freude“ negativ mit dem Serumcortisol, sodass bei zunehmender Freude zwischen t0 und t1 das Serumcortisol sank ($r(84) = -0,230, p = 0,035$).

Tabelle 22: Korrelationen zwischen den Differenzwerten (Δt_0-t_1) von HADS-Depression, dem Serumcortisol und den PSQ-Subkategorien für die Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen

| | Δ Cortisol I | Δ PSQ Anspannung I | Δ PSQ Freude I | Δ PSQ Sorgen I | Δ PSQ Anforderung I | Δ HADSD I |
|----------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------|
| Gesamt | | | | | | |
| Δ Cortisol I | - | 0,009 | -0,059 | -0,105 | 0,049 | 0,018 |
| Δ PSQ Anspannung I | 0,009 | - | -0,657** | 0,587** | 0,613** | 0,678** |
| Δ PSQ Freude I | -0,059 | -0,657** | - | -0,509** | -0,464** | -0,713** |
| Δ PSQ Sorgen I | -0,105 | 0,581** | -0,509** | - | 0,483** | 0,573** |
| Δ PSQ Anforderung I | 0,049 | 0,613** | -0,464 | 0,483 | - | 0,494** |
| Δ HADSD I | 0,018 | 0,678** | -0,713** | 0,573** | 0,494** | - |
| Männer | | | | | | |
| Δ Cortisol I | - | 0,017 | 0,129 | -0,147 | 0,097 | -0,044 |
| Δ PSQ Anspannung I | 0,017 | - | -0,654** | 0,534** | 0,500** | 0,622 |
| Δ PSQ Freude I | 0,129 | -0,654 | - | -0,510** | -0,448** | -0,736** |
| Δ PSQ Sorgen I | -0,147 | 0,534** | -0,510** | - | 0,410** | 0,553** |
| Δ PSQ Anforderung I | 0,097 | 0,500** | -0,448** | 0,410** | - | 0,453 |
| Δ HADSD I | -0,044 | 0,622 | -0,736** | 0,553** | 0,453 | - |
| Frauen | | | | | | |
| Δ Cortisol I | - | 0,017 | -0,230* | -0,066 | 0,020 | 0,024 |
| Δ PSQ Anspannung I | 0,017 | - | -0,647** | 0,648** | 0,695** | 0,698** |
| Δ PSQ Freude I | -0,230* | -0,647** | - | -0,508** | -0,473** | -0,683** |
| Δ PSQ Sorgen I | -0,066 | 0,648** | -0,508** | - | 0,560** | 0,586** |
| Δ PSQ Anforderung I | 0,020 | 0,695** | -0,473** | 0,560** | - | 0,511** |
| Δ HADSD I | 0,024 | 0,698** | -0,683** | 0,586** | 0,511** | - |

Anmerkungen. Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho für Differenzwerte zwischen Aufnahme und Entlassung (Δt_0-t_1). Es sind die Korrelationskoeffizienten (Beta) dargestellt.

*das Ergebnis ist bei $p < 0,050$ signifikant. **das Ergebnis ist bei $p < 0,010$ signifikant

Tabelle 23 zeigt, dass zwischen t1 und t2 ebenfalls hochsignifikante Korrelationen zwischen den Subkategorien und HADS-D sowie untereinander für die Gesamtstichprobe und für die Geschlechter bestanden. Auch zwischen t1 und t2 war nur für die Frauen eine signifikante Korrelation zwischen dem Serumcortisol und einer Subkategorie zu beobachten. Eine Reduktion der Anforderungen von t1 zu t2 ging bei Frauen mit einem Cortisolanstieg einher ($r(84) = -0,245, p = 0,025$).

Tabelle 23: Korrelationen zwischen den Differenzwerten ($\Delta t1-\Delta t2$) von HADS-Depression, dem Serumcortisol und den PSQ-Subkategorien für die Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen

| | Δ Cortisol 2 | Δ PSQ Anspannung 2 | Δ PSQ Freude 2 | Δ PSQ Sorgen 2 | Δ PSQ Anforderung 2 | Δ HADSD 2 |
|----------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------|
| Gesamt | | | | | | |
| Δ Cortisol 2 | - | 0,012 | -0,057 | -0,068 | -0,074 | 0,045 |
| Δ PSQ Anspannung 2 | 0,012 | - | -0,582** | 0,596** | 0,448** | -0,657** |
| Δ PSQ Freude 2 | -0,057 | -0,582** | - | -0,369 | -0,296 | 0,553** |
| Δ PSQ Sorgen 2 | -0,068 | 0,596** | -0,369** | - | 0,421** | -0,555** |
| Δ PSQ Anforderung 2 | -0,074 | 0,448** | -0,296** | 0,421** | - | -0,379** |
| Δ HADSD 2 | 0,045 | 0,657** | -0,553** | 0,555** | 0,379** | - |
| Männer | | | | | | |
| Δ Cortisol 2 | - | 0,102 | -0,123 | -0,008 | 0,130 | 0,261* |
| Δ PSQ Anspannung 2 | 0,102 | - | -0,577** | 0,584** | 0,583** | 0,678** |
| Δ PSQ Freude 2 | -0,123 | -0,577** | - | -0,433 | -0,381** | -0,556** |
| Δ PSQ Sorgen 2 | -0,008 | 0,584** | -0,433** | - | -0,449** | 0,498** |
| Δ PSQ Anforderung 2 | 0,130 | 0,583** | -0,381** | 0,449 | - | 0,469** |
| Δ HADSD 2 | 0,261* | 0,678** | -0,556** | 0,498** | 0,469** | - |
| Frauen | | | | | | |
| Δ Cortisol 2 | - | -0,059 | -0,015 | -0,104 | -0,245* | -0,127 |
| Δ PSQ Anspannung 2 | -0,059 | - | -0,582 | 0,603** | 0,330** | 0,651** |
| Δ PSQ Freude 2 | -0,015 | -0,582** | - | -0,318** | -0,220* | -0,562** |
| Δ PSQ Sorgen 2 | -0,104 | 0,603** | -0,318** | - | 0,395** | 0,604 |
| Δ PSQ Anforderung 2 | -0,245* | 0,330** | -0,220** | 0,395** | - | 0,301 |
| Δ HADSD 2 | -0,127 | 0,651** | -0,562** | 0,604 | 0,301 | - |

Anmerkungen. Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho für Differenzwerte zwischen Entlassung und Katamnese ($\Delta t1-t2$). Es sind die Korrelationskoeffizienten (Beta) dargestellt.

*das Ergebnis ist bei $p < 0,050$ signifikant. **das Ergebnis ist bei $p < 0,010$ signifikant

5.7 Zusammenfassung der Studienergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Gesamtstichprobe kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumcortisols zur Aufnahme und dem Erreichen einer Depressionsremission ($\text{HADS-D} < 8$) zur Entlassung nachgewiesen werden. Das Serumcortisol der Gesamtgruppe lag zur Aufnahme im Mittel im oberen Normbereich und sank zur Katamnese signifikant ab. Insgesamt verbesserten sich die Patienten in allen psychometrischen Parametern hinsichtlich Depressivität, Angst, Stress und mentaler Gesundheit hochsignifikant zur Entlassung. Ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung und dem Absinken der Cortisolwerte konnte jedoch nicht ermittelt werden.

In der nach Geschlecht getrennt durchgeführten Analyse zeigte sich, dass erhöhte Serumcortisolwerte bei Männern, ohne die Kontrolle von Störfaktoren, mit dem Nicht-Erreichen einer Remission zur Entlassung verbunden waren. Allerdings war dieser Zusammenhang bei Adjustierung potenzieller konfundierender Faktoren nicht mehr signifikant. Zur Entlassung schnitten Männer in den psychometrischen Erhebungen zu Angst, Stress sowie in den Subkategorien des Stressfragebogens „Freude“ und „Anspannung“ signifikant besser ab als Frauen. Außerdem lag der mittlere HADS-D -Score der Männer im Remissionsbereich ($\text{HADS-D} < 8$), allerdings stieg ihre Depressivität von der Entlassung zur Katamnese wieder signifikant an. Subgruppenanalysen ergaben, dass Männer mit rezidivierender depressiver Episode (F33) sowie Männer mit Antidepressivaeinnahme zur Katamnese wieder depressiver wurden. Der Serumcortisolspiegel der Männer veränderte sich zwischen den Messzeitpunkten kaum. Allerdings korrelierten die Veränderung der Depressivität und des Serumcortisols zwischen Aufnahme und Entlassung positiv miteinander.

Frauen, die Antidepressiva einnahmen und zu Beginn der Therapie höhere Depressionswerte aufwiesen, erreichten mit größerer Wahrscheinlichkeit keine Remission ($\text{HADS-D} < 8$) zur Entlassung. Bei Frauen beeinflusste das Serumcortisol weder in einem unkontrollierten Modell noch bei Adjustierung potenzieller Störfaktoren das Erreichen der Remission. Frauen wiesen zu allen Messzeitpunkten höhere Serumcortisolwerte auf als Männer, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Eine Subgruppenanalyse nach Altersgruppen ergab, dass die Cortisolspiegel der Frauen zwischen 18 und 29 Jahren zu allen Messzeitpunkten am höchsten waren. Der Serumcortisolspiegel der Frauen

mit erstmaliger depressiver Störung sank signifikant zwischen Aufnahme und Katamnese.

Auffälligkeiten der Basisdaten:

Zur Aufnahme bestanden einige Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich klinischer und soziodemographischer Basisdaten. Die berufliche Situation unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern, Frauen arbeiteten deutlich häufiger in Teilzeit. Außerdem gaben mehr Frauen an unter Schmerzen zu leiden und eine Schilddrüsendysfunktion zu haben. Im Gegensatz zu den Männern wiesen alle Frauen neben der Depression eine Zusatzdiagnose auf. Sowohl zur Aufnahme als auch zur Entlassung nahmen mehr Frauen Medikamente ein als Männer. Im Speziellen erhielten Frauen häufiger Analgetika und L-Thyroxin als Dauermedikation. Männer konsumierten häufiger illegale Drogen.

6 Diskussion

An Hand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte bei vorwiegend mittelgradig depressiven Patienten in stationärer psychosomatischer Komplextherapie kein Einfluss der Serumcortisolhöhe zur Aufnahme auf die Depressionsremission zur Entlassung nachgewiesen werden. Damit widersprechen die vorliegenden Ergebnisse den bisherigen Studien zu MDD-Patienten in verhaltenstherapeutischen Settings. Entsprechend der Befunde anderer Forschungsarbeiten könnten Subgruppenanalysen, bspw. nach Depressionsschwere, -ausprägung und posttraumatischer Belastung, hilfreich sein, um einen Zusammenhang zwischen Depression und Cortisol aufdecken zu können. Darüber hinaus konnte für Männer, ohne Berücksichtigung von Störfaktoren, ein Zusammenhang zwischen erhöhtem prätherapeutischem Serumcortisol und dem Nichterreichen einer Remission nachgewiesen werden, sodass eine geschlechterspezifische Analyse in folgenden Untersuchungen sinnvoll erscheint.

Insgesamt kann die stationäre psychosomatische Komplextherapie als nachhaltig wirksam bewertet werden, da die Patienten im Mittel vollständig remittierten. Auch Angst, Lebensqualität und Stress verbesserten sich deutlich. Dabei profitierten Männer und Frauen gleichermaßen von der Therapie, was den Befunden zahlreicher Psychotherapiestudien entspricht. Frauen, die Antidepressiva einnahmen und zu Beginn hohe Depressivitätswerte aufwiesen, könnten eine Risikogruppe darstellen, da sie eher keine Remission zur Entlassung erreichten. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass Männer mit rezidivierender depressiver Episode und solche mit Antidepressivatherapie besonders gefährdet sein könnten ein Rezidiv zu erleben.

Die Analyse des Cortisolverlaufs und des Fragebogen-Sets lassen vermuten, dass sich die Patienten zu Beginn der Therapie in einem gestressten Zustand befanden, was zahlreichen bisherigen Studien entspricht. Allerdings scheint eine differenzierte Betrachtung nötig zu sein, um Zusammenhänge zwischen Depression, Stresserleben und Cortisol zu verstehen.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Haupt- und Nebenhypothesen gemäß der Ergebnisdarstellung nacheinander diskutiert und im Kontext der Literatur bewertet werden.

6.1 Bedeutung der morgendlichen Serumcortisolhöhe zu Beginn einer stationären psychosomatischen Komplextherapie für den Therapieerfolg depressiver Frauen und Männer

Die vorliegende Studie konnte keinen Einfluss der prätherapeutischen Serumcortisolkonzentration auf die Depressionsremission der Gesamtstichprobe nachweisen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einer aktuellen Metaanalyse, welche einen Zusammenhang zwischen erhöhten Basalcortisolwerten zu Beginn einer verhaltenstherapeutischen Psychotherapie und einer geringeren Symptomreduktion zur Entlassung bei MDD-Patienten feststellen konnte (Fischer et al., 2017). Gründe dafür könnten Unterschiede hinsichtlich der Messmethoden, des Settings und der Endpunktdefinition sein. Während in der vorliegenden Studie der Therapieerfolg bei Erreichen einer vollständigen Remission definiert war ($\text{HADS-D} < 8$), galt bei einigen der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien bereits eine Symptomreduktion von $\geq 50\%$ als erfolgreicher Therapieabschluss (Fischer et al., 2017). Des Weiteren bezog die Metaanalyse nur Studien ein, welche das freie Cortisol gemessen hatten, Verhaltenstherapien bei MDD-Patienten untersuchten und eine zusätzliche Pharmakotherapie ausschlossen (Fischer et al., 2017). Außerdem wurde sowohl das Basalcortisol als auch der DST zur Cortisolmessung verwendet, dabei waren die Messzeitpunkte sehr heterogen gewählt⁵¹ (Fischer et al., 2017). Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie das basale Serumcortisol am Tag der Aufnahme gemessen, die Patienten waren überwiegend mittelgradig depressiv, befanden sich in einer psychodynamisch orientierten Komplextherapie und ca. 50% nahmen Antidepressiva ein. Darüber hinaus waren die Stichproben der eingeschlossenen Studien mit maximal $n = 54$ (Holland et al., 2013) klein, wohingegen die vorliegende Studie mit $n = 157$ dreimal so viele Patienten erfasste.

Das Ergebnis einer anderen Metaanalyse zu Pharmakotherapiestudien entspricht hingegen dem Ergebnis der vorliegenden Studie. Demnach stellten die Autoren keinen Zusammenhang zwischen dem präinterventionellen Cortisolspiegel und dem Therapieoutcome fest (Fischer, Macare und Cleare, 2017). Im Gegensatz zu der Metaanalyse von

⁵¹ zwei bis zwölf Wochen nach Therapiebeginn

Fischer et al. (2017), welche nur acht Studien einschloss, wurden in der Übersichtsarbeit von Fischer, Macare und Cleare (2017) 39 Studien erfasst, was sie deutlich repräsentativer erscheinen lässt. Die Autoren erklärten, dass lediglich Studien, die nicht für das Geschlecht oder Alter kontrolliert und Patienten mit Komorbiditäten ausgeschlossen hatten, erhöhte prätherapeutische Cortisolwerte bei Non-Respondern nachweisen konnten (Fischer, Macare und Cleare, 2017). In der vorliegenden Studie wurden jedoch die Analysen für das Geschlecht sowie das Alter adjustiert und die Mehrheit der Patienten wies Komorbiditäten auf. Darüber hinaus wiesen die Autoren darauf hin, dass insbesondere bei schwer depressiven Patienten ein Einfluss des prätherapeutischen Cortisolspiegels auf den Therapieerfolg nachweisbar war, woraus sie schlussfolgerten, dass eine Beeinträchtigung des Lernprozesses bei schwer depressiven Patienten zu einer geringeren Therapieansprache beitragen könnte (Fischer et al., 2017). Erhöhte Basalcortisolspiegel mittelschwer depressiver Patienten, wie in der vorliegenden Studie, könnten sich hingegen weniger stark auf die Kognition auswirken und somit den therapeutischen Lernprozess weniger beeinträchtigen.

Des Weiteren wiesen Fischer, Macare und Cleare (2017) darauf hin, dass eine Differenzierung zwischen typisch und atypisch Erkrankten erfolgen sollte (Fischer, Macare und Cleare, 2017). Grund dafür ist, dass bei Patienten mit atypischen Symptomen häufiger ein Hypocortisolismus nachgewiesen werden konnte (McKay und Zakzanis, 2010, McKnight, Nelson-Gray und Barnhill, 1992), sodass der Zusammenhang zwischen erhöhtem Cortisolspiegel und der Depressionsremission wohlmöglich auf Grund der gemeinsamen Analyse dieser beiden Patientenkollektive in der vorliegenden Studie nicht darstellbar war.

Außerdem können posttraumatische Belastungen zu einer HHNA Dysfunktion führen (Jurueña, 2014). Eine aktuelle Studie ermittelte erhöhte prätherapeutische Speichelcortisolwerte bei MDD Patienten, die Traumata erlebt hatten und eine Glucocorticoidresistenz⁵² aufwiesen (Nikkheslat et al., 2020). Diese Resistenz könnte in Hinblick auf den therapeutischen Genesungsprozess zu einem schlechteren Therapieansprechen führen. Allerdings wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfasst, ob die Patienten

⁵² lag vor, wenn CRP-Wert zwischen 3 und 10 mg/L und AUCg-Cortisol >50 nmol/L im Tagesverlauf

traumatische Ereignisse erlebt haben, was in folgenden Studien berücksichtigt werden sollte.

Fischer, Macare und Cleare (2017) wiesen außerdem darauf hin, dass nur Studien, die das Cortisol nicht invasiv gemessen und keine Angaben über die Lagerung gemacht hatten, einen Zusammenhang zwischen prätherapeutischen Cortisolwerten und dem Therapieoutcome herstellen konnten. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde jedoch das Serumcortisol bestimmt, welches unmittelbar im Labor analysiert wurde. Darüber hinaus empfahlen die Autoren die Bestimmung des Haarcortisols, an Hand dessen die Cortisolveränderung über einen längeren Zeitraum besser nachvollziehbar sei als an Hand punktueller Messungen (Fischer, Macare und Cleare, 2017).

In der vorliegenden Studie konnte bei den geschlechterspezifischen Analysen unter Confounderkontrolle weder für Männer noch für Frauen ein Einfluss des Serumcortisols auf die Depressionsremission nachgewiesen werden. Dies entspricht den Metaanalysen von Fischer et al. (2017) sowie Fischer, Macare und Cleare (2017), welche ebenfalls keinen Geschlechterunterschied für den Zusammenhang zwischen prätherapeutischem Cortisolspiegel und dem Therapieoutcome feststellten. Im Rahmen des unkontrollierten Modells der Männer war jedoch ein erhöhtes Ausgangscortisol mit dem Verfehlen der Depressionsremission verbunden, was bei den Frauen nicht der Fall war. Bei Kontrolle des Alters sowie des BMIs war der Zusammenhang für die Männer jedoch nicht mehr nachweisbar, was die Relevanz der Confounderkontrolle verdeutlicht (Shapero et al., 2019). Insbesondere im Alter steigt der Cortisolspiegel physiologisch an (Deuschle et al., 1997, van Cauter, Leproult und Kupfer, 1996, Larsson et al., 2009), was auch erklären könnte, warum Studien, die das Alter nicht berücksichtigten, einen Zusammenhang zwischen erhöhten Cortisolwerten und einem schlechteren Therapieoutcome nachweisen konnten (Fischer, Macare und Cleare, 2017). Dennoch bestand offenbar ein Unterschied zwischen den Geschlechtern, wenn Störfaktoren unberücksichtigt blieben, sodass eine geschlechtergetrennte Analyse auch für zukünftige Studien sinnvoll erscheint. Möglicherweise bedingen die zyklischen Veränderungen weiblicher Sexualhormone die HHNA Aktivität stärker als das vergleichsweise stabilere Testosteron, dem eher eine supprimierende Wirkung auf die HHN-Achse zugeschrieben wird (Viau, 2002, Rubinow et al., 2005, Stephens et al., 2016, Bale und Epperson, 2015).

Insgesamt deuten die Ergebnisse im Kontext bisheriger Studien darauf hin, dass Subgruppenanalysen nach Depressionsschweregrad und -ausprägung, posttraumatischer Belastung sowie Geschlecht durchgeführt werden sollten, um einen Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Cortisolspiegel und dem Therapieoutcome herstellen zu können.

6.1.1 Bedeutung geschlechterspezifischer Einflussfaktoren für den Therapieerfolg depressiver Frauen und Männer

Während die Höhe des Serumcortisolspiegels zu Beginn der Therapie nicht dazu beitrug, das Erreichen einer Remission zu erklären, nahmen das Geschlecht, die Einnahme von Antidepressiva und der HADS-Depressions-Score zur Aufnahme Einfluss auf die Vorhersagekraft des Modells. Demnach erreichten Frauen, die Antidepressiva einnahmen und zu Beginn der Therapie einen höheren HADS-Depressionswert aufwiesen, mit größerer Wahrscheinlichkeit keine Remission ($\text{HADS-D} \geq 8$) zur Entlassung. In der Subgruppenanalyse des HADS-Depressionsverlaufs nach Geschlecht und Antidepressivatherapie wurde deutlich, dass Frauen mit zusätzlicher Pharmakotherapie zur Entlassung sowie zur Katamnese signifikant depressiver waren als Frauen ohne Pharmakotherapie. Eine multizentrische Studie zur Langzeiteffektivität tiefenpsychologisch fundierter Komplextherapie in psychosomatischen Kliniken ermittelte in einer weiblichen Stichprobe ebenfalls zur Entlassung, sowie sechs Monate danach, höhere Depressionswerte bei Frauen mit Antidepressivatherapie (Seidler et al., 2019). Die Autoren führten die Unterschiede darauf zurück, dass Frauen mit Pharmakotherapie schwerer depressiv gewesen seien (Seidler et al., 2019). In der vorliegenden Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass Männer, die Antidepressiva einnahmen, zu keinem Zeitpunkt depressiver waren als Männern ohne Pharmakotherapie. Dementsprechend könnte der festgestellte Zusammenhang geschlechterspezifisch sein. Frauen mit Antidepressivatherapie und hohen psychometrischen Depressionswerten zur Aufnahme könnten eine Risikogruppe für ein schlechteres Therapieoutcome darstellen, wobei weitere Studien nötig sind, um diese Beobachtung zu überprüfen.

Das Regressionsmodell der Männer ergab bei Einschluss aller konfundierenden Variablen, dass sie eher keine Remission erreichten, wenn sie sich nicht in einem Beschäftigungsverhältnis⁵³ befanden und zu Beginn der Therapie depressiver waren. Auch in der Studie von Hermann und Huber (2018) wirkte sich Berufstätigkeit positiv auf den Therapieerfolg einer stationären psychodynamisch orientierten Therapie aus, wobei sich dies auf beide Geschlechter bezog (Herrmann und Huber, 2018). Berufstätigkeit konnte auch für die Entstehung depressiver Symptome als protektiver Faktor nachgewiesen werden (Schneider, 2017; Baskan et al. 2016; Bijl und van Zessen, 1998). Allerdings zeigte eine Übersichtsarbeit, dass sich Berufstätigkeit für Frauen nicht mehr positiv auswirkt, wenn sie einer multiplen Rollenbelastung ausgesetzt sind (Kühner, 2010). Wohlmöglich waren berufstätige Frauen in der vorliegenden Studie stärker multipel gefordert als Männer, weshalb Berufstätigkeit keinen positiven Einfluss auf ihren Therapieerfolg hatte. Außerdem waren in der vorliegenden Studie deutlich mehr Männer arbeitslos, sodass ein Beschäftigungsverhältnis für sie wohlmöglich von größerer Bedeutung war.

Im Rahmen der Korrelationsanalysen zwischen Basisdaten und der Depressionsremission (HADS-D < 8) zur Entlassung, bestanden bei Männern, außer für den Beschäftigungsstatus, noch Zusammenhänge für Partnerschaft, Kinder und Hauterkrankungen. Bei Frauen korrelierte die Einnahme von Antidepressiva, Analgetika und Neuroleptika sowie Schmerzen mit der Depressionsremission. Obwohl die genannten Variablen keinen signifikanten Einfluss mehr im Rahmen der binär logistischen Regressionsanalyse nahmen, deuten sie darauf hin, dass bei Männern und Frauen unterschiedliche prätherapeutische Faktoren für das Erreichen einer Depressionsremission relevant sein können.

⁵³ 85% der Männer ohne Beschäftigung waren arbeitslos, 15 % waren Rentner oder Hausmann

6.2 Einordnung der psychometrischen Veränderungen depressiver Frauen und Männer im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie

6.2.1 Verlauf der Depressivität

Zur Aufnahme wiesen die untersuchten Patienten durchschnittlich einen HADS-Depressionsscore von $M=12,18$ ($SD=3,93$) auf, was einer schweren Belastung entspricht ($HADS-D \geq 11$). Zur Entlassung sank die Depressivität deutlich ab und befand sich mit $M=7,45$ ($SD=4,63$) im Bereich der vollständigen Remission ($HADS-D < 8$) (Zigmond und Snaith, 1983). Zur Katamnese wies die Gesamtstichprobe im Mittel wieder HADS-D-Werte oberhalb des Cut-off-Werts auf ($M=8,55$, $SD=5,13$). Demnach ist davon auszugehen, dass die untersuchten Patienten von dem stationären Aufenthalt profitierten und nach Abschluss der Therapie im Mittel keine klinisch relevanten depressiven Symptome mehr aufwiesen. Sechs bis zehn Wochen nach Entlassung war die mittlere Depressivität zwar wieder grenzwertig auffällig (Referenzbereich HADS-D: 9-11), aber der Unterschied zum Ausgangswert war immer noch hochsignifikant (Zigmond und Snaith, 1983). Damit steht die vorliegende Studie in Einklang mit bisherigen Studien, welche die Wirksamkeit von stationären psychosomatischen Therapien mit psychodynamischer Orientierung nachweisen konnten (Herrmann und Huber, 2013, Franz et al., 2000, Seidler et al., 2019, Driessen et al., 2015). Die Studie von Herrmann und Huber (2013) nutzten den SCL-90 Fragebögen zur Evaluation der Symptomverbesserung, dabei gaben sie für das Item „Depressivität“ eine klinische Signifikanz der prä-post-Veränderung von 41% an, dies ist der prozentuale Anteil der Patienten, die sich zur Aufnahme oberhalb und nach der Therapie unterhalb des festgelegten Grenzwertes befanden (Herrmann und Huber, 2013). In der vorliegenden Studie betrug die klinische Signifikanz für die Veränderung des HADS-D-Scores demnach 53%, da 153 Patienten zu Beginn der Therapie HADS-D-Werte über dem pathologischen Grenzwert von $HADS-D = 8$ aufwiesen und nach der Therapie 71 dieser Patienten den Grenzwert unterschritten.

Des Weiteren kann auf Grund der geringen Depressivitätszunahme zwischen Entlassung und Katamnese angenommen werden, dass die Therapie auch nachhaltig wirksam ist, was in Einklang mit der Studie von Seidler et al. (2019) steht. In beiden Studien befand

sich die Gesamtstichprobe zur Katamnese im Bereich einer grenzwertig auffälligen Depressivität (Seidler et al., 2019). Dabei gilt zu beachten, dass Seidler et al. (2019) ausschließlich Frauen untersuchten und die Katamnese sechs Monate nach der Entlassung durchführten, sodass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Der leichte Depressivitätsanstieg könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten in ihren Alltag zurückkehrten und wieder verstärkt externen Stressoren ausgesetzt waren. Möglicherweise kann eine ambulante Psychotherapie der Depressivitätszunahme entgegenwirken, allerdings erfasste weder die vorliegende Studie noch die Studie von Seidler et al. (2019), ob sich die Patienten poststationär in Psychotherapie begaben. Für folgende Studien erscheint es daher sinnvoll, eine ambulante Psychotherapie als möglichen Einflussfaktor auf die Depressivität zur Katamnese zu berücksichtigen.

Frauen und Männer unterschieden sich zur Aufnahme nicht signifikant hinsichtlich der HADS-D-Werte. Tendenziell waren Männer jedoch schwerer belastet als Frauen. Im Gegensatz dazu waren Frauen in der Studie von Schneider und Heuft (2018) zur Aufnahme einer stationären psychodynamischen Therapie depressiver als Männer (Schneider und Heuft, 2018). Zur Entlassung wiesen Männer im Gegensatz zu Frauen durchschnittlich keine depressiven Symptome mehr auf, allerdings erreichte dieser Unterschied statistisch keine Signifikanz. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass beide Geschlechter gleichermaßen von der Therapie profitierten, was mit zahlreichen Studien in Einklang steht (Ogrodniczuk und Staats, 2002, Zlotnick et al., 1996, Schigl, 2018, Franz et al., 2000, Franz et al., 2000).

Ein Grund für die niedrigeren HADS-D-Werte der Männer zur Entlassung könnte unter anderem das gemischte Geschlechterverhältnis in der Patienten-Therapeuten-Beziehung gewesen sein. Obwohl in der vorliegenden Studie das Therapeutengeschlecht nicht erfasst wurde, ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend von Frauen betreut wurden, da die meisten Psychotherapeuten Frauen sind (Jaeggi E., 2014). Es wird kontrovers diskutiert, welche Patienten-Therapeuten-Konstellationen sich günstiger auf den Therapieprozess auswirkt (Jones und Zoppel, 1982, Sonnenmoser, 2007). In der vorliegenden Studie gaben Männer möglicherweise gegenüber ihren Therapeutinnen eine größere Depressionsreduktion an, als dies tatsächlich der Fall war. Außerdem könnte der therapeutische Prozess für Männer einen stärkeren Effekt gehabt haben, wenn davon ausgegangen wird, dass sie in ihrem sozialen Umfeld über weniger emotional unterstüt-

zende Kontakte verfügen als Frauen (Fuhrer und Stansfeld, 2002). Mangelnde psychosoziale Unterstützung könnte wiederum zu einem stärkeren Depressivitätsanstieg nach der Entlassung bei Männern beigetragen haben.

6.2.2 Verlauf der Angst

Zur Aufnahme lag der HADS-Angst-Score im pathologischen Bereich ($M=10.78$, $SD=3.62$). Zum Ende der Therapie sank er stark ab und befand sich sowohl zur Entlassung ($M=7.24$, $SD=4.40$) als auch zur Katamnese ($M=7.75$, $SD=4.49$) im unauffälligen Bereich (Zigmond und Snaith, 1983). Demnach kann davon ausgegangen werden, dass übermäßige Angst im Rahmen der Therapie nachhaltig reduziert werden konnte. Passend zu den hohen HADS-Angst-Werten, waren Angststörungen die häufigsten Nebendiagnosen der Gesamtstichprobe. Nicht nur in der vorliegenden Stichprobe traten Angststörungen gehäuft auf, gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie bilden Angst- und Panikstörungen die häufigsten Komorbiditäten einer Depression (DGPPN, 2015).

6.2.3 Verlauf der psychischen Gesundheit

Der MCS 12-Score zur mentalen Gesundheit betrug bei Aufnahme im Mittel $M = 27.06$ ($SD = 7.75$), was gemäß der Studie von Ware et al. (1996) deutlich unterhalb des Durchschnitts der Normalbevölkerung ($M = 50.00$, $SD = 10$) sowie ambulant behandelten depressiven Patienten ($M = 37.03$, $SD = 1.1$) liegt und damit auf eine starke psychische Belastung der hier untersuchten Patienten hindeutet. Zur Entlassung stieg der Score deutlich an ($M=41,55$, $SD=11,15$) und sank zur Katamnese nur leicht ($M=39,52$, $SD=11,48$), was keinen signifikanten Unterschied ausmachte. Damit näherte sich die untersuchte Stichprobe dem psychischen Wohlbefinden einer gesunden Stichprobe deutlich an (Ware et al., 1996). Dass der MCS 12 zur Katamnese nahezu konstant blieb, spricht für eine anhaltende Wirksamkeit der stationären Therapie, welche neben der krankheitsspezifischen Symptomreduktion auch eine Steigerung der Lebensqualität und gesellschaftlichen Teilhabe zum Ziel hat.

6.2.4 Verlauf der physischen Gesundheit

Die physische Gesundheit (PCS 12) wurde mit $M = 43.08$ ($SD = 11.73$) zur Aufnahme deutlich höher eingeschätzt als die mentale Gesundheit, lag aber dennoch unterhalb des Mittelwerts depressiver Patienten in der Studie von Ware et al. (1996) ($M = 49.32$, $SD =$

0.9). Der PCS-12-Score verbesserte sich zwischen den Messzeitpunkten weniger stark als die anderen psychometrischen Scores. Wie zu erwarten war, nahm die physische Gesundheit im Vergleich zum Anstieg der psychischen Gesundheit (MCS-12) zwischen Aufnahme und Entlassung nur geringfügig zu ($M=46,06$, $SD=10,68$). Dennoch konnte auch das körperliche Wohlbefinden gesteigert werden, was auf Bewegungstherapien und Entspannungsverfahren im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts zurückgeführt werden könnte. Auch Knapen et al. (2015) ermittelten anhand einer Auswertung von vier Metaanalysen, dass sich körperliches Training positiv auf eine Depression auswirkt (Knapen et al., 2015).

Außerdem wies der PCS-12 als einziger Score signifikante Geschlechterunterschiede zu Therapiebeginn auf. Männer schätzten ihre physische Gesundheit deutlich höher ein als Frauen. Allerdings befand sich der BMI mit $M = 27.07 \text{ kg/m}^2$ insgesamt im präadipösen Bereich ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) und die Geschlechter unterschieden sich kaum, sodass Männer möglicherweise objektiv nicht gesünder waren, sich aber wohler fühlten. Gleichzeitig kann jedoch von dem BMI nicht auf die Körperstatur (Muskel- und Fettverteilung) geschlossen werden. Dennoch könnte die Assoziation zwischen erhöhtem BMI, negativem Körperbild und Depression für Frauen von größerer Bedeutung sein als für Männer (Dean et al., 2020).

6.2.5 Verlauf des Stresserlebens

Zur Aufnahme lag der PSQ-Gesamtscore mit $M = 67.98$ ($SD = 14.26$) deutlich höher als in der Validierungsstudie des Fragebogens (Fliege et al., 2001). Die Ergebnisse der Studie lassen sich gut mit den vorliegenden Befunden vergleichen, da neben gesunden Probanden auch depressive Patienten im Rahmen einer stationären psychosomatischen Therapie untersucht wurden (Fliege et al., 2001). Daher kann angenommen werden, dass sich die Patienten in der vorliegenden Studie vergleichsweise stark belastet fühlten. Die höchsten Werte wies die Gesamtgruppe in den Subkategorien „Anspannung“, „Sorgen“ und „Freude“ auf, während sie moderate Werte in der Kategorie „Anforderungen“ zeigte. Depressive Patienten in der Validierungsstudie schnitten in denselben Subskalen besonders schlecht ab, während sich gesunde Probanden in der Kategorie „Anforderungen“ am stärksten belastet fühlten. Die Autoren vermuteten, dass depressive Patienten ihr Stresserleben stärker mit sich ausmachen (internalisieren) und weniger auf äußere

Faktoren zurückführen als Gesunde (Fliege et al, 2001). Zur Entlassung und Katamnese wies die Gesamtstichprobe einen signifikant niedrigeren PSQ-Score auf, was in Einklang mit den Befunden der Validierungsstudie steht und darauf hindeutet, dass sich ihr Stresserleben nachhaltig reduzierte (Fliege et al, 2001).

Frauen und Männer fühlten sich zur Aufnahme gleichermaßen gestresst, dabei ergaben sich auch keine Unterschiede in den Subkategorien. Zur Entlassung waren Männer jedoch signifikant weniger gestresst. Außerdem wiesen Frauen in der Subskala „Anspannung“ signifikant höhere Werte und in der Subskala „Freude“ signifikant niedrigere Werte auf. Beide Skalen gehören gemäß des Fragebogenmanuals zu „internalen Stresskategorien“ (Fliege et al., 2001), welche sich auf innere Konflikte beziehen und nicht wie „Anforderungen“ auf Konflikte mit der Außenwelt. Diese Beobachtung entspricht der Annahme, Frauen hätten eine stärkere Tendenz Probleme auf sich zu beziehen und mit sich selbst auszumachen (Nolen-Hoeksema, Larson und Grayson, 1999). Dabei fördern nach innen gerichtete Bewältigungsstrategien, wie z.B. Grübeln, sowohl Depressivität als auch chronischen Stress (Nolen-Hoeksema, Larson und Grayson, 1999). Zur Katamnese bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Geschlechtern. Das Stresserleben der Frauen und Männer näherte sich an. Während der PSQ-Gesamtscore der Frauen nahezu konstant blieb, nahm die subjektive Belastung der Männer wieder etwas zu, was ihrem Depressivitätsanstieg zwischen Entlassung und Katamnese entspricht. Demnach könnte die Rückkehr in das gewohnte Umfeld für Männer einen größeren Stressor dargestellt haben.

6.2.6 Bedeutung der Therapiemotivation

Die Therapiemotivation wurde nur zur Aufnahme erhoben und lag mit $M = 27.96$ ($SD = 6.34$) im oberen Drittel der erreichbaren Gesamtpunktzahl von 40. Da der verwendete Fragebogen in der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des UKGM Gießen entwickelt wurde, kann der Mittelwert der untersuchten Stichprobe nicht direkt verglichen werden. Allerdings wurden Veränderungen in verschiedenen Bereichen, wie des seelischen und körperlichen Wohlbefindens, der sozialen Interaktion etc. als „wichtig“ bis „sehr wichtig“ bewertet. Damit kann die Motivation insgesamt als recht hoch eingeschätzt werden.

Zwischen Frauen und Männern unterschieden sich die Mittelwerte der Therapiemotivation nicht signifikant. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Studien überein, welche ebenfalls eine vergleichbare Therapiebereitschaft feststellten (Walendzik, 2010; Marcker et al., 2005) und widerspricht Studien, die sich für eine größere Motivation der Frauen aussprachen (Leitner, 2014, Grande, Wilke und Nübling, 1992).

6.3 Differenzierte Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie an Hand von Subgruppenanalysen

6.3.1 Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Kontext der Einnahme von Antidepressiva

Während sich die Subgruppen der Frauen und Männer mit und ohne Antidepressivatherapie hinsichtlich ihrer Depressivitätsschwere zur Aufnahme nicht signifikant unterschieden, wiesen Frauen mit Pharmakotherapie zur Entlassung und zur Katamnese signifikant höhere Depressionswerte auf als die anderen Subgruppen. Die Studienlage zu Wirksamkeitsunterschieden der Antidepressivagruppen bei Frauen und Männern stellt sich kontrovers dar. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Geschlechter unterschiedlich gut auf die verschiedenen Gruppen ansprechen (Quitkin et al., 2002, Van, Schoevers und Dekker, 2008). Da in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurde, welche Antidepressiva die Patienten einnahmen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Frauen Substanzklassen erhielten, die weniger gut für sie geeignet waren. Des Weiteren stieg ausschließlich die Depressivität der Männer mit Antidepressivaeinnahme zur Katamnese wieder signifikant an, während die Scores der übrigen Subgruppen stabil blieben. Demnach könnten Männer, die zusätzlich eine Pharmakotherapie erhielten, ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufweisen und würden wohlmöglich von einer engmaschigen poststationären Betreuung profitieren.

6.3.2 Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Kontext einer erstmaligen bzw. rezidivierenden depressiven Störung

Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht sowie erstmaliger (F32) bzw. rezidivierender (F33) depressiver Episode ergab, dass sich die Depressivität aller Subgruppen zur Entlassung signifikant reduzierte. Dies steht in Einklang mit der Studie von Van et al.

(2008), welche keinen negativen Einfluss von Rezidiven auf den Therapieerfolg feststellen konnte (Van et al., 2008). Interessanterweise nahm die Depressivität bei rezidivierend erkrankten Männern am stärksten ab, stieg aber zur Katamnese auch wieder am stärksten an, während sich die Scores der anderen Subgruppen kaum veränderten. Daraus könnte abgeleitet werden, dass Männer mit rezidivierender Störung ein erhöhtes Risiko für weitere Rezidive aufweisen. In Übereinstimmung dazu wird in der Literatur angegeben, dass jede depressive Episode das Risiko für weitere um 16% erhöht (Solomon et al., 2000).

6.3.3 Bewertung des Depressivitätsverlaufs im Kontext der Altersgruppen

Während sich in der vorliegenden Studie die HADS-Depressionswerte zwischen den männlichen Altersgruppen nicht signifikant unterschieden, zeigten sich bei den Frauen größere Differenzen, was mit altersassoziierten hormonellen Veränderungen sowie psychosozialen Belastungen zusammenhängen könnte (Kuehner, 2010, Wang et al., 2016). Dabei fiel ins besondere auf, dass Frauen mittleren Alters (30-49 Jahren) zu Beginn der Therapie die höchsten HADS-D-Werte aufwiesen. Zur Entlassung nahm ihre Depressivität jedoch am stärksten ab und zur Katamnese stieg sie wieder am stärksten an. Frauen mittleren Alters sind auf Grund von beruflichen und familiären Verpflichtungen häufig multiplen Rollenbelastungen ausgesetzt, welche in der Literatur als depressionsfördernd beschrieben werden (Kuehner, 2010, Maier et al., 1999). Im Zuge des stationären Aufenthalts konnten sie wohlmöglich Abstand von den verschiedenen Anforderungen gewinnen, wodurch sich ihr klinischer Zustand verbesserte. Möglicherweise führte die Konfrontation mit den verschiedenen Stressoren nach der Entlassung wieder zu einer Depressivitätszunahme. Eventuell trugen auch prämenopausale Veränderungen, die stark mit einer Depression assoziiert sind (Freeman et al., 2006), zu den hohen HADS-D-Werten zur Aufnahme bei, allerdings ist die Spanne der Altersgruppe recht groß gewählt, sodass prämenopausale Umstellungen sicherlich nur für einige der Frauen relevant waren⁵⁴.

⁵⁴ Die Menopause setzt durchschnittlich mit 51 Jahren ein (Greendale, Lee und Arriola (1999)).

6.4 Einordnung der Serumcortisolentwicklung im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie bei depressiven Frauen und Männern

Das Serumcortisol der überwiegend mittelgradig depressiven Patienten lag zu Beginn der Therapie im oberen Normbereich, was den Befunden zahlreicher Studien entspricht, die bei MDD-Patienten erhöhte Cortisolspiegel nachweisen konnten (Juruena, 2014, McEwen und Seeman, 1999, Holsboer, 2001, Plotsky, Owens und Nemeroff, 1998, Booij et al., 2013). Des Weiteren sank das Serumcortisol zwischen Aufnahme und Katamnese signifikant ab. Äquivalent dazu konnte bereits in mehreren Studien ein Abfall erhöhter prätherapeutischer Cortisolspiegel im Zuge einer Pharmako- bzw. Kombinationstherapie aus pharmakologischer und verhaltenstherapeutischer Intervention nachgewiesen werden (Holsboer et al., 1987, Heuser et al., 1996, Nickel et al., 2003, Ising et al., 2005, Ising et al., 2007, Hennings et al., 2009, Lange et al., 2013).

In der geschlechterspezifischen Analyse wurde deutlich, dass Frauen, ins Besondere zur Aufnahme, höhere Serumcortisolwerte aufwiesen als Männer, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant. Einige Studien wiesen ebenfalls höhere Cortisolspiegel bei depressiven Frauen nach (Bangasser und Valentino, 2014, Young, 1995, Young und Altemus, 2004). Eine Übersichtsarbeit stellte hingegen keinen Einfluss des Geschlechts auf die HHNA Aktivität bei depressiven Patienten fest (Stetler und Miller, 2011). Während sich der Cortisolspiegel der Männer über den Beobachtungszeitraum kaum veränderte, nahm das mittlere Serumcortisol der Frauen zwischen Aufnahme und Katamnese signifikant ab. Im Gegensatz dazu konnte in einer Metaanalyse kein Einfluss des Geschlechts auf die Effektstärke der Cortisolveränderung von prä- zu posttherapeutisch festgestellt werden (McKay und Zakzanis, 2010). In der vorliegenden Studie wirkte sich die stationäre psychosomatische Komplextherapie wohlmöglich stärker auf die Cortisolveränderung der Frauen als auf die der Männer aus, allerdings kann der Cortisolabfall nicht eindeutig auf die Therapie zurückgeführt werden.

6.4.1 Bewertung der Serumcortisolentwicklung im Kontext einer erstmaligen bzw. rezidivierenden depressiven Episode

Die Subgruppenanalyse der Serumcortisolentwicklung nach Geschlecht und Hauptdiagnose ergab, dass lediglich Frauen mit erstmaliger depressiver Episode einen signifikanten Abfall des Cortisolspiegels aufwiesen. Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass der Basalcortisolspiegel bei Frauen mit erstmaliger depressiver Episode am stärksten durch die Therapie beeinflusst wurde. Andere Studien berichten ebenfalls davon, dass sich vorangegangene Episoden negativ auf die Normalisierung der HHNA Aktivität im Rahmen einer stationären Therapie auswirken (Hennings et al., 2009, Künzel et al., 2003). Im Gegensatz dazu stellte eine Metaanalyse keinen Einfluss vorheriger Episoden auf die Cortisolveränderung fest (McKay und Zakzanis, 2010). (Hennings et al., 2009)

Des Weiteren unterschied sich der Cortisolverlauf zwischen erstmalig erkrankten Frauen und Männern, wohingegen der Verlauf rezidivierend erkrankter Frauen und Männer ähnlich war. Während das Cortisol der Frauen mit F32 über die Zeit signifikant sank, stieg das Cortisol der Männer mit F32 zwischen Entlassung und Katamnese wieder an, wenn auch nicht signifikant. Interessanterweise korrelierten der Cortisol- und Depressivitätsanstieg der Männer nach der Entlassung zwar miteinander (siehe Kapitel 5.6), aber eine Depressivitätszunahme war ausschließlich bei rezidivierend erkrankten Männern zu beobachten (siehe Kapitel 5.4.2).

6.4.2 Bewertung der Serumcortisolentwicklung im Kontext der Altersgruppen

Bei der Subgruppenanalyse des Serumcortisols nach Geschlecht und Altersgruppen wurde deutlich, dass Frauen der jüngsten Altersgruppe (18-29 Jahre) zu allen Messzeitpunkten die höchsten Cortisolwerte aufwiesen, welche sich im Mittel oberhalb des Referenzbereichs befanden und über die Zeit stabil blieben. Dabei wiesen Studien mit gesunden jungen Probanden eher niedrigere Basalcortisolspiegel bei Frauen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern nach (van Cauter, Leproult und Kupfer, 1996, Seeman et al., 2001, Uhart et al., 2006). Der hohe Cortisolspiegel der jungen Frauen in der vorliegenden Studie könnte demnach auf einen pathologischen Zustand hindeuten. Diese Annahme steht in Einklang mit einer Studie, welche für jüngere Patienten eine Assoziation zwischen erhöhtem Serumcortisol und einem erhöhten Risiko an einer MDD zu erkranken herstellte (Jain et al., 2019). In derselben Studie sprachen Jüngere mit mani-

fester MDD besser auf Antidepressiva an, wenn sie ein niedrigeres Cortisol aufwiesen, wohingegen Ältere mit niedrigem Cortisolspiegel eher erkrankten und weniger von der Therapie profitierten (Jain et al., 2019). Demnach könnte in der vorliegenden Studie das hohe Cortisol der jungen Frauen und der verhältnismäßig niedrigere Spiegel der über 50-Jährigen jeweils zu ihrem depressiven Zustand beigetragen haben. In der Studie von Jain et al. (2019) wurden jedoch die Geschlechter nicht getrennt betrachtet und es handelte sich um eine Pharmakotherapiestudie, sodass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

6.5 Beziehung zwischen den Verläufen der Depressivität, des Stresserlebens und des Serumcortisols im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie bei depressiven Frauen und Männern

Da mehrere Studien und Übersichtsarbeiten den theoretischen Zusammenhang zwischen Depressivität, chronischem Stress und einer HHNA Dysfunktion in Form eines Hypercortisolismus nachweisen konnten (Shapero et al., 2019, Goodyer et al., 2000, Hammen, 2015) wurde vermutet, dass die Differenzwerte des subjektiven Stresses (PSQ), der Depressivität (HADS-D) und des Serumcortisols der Gesamtstichprobe miteinander korrelieren würden. Jedoch waren ausschließlich die Veränderungen des PSQ Gesamtscores bzw. der -Subkategorien mit der Veränderung des HADS-D-Scores sowohl zwischen Aufnahme und Entlassung als auch zwischen Entlassung und Katamnese stark positiv miteinander assoziiert. Dementsprechend nahm mit der Depressivität auch der subjektiv empfundene Stress ab, bzw. nahm der Stress bei Depressivitätsanstieg wieder zu.

Gleichsam berichtete eine Studie zur psychotherapeutischen Behandlung von Kriegsveteranen über eine gemeinsame Abnahme der Depressivität und der PSQ-Stresswerte im Verlauf einer Psychotherapie (Carpenter et al., 2019). Aktuelle Modelle zur Depressionsgenese gehen davon aus, dass chronischer Stress und Depressivität miteinander in Wechselwirkung stehen und sich gegenseitig fördern (Hapke et al., 2013).

Allerdings konnte in der vorliegenden Studie keine Verbindung zwischen dem Stress- bzw. Depressions-Score und dem Verlauf des Serumcortisols hergestellt werden. In ähnlicher Weise war auch in der Studie von Mayer et al. (2018) ein Anstieg des subjektiven Stresses bei Medizinstudierenden mit einer Depressivitätszunahme assoziiert,

während Veränderungen des Haarcortisols diesem Trend nicht folgten. Die Autoren vermuteten, dass der Basalcortisolspiegel und die empfundene Belastung unterschiedliche Aspekte des Stresses abbilden könnten (Mayer et al., 2018). Es wurde angenommen, dass Angaben zum subjektiven Stress und zur Depressivität einen aktuellen Zustand repräsentieren, wohingegen die Höhe des Basalcortisolspiegels Ausdruck einer längerfristigen Anpassungsreaktion an den sozialen Kontext darstellen könnte (Mayer et al., 2018). Allerdings ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt, da in der vorliegenden Studie das Serumcortisol verwendet wurde. Eine andere Studie konnte hingegen eine Assoziation zwischen erhöhten Serumcortisolwerten am Morgen und dem „Perceived Stress Scale“ (PSS)⁵⁵ bei Polizeibeamten nachweisen. Allerdings wurde sowohl die psychometrische Erhebung als auch die Cortisolbestimmung nur einmalig durchgeführt und die Beamten wiesen mit durchschnittlich 25 µg/dl deutlich höhere Cortisolwerte auf als die hier untersuchten Patienten (Walvekar, Ambekar und Devaranavadagi, 2015).

Für die geschlechtertrennten Korrelationsanalysen zeigte sich ein ähnliches Bild wie für die Gesamtstichprobe. HADS-D- und PSQ-Gesamtscore korrelierten stark positiv miteinander. Auch die PSQ-Subskalen korrelierten untereinander und mit dem HADS-D-Score. Allerdings bestanden sowohl bei Frauen als auch bei Männern unterschiedliche Korrelationen für das Serumcortisol.

Für Frauen war die PSQ-Subkategorie „Freude“ zwischen Aufnahme und Entlassung negativ mit dem Serumcortisol assoziiert, sodass bei zunehmender Freude das Cortisol sank. Zwischen Entlassung und Katamnese korrelierten die PSQ-Subkategorie „Anforderungen“ und das Cortisol ebenfalls negativ miteinander, sodass bei wachsenden Anforderungen das Cortisol abnahm. Dabei repräsentiert „Freude“ eine interne Stressdimension, während „Anforderungen“ als äußere Stressfaktoren definiert werden (Fliege et al., 2001). Demnach könnte sich die Veränderung des Cortisolspiegels unterschiedlich in Bezug auf die internale bzw. externale Stresswahrnehmung verhalten.

Bei Männern waren die Differenzwerte des HADS-D-Scores mit denen des Serumcortisols zwischen Entlassung und Katamnese positiv assoziiert. Demnach wiesen Männer,

⁵⁵ 14 Items beziehen sich auf den wahrgenommenen Stress und die Bewältigbarkeit im vergangenen Monat (Cohen, Kamarck und Mermelstein (1983).

die zur Katamnese wieder depressiver wurden einen Cortisolanstieg auf. Dabei gilt eine unzureichende Normalisierung des Cortisols als Risikofaktor für ein frühes Rezidiv, sodass diese Männer wohlmöglich besonders gefährdet waren wieder eine depressive Episode zu erleben (Greden et al., 1980, Appelhof et al., 2006).

6.6 Einordnung von soziodemografischen und gesundheitsbezogenen Auffälligkeiten depressiver Frauen und Männer in stationärer psychosomatischer Komplextherapie

Soziodemografische bzw. gesundheitsbezogene Unterschiede werden häufig herangezogen, um Erklärungen für das erhöhte Depressionsrisiko der Frauen zu finden. Auch wenn Frauen in der vorliegenden Studie nicht depressiver waren als Männer, konnten dennoch Unterschiede festgestellt werden, die bereits in vorherigen Studien als geschlechtsspezifisch identifiziert wurden.

Frauen waren öfter für die häusliche Versorgung zuständig („Hausfrauen“) bzw. arbeiteten in Teilzeit, was die traditionelle Rolle der Frau, aber auch die moderne multiple Rollenbelastung widerspiegelt. Ein Arbeitsverhältnis macht Frauen finanziell unabhängig und wirkt gesellschaftlich integrativ, wodurch einer Depression eher vorgebeugt wird (Baskan et al., 2016), gleichzeitig können multiple Rollen aber zur Überforderung führen und somit eine Depression begünstigen (Kuehner, 2010). Hinsichtlich des Bildungsgrades unterschieden sich Männer und Frauen im Mittel zwar nicht voneinander, aber eine rechtsschiefe Verteilung der Frauen machte deutlich, dass sie tendenziell einen höheren Bildungsgrad aufwiesen als Männer. Daraus kann abgeleitet werden, dass Frauen nicht auf Grund fehlender Qualifikation häufiger in Teilzeit oder gar nicht beschäftigt waren, sondern vermutlich eher auf Grund einer traditionellen Rollenverteilung.

Des Weiteren gaben Frauen häufiger Schmerzen an. Dabei hängen Schmerzen und Depression eng miteinander zusammen und verstärken sich gegenseitig (Michaelides und Zis, 2019). Im Sinne des biopsychosozialen Depressionsmodells sind Schmerzen ein körperlicher Stressor, der sich durch erhöhte Aufmerksamkeit und Reduzierung anderer Aktivitäten weiter verstärkt (Lieb und Frauenknecht, 2019). Eine Studie mit über 50 Jährigen zeigte, dass bei Frauen häufiger Schmerzen gemeinsam mit depressiven Symp-

tomen auftraten (Calvó-Perxas et al., 2016). Außerdem erhielten mehr Frauen als Männer Medikamente und alle Frauen wiesen neben der Depression Zusatzdiagnosen auf. Allerdings litten die hier untersuchten Frauen im Gegensatz zu anderen Befunden nicht häufiger an Angst- oder somatoformen Störungen als Männer (Kroenke und Spitzer, 1998, Shidhaye et al., 2013, Haug, Mykletun und Dahl, 2004, Marcus et al., 2005). Allerdings bestand gemäß der Studie von Haug et al. (2004) zwar ein Zusammenhang zwischen depressiven Syndromen, funktionellen Beschwerden und Angststörungen, aber die Geschlechter unterschieden sich in der Häufigkeitsverteilung ebenfalls nicht (Haug et al., 2004).

Der Konsum illegaler Drogen war das einzige Merkmal, was häufiger auf Männer zutraf. Dass Männer im Allgemeinen häufiger Drogen konsumieren und auch depressive Männer häufiger zum Drogenabusus greifen als depressive Frauen, wurde mehrfach belegt (Grant et al., 2004, Kessler und Wang, 2008, Smith, Mouzon und Elliott, 2018, Horwath et al., 1992). Suchtmittelabusus wird als stereotypisch „männlicher“ Ausdruck von Depressivität und Angst beschrieben (Addis, 2008, Rosenfield S., Phillips J. und White H., 2006) und könnte als funktionelles Symptom der Selbstmedikation bzw. -betäubung dienen (Hill und Needham, 2013).

Zuletzt zeigt der hohe Anteil von knapp 70% der Patienten, die im vorangegangenen Jahr arbeitsunfähig gewesen waren, wie stark eine depressive Störung, auch wenn sie größtenteils mittelgradig war, die Funktionalität beeinträchtigen kann und damit neben direkten Kosten auch hohe indirekte Kosten durch Arbeitsausfälle verursacht.

6.7 Stärken und Schwächen der Studie

Schwächen

Als Schwäche der Arbeit ist die Art der Cortisolbestimmung zu diskutieren. Das Serumcortisol als Parameter für die HHNA Funktion wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die teilweise nicht kontrolliert werden können. Sowohl das gebundene Blut- als auch das freie Speichel- bzw. Urincortisol werden durch täglich schwankende Variablen beeinflusst (Shapero et al., 2019). Zu den Einflussfaktoren gehören der Menstruationszyklus (Kirschbaum et al., 1999), der individuelle zirkadiane Rhythmus⁵⁶ (Spiga et al., 2014), der Erregungszustand „state arousal“ (Dickerson und Kemeny, 2004), die Nahrungszufuhr (Gibson et al., 1999) und die Tageszeit (Adam, 2006). Zwar wurde in der vorliegenden Studie ein Abnahmelogarithmus gewählt, der diese Faktoren nach Möglichkeit normiert (nüchtern Blutentnahme stets zwischen 8 und 9 Uhr morgens im immer gleichen entspannten räumlichen und personellen Setting mit sofortiger anschließender Probenverarbeitung), Menstruationszyklus und häuslicher Tag-Nacht-Rhythmus wurden hingegen z.B. nicht erfasst. Zudem kann die Blutentnahme selbst einen Stressor darstellen und die Cortisolkonzentration beeinflussen (Weckesser et al., 2014). Shapero et al. (2019) wiesen daher darauf hin, dass konventionelle Cortisolmessungen in Blut, Speichel und Urin nur Aussagen über die kurzfristige HHNA Aktivität unter bestimmten Bedingungen treffen können (Shapero et al., 2019). Des Weiteren liegt das Cortisol im Serum zu 90% gebunden vor, sodass die Konzentration des Transportproteins Transcortin Einfluss auf den Cortisolspiegel nimmt, Transcortin wird wiederum durch die Gesamtproteinkonzentration und die Sexualhormone beeinflusst und in der hier vorliegenden Studie nicht als möglicher Einflussfaktor erhoben (El-Farhan, Rees und Evans, 2017).

Als weitere Schwäche ist die Erhebung der Erkrankungskonstellation (Subtypen, Dauer des stationären Aufenthaltes, Medikation) und von Symptomen weiterer möglicher Komorbiditäten zu nennen. Während eine Depression mit typischen Symptomen eher mit einem Hypercortisolismus in Verbindung gebracht wird, wurde bei atypischen

⁵⁶ Zeitpunkt des Aufstehens und Zubettgehens

Symptomen eher ein Hypocortisolismus beobachtet (Kunugi, Hori und Ogawa, 2015), die Depressionsausprägung wurde im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht erfasst. Dies hätte beispielsweise An Hand von standardisierten Fragebögen oder strukturierten Interviews erfasst werden können. Auch Traumata wurden nicht berücksichtigt, die zu einer HHNA Dysregulation und einer Depressionsentstehung beitragen können (Heim und Nemeroff, 2002, Mello et al., 2003, Halligan et al., 2007). Des Weiteren befanden sich die Patienten vier bis zehn Wochen in stationärer Behandlung, wobei die unterschiedliche Aufenthaltsdauer nicht berücksichtigt wurde. Außerdem wurde zwischen den Antidepressivagruppen nicht unterschieden.

Sicher die größte Schwäche, jedoch auch Stärke, der Arbeit ist das Studiendesign als naturalistische Beobachtungsstudie. Da keine Kontrollgruppe⁵⁷ untersucht wurde, können die gemessenen psychometrischen und laborchemischen Veränderungen nicht direkt auf die Therapie zurückgeführt werden und sie weist durch ihr naturalistisches Design eine geringe interne Validität auf, Störvariablen wurden nur statistisch kontrolliert. Zukünftige Studien sollten mindestens eine Wartelisten-Kontrollgruppe inkludieren. Gleichzeitig mangelt es jedoch in der aktuellen Forschungslandschaft an Arbeiten, die tatsächlich durchgeführte Behandlungen untersuchen. Studienpopulationen in Randomisiert-Kontrollierten Studien sind häufig stark selektiert und entsprechen nicht der klinischen Realität, was sicher auch dazu beiträgt, dass sich so mancher wissenschaftlich gut validierter Therapieansatz in der klinischen Realität nicht bewährt.

Stärken

Um externe Einflüsse auf den Serumcortisolspiegel möglichst gering zu halten, wurden drei Messungen unter gleichbleibenden Bedingungen durchgeführt. Die Patienten waren stets nüchtern und die Blutentnahme erfolgte zwischen 8 und 9 Uhr morgens, im selben Raum und durch dieselbe Person. Des Weiteren wurden die Blutproben schnellstmöglich zum Kliniklabor transportiert, sodass die Lagerungszeit möglichst kurzgehalten wurde. Eine konventionelle Messung, wie die Serumcortisolmessung, ermöglicht au-

⁵⁷ die keine Therapie oder eine andere Therapie erhält

ßerdem eine Vergleichbarkeit zu einer Vielzahl anderer Studien, die ebenfalls konventionelle Messmethoden verwendeten.

Des Weiteren bezieht sich die Depressionsforschung größtenteils auf Patienten mit MDD. Durch den Einschluss überwiegend mittelgradig depressiver Patienten konnte die vorliegende Studie die einseitige Forschung dahingehend bereichern. Außerdem wurde eine zusätzliche Antidepressivatherapie berücksichtigt, was der Realität einer stationären Behandlung entspricht. Darüber hinaus wurde ein Katamnesetermin durchgeführt, wodurch Veränderungen zwischen Aufnahme und Entlassung mit größerer Wahrscheinlichkeit auf die Therapie zurückgeführt und die Stabilität der Therapieergebnisse nachvollzogen werden können. Der Therapieerfolg wurde an Hand von Selbsterhebungsfragebögen erfasst, was letztendlich für eine erfolgreiche Lebensführung nach der Therapie entscheidend ist. Während bisherige Psychotherapiestudien bezüglich des Zusammenhangs der Cortisolkonzentration zu Beginn einer Therapie und dem Therapieerfolg nur sehr kleine Stichproben aufwiesen (max. $n = 54$, Holland et al., 2013), schloss die vorliegende Studie mit $n = 157$ dreimal so viele Patienten ein. Als naturalistische Studie weist sie eine hohe externe Validität auf und ist damit grundsätzlich auf depressive Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung mit psychodynamischem Therapieansatz übertragbar.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Eine Dysfunktion der HHNA ist bei Patienten mit schwerer depressiver Störung (MDD) ein häufiger Befund. Prätherapeutischer Hypercortisolismus wurde mit einem schlechteren Therapieerfolg (i.d.R. Pharmakotherapie oder verhaltenstherapeutische Therapiekonzepte sowie Kombinationstherapien) bei Patienten mit einer MDD in Zusammenhang gebracht. Des Weiteren konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass Frauen ca. doppelt so häufig an einer Depression erkranken wie Männer. Neben genetischen und soziodemografischen Unterschieden, werden hierfür auch Unterschiede in der HHNA Funktionalität bei Männern und Frauen diskutiert. Die Interaktion zwischen Depression, HHNA Achse und Geschlecht ist bislang jedoch noch nicht vollständig verstanden und bei Patienten mit leichter bis mittelgrader Depression sowie in stationärer psychosomatischer Therapie kaum untersucht.

Die vorliegende Studie hatte daher zum Ziel den prädiktiven Wert der HHNA Aktivität an Hand des morgendlichen Serumcortisolspiegels für das Erreichen einer Depressionsremission bei überwiegend mittelgradig depressiven Patienten im Rahmen einer stationären psychosomatischen Komplextherapie zu untersuchen. Darüber hinaus sollte ermittelt werden, ob sich die Entwicklung psychometrischer Parameter sowie des Serumcortisols über die Messzeitpunkte der Aufnahme, Entlassung und Katamnese zwischen den Geschlechtern unterscheiden und ob geschlechtsspezifische Interaktionen zu beobachten sind.

Für das hier untersuchte Patientengut und Therapiekonzept konnte die Hypothese, dass hohe Ausgangscortisolwerte ein schlechteres Therapieoutcome prädictieren, nicht bestätigt werden, denn für die Gesamtgruppe konnte kein Einfluss des morgendlichen Serumcortisolspiegels auf das Erreichen einer Depressionsremission nachgewiesen werden. Bei Männern war jedoch ein höherer Cortisolspiegel zur Aufnahme ohne Berücksichtigung von Störvariablen mit dem Verfehlen einer Remission assoziiert. Bei Adjustierung möglicher Störfaktoren bestand jedoch kein Zusammenhang mehr. Des Weiteren zeigte sich, dass das Serumcortisol zur Aufnahme im Mittel im oberen Normbereich lag, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die stationäre psychosomatische Komplextherapie konnte an Hand der Verbesserung von Depressivität und Angst (HADS), des Stresserlebens (PSQ) sowie des psychischen und physischen Wohl-

befindens (SF12) als effektiv bewertet werden. Dabei profitierten Männer und Frauen gleichermaßen von der Therapie und die Katamnesewerte unterschieden sich nicht wesentlich von den Entlasswerten, was für einen nachhaltigen Effekt der Behandlung spricht. Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass Männer mit rezidivierender depressiver Episode und solche mit zusätzlicher Pharmakotherapie ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufweisen könnten. Frauen, die Antidepressiva einnahmen und bei Aufnahme hohe Depressionswerte aufwiesen, erreichten mit größerer Wahrscheinlichkeit keine Depressionsremission. Beide Beobachtungen waren unabhängig vom Ausgangscortisol.

In Zukunft sind weitere Studien nötig, um den prädiktiven Wert der HHNA Aktivität für den Therapieerfolg depressiver Patienten in psychosomatischer Behandlung zu untersuchen. Dabei könnte die Berücksichtigung bestimmter Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Depressionsschweregrad und -ausprägung sowie posttraumatischer Belastungen hilfreich sein, um perspektivisch biologische Parameter wie das Cortisol für eine erfolgreiche, individualisierte Therapie nutzen zu können.

8 Summary

In patients with MDD an alteration of the HPA axis is a common finding. Previous studies have revealed an association between pretherapeutic hypercortisolism and worse psychotherapy response. Furthermore, the prevalence of depressive disorders is twice as high for women as it is for men. Besides genetic and sociodemographic differences, there are discussed different ways of HPA axis function in women and men. Therefore the interaction between depression, HPA axis and gender is still poorly understood, especially regarding mild to moderate depression in psychosomatic therapy.

This study aimed to analyze the value of preinterventional HPA axis function, measured by morning cortisol, for predicting the remission of depressive symptoms in patients with moderate depression in inpatient psychosomatic therapy. Furthermore it was to be observed, if there are differences between women and men regarding the development of psychometric parameters and morning cortisol level between admission, discharge and follow up.

For the present sample and therapy concept the hypothesis that elevated pre-treatment cortisol level would predict a poor therapy outcome could not be confirmed, because there was no influence of morning cortisol level on remission of depression at discharge found, when all patients were included. However, men with higher morning cortisol failed remission more likely, when possible confounding factors were not considered. This connection could not be found, when confounders were included. Furthermore, the average pretherapeutical serum cortisol was in the upper normal range and there was no significant difference between women and men. The investigated psychosomatic therapy can be rated as successful because of improving depression (HADS-D), anxiety (HADS-A), stress (PSQ) as well as physical and mental well being. Women and men benefited equally from the therapy. There were barely differences between psychometric scores at discharge and katamnesis, which indicates that the therapy outcome was sustainable. Subgroup analysis suggested that men with recurrent depressive disorder and men, who took antidepressants, were more likely to relapse. Women, who had higher depression scores (HADS-D) and took antidepressants, were more likely not to reach remission at discharge. Both findings were not linked to the level of pretreatment cortisol.

There are more studies needed, concerning the predictive value of HPA axis function contributing to a successful treatment of depressive patients in psychosomatic therapy. The consideration of particular confounding factors, such as gender, severity and type of depression as well as posttraumatic disorders could contribute towards using biological parameters, such as cortisol, for an individual and successful therapy in the future.

9 **Abkürzungsverzeichnis**

5HT1a Serotonin Rezeptor 1A

ACTH adrenocorticotropes Hormon

AD Antidepressiva

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom

AIM-V serumfreie Formulierung für die Proliferation und/oder Manipulation von T-Zellen, dendritischen Zellen und anderen primären oder immortalisierten Zellen

ANOVA Varianzanalyse

BDI Beck-Depression-Inventar

BMI Body Mass Index

bspw beispielsweise

cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat

CAR Cortisol awakening response

CLIA Chemilumineszenz-Immunoassay

COMT Catechol-O-Methyltransferase

CORT Corticosteron

CRH Corticotropin-Releasing-Hormon

DALY Disability Adjusted Life Years

DSM V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Revision

DST Dexamethason Suppressionstest

EBC European Brain Council

ECNP European College of Neuropsychopharmacology

EDTA Ethylendiamintetraessigsäure (zur Antikoagulation von Blutproben)

EIA Enzym vermittelter Immunoassay

EU Europäische Union

fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie

GR Glucocorticoidrezeptoren

HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version

HHN-Achse Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

ICD 10 International Classification of Diseases, 10. Revision

KI Konfidenzintervall

MAOA Monoaminoxidase-A

MAOI Monoaminoxidaseinhibitoren,

MD mittlere Differenz

MR Mineralocorticoidrezeptoren

MRT Magnetresonanztomographie

o.D. ohne Datum

PBMCs Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes

PBS Phosphatgepufferte Salzlösung

PKA Proteinkinase A

PMS prämenstruelles Syndrom

POMC Proopiomelanocortin

PSQ Perceived Stress Questionnaire

PSQ Gesamt Belastungserleben insgesamt

PTBS posttraumatische Belastungsstörung

PVN Nucleus paraventricularis

SD Standardabweichung

SF 36 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey

SNRI Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren

SSRI selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren

StAR-Protein Steroidogenic Acute Regulatory - Protein

THP-2 Tryptophanhydroxylase-2

TSST Trier Social Stress Test

UKGM Universitätsklinikums Gießen/Marburg

WHO World Health Organization

ZNS zentrales Nervensystem

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|--------|
| Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe | - 39 - |
| Tabelle 2: Beschreibung biologischer Daten für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern | - 55 - |
| Tabelle 3: Beschreibung soziodemografischer Daten für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern | - 57 - |
| Tabelle 4: Beschreibung krankheitsbezogener Daten des vorangegangenen Jahres für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern | - 59 - |
| Tabelle 5: Beschreibung der Haupt- und Nebendiagnosen für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern | - 60 - |
| Tabelle 6: Beschreibung der Medikation für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern zur Aufnahme sowie zur Entlassung | - 61 - |
| Tabelle 7: Beschreibung der Suchtmittel für die Gesamtstichprobe sowie für Männer bzw. Frauen und Vergleich der Verteilung zwischen den Geschlechtern. - | 62 - |
| Tabelle 8: Einfluss des Serumcortisols zu t0 auf die Depressionsremission (HADS \leq 8) zu t1 mit und ohne Kontrolle weiterer Variablen bezogen auf die Gesamtstichprobe | - 64 - |
| Tabelle 9: Einfluss des Serumcortisols zu t0 auf die Depressionsremission (HADS \leq 8) zu t1 mit und ohne Kontrolle weiterer Variablen bezogen auf Männer..... | - 65 - |
| Tabelle 10: Einfluss des Serumcortisols zu t0 auf die Depressionsremission (HADS \leq 8) zu t1 mit und ohne Confounderkontrolle bezogen auf Frauen..... | - 67 - |
| Tabelle 11: Zusammenhang zwischen den Fragebögen-Scores zu t0 und HADS-Depression nach Cut off ($< / \geq$ 8) zu t1 mit Eta (η) für die Gesamtstichprobe sowie für Frauen und Männer | - 68 - |
| Tabelle 12: Zusammenhänge zwischen den Basisdaten und HADS-Depression nach Cut off ($< / \geq$ 8) zu t1 für Frauen und Männer | - 69 - |
| Tabelle 13: Beschreibung und Mittelwertvergleich der Fragebögen-Scores zwischen Aufnahme, Entlassung und Katamnese für die Gesamtstichprobe | - 70 - |
| Tabelle 14: paarweiser Mittelwertvergleich der Fragebogen-Scores zwischen zwei Zeitpunkten bezogen auf die Gesamtstichprobe | - 71 - |
| Tabelle 15: Beschreibung und Mittelwertvergleich der Fragebögen-Scores zwischen Männern und Frauen zur Aufnahme, Entlassung und Katamnese | - 72 - |
| Tabelle 16: Beschreibung des HADS-Depressions-Scores für Frauen und Männer mit und ohne Antidepressiva zu den drei Messzeitpunkten | - 77 - |
| Tabelle 17: Beschreibung des HADS-Depressions-Scores für Frauen und Männer mit erstmaliger (F32) bzw. rezidivierender (F33) depressiver Episode zu den drei Messzeitpunkten..... | - 79 - |
| Tabelle 18: Beschreibung des HADS-Depressions-Scores für die Frauen nach Altersgruppen zu den drei Messzeitpunkten | - 80 - |

| | |
|--|--------|
| Tabelle 19: Beschreibung der Serumcortisolwerte zu den drei Messzeitpunkten sowie Mittelwertvergleich zwischen den Geschlechtern..... | - 81 - |
| Tabelle 20: Beschreibung des Serumcortisols für Frauen und Männer mit erstmaliger (F32) bzw. rezidivierender (F33) depressiver Episode zu den drei Messzeitpunkten..... | - 83 - |
| Tabelle 21: Korrelationen zwischen den Differenzwerten (Δt_0-t_1 und Δt_1-t_2) von HADS-Depression, PSQ-Gesamt und dem Serumcortisol für die Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen..... | - 86 - |
| Tabelle 22: Korrelationen zwischen den Differenzwerten (Δt_0-t_1) von HADS-Depression, dem Serumcortisol und den PSQ-Subkategorien für die Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen..... | - 87 - |
| Tabelle 23: Korrelationen zwischen den Differenzwerten ($\Delta t_1-\Delta t_2$) von HADS-Depression, dem Serumcortisol und den PSQ-Subkategorien für die Gesamtstichprobe sowie für Männer und Frauen..... | - 88 - |

11 **Abbildungsverzeichnis**

| | |
|---|--------|
| Abbildung 1. biopsychosoziales Modell der Depressionsgenese, Quelle: in Anlehnung an Lieb und Frauenknecht, 2019, S. 208 | - 8 - |
| Abbildung 2. Flowchart zur Selektion des endgültigen Stichprobenumfangs von n = 157..... | - 40 - |
| Abbildung 3. Darstellung der Häufigkeitsverteilung für die berufliche Situation von Männern und Frauen. | - 58 - |
| Abbildung 4. Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Bildungsgrades nach Geschlecht. s..... | - 58 - |
| Abbildung 5. Darstellung der Fragebögen-Score-Verläufe zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2) für HADS-Depression, HADS-Angst, MCS 12 (mentale Gesundheit) und PCS 12 (physische Gesundheit) nach Geschlecht. | - 74 - |
| Abbildung 6. Darstellung der Fragebögen-Score-Verläufe zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2) für den PSQ-Stress-Gesamt-Score sowie für die Subkategorien „Freude“, „Sorgen“, „Anforderung“ und „Anspannung“. | - 75 - |
| Abbildung 7. Darstellung des HADS-Depressionsverlaufs nach Geschlecht und Antidepressivatherapie (AD) zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung(t1) und Katamnese (t2)..... | - 77 - |
| Abbildung 8. Darstellung der HADS-Depressivitätsverläufe nach Geschlecht und Hauptdiagnose (F32-erstmalig, F33-rezidivierend) zu den Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1), Katamnese (t2). | - 78 - |
| Abbildung 9. Darstellung des HADS-Depressions-Scores nach Altersgruppen sowie Geschlecht zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2). | - 80 - |
| Abbildung 10. Darstellung des Serumcortisolverlaufs nach Geschlecht zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2).. | - 82 - |
| Abbildung 11. Darstellung der Serumcortisolverläufe nach Geschlecht und Hauptdiagnose (F32-erstmalig, F33-rezidivierend) zu den Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1), Katamnese (t2). | - 83 - |
| Abbildung 12. Darstellung der Serumcortisolkonzentration nach Altersgruppen und Geschlecht zu den drei Messzeitpunkten Aufnahme (t0), Entlassung (t1) und Katamnese (t2). | - 85 - |

12 Literatur

ADAM, E.K., 2006. Transactions among adolescent trait and state emotion and diurnal and momentary cortisol activity in naturalistic settings [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **31**(5), 664-679. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2006.01.010

ADDIS, M.E., 2008. Gender and Depression in Men [online]. *Clinical Psychology: Science and Practice*, **15**(3), 153-168. ISSN 09695893. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1468-2850.2008.00125.x

ALTERS, S. und W. SCHIFF, 2009. *Essential concepts for healthy living*. Fifth edition. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers. ISBN 978-0763756413.

ANGLIN, R.E., P.I. ROSEBUSH und M.F. MAZUREK, 2006. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon [online]. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, **18**(4), 450-459. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. Verfügbar unter: doi:10.1176/jnp.2006.18.4.450

ANGOLD, A. und M. RUTTER, 1992. Effects of age and pubertal status on depression in a large clinical sample [online]. *Development and Psychopathology*, **4**(1), 5-28. ISSN 0954-5794. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0954579400005538

ANGOLD, A., E.J. COSTELLO und C.M. WORTHMAN, 1998. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing [online]. *Psychological medicine*, **28**(1), 51-61. ISSN 0033-2917. Verfügbar unter: doi:10.1017/s003329179700593x

ASSOCIATION, A.P., 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*: American Psychiatric Association. ISBN 0-89042-555-8.

BALE, T.L. und C.N. EPPERSON, 2015. Sex differences and stress across the lifespan [online]. *Nature neuroscience*, **18**(10), 1413-1420. ISSN 1097-6256. Verfügbar unter: doi:10.1038/nn.4112

BANGASSER, D.A. und R.J. VALENTINO, 2014. Sex differences in stress-related psychiatric disorders [online]. Neurobiological perspectives. *Frontiers in neuroendocrinology*, **35**(3), 303-319. ISSN 1095-6808. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.yfrne.2014.03.008

BANGASSER, D.A., S.R. ECK, A.M. TELENSON und M. SALVATORE, 2017. Sex differences in stress regulation of arousal and cognition [online]. *Physiology & behavior*. Physiology & behavior. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.physbeh.2017.09.025

BASKAN, E., N. YAĞCI, O. TELLİ ATALAY und E. ASLAN TELCI, 2016. Quality of life, depression and musculoskeletal pain experience among employed women: A controlled study [online]. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, **29**(3), 597-601. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. Verfügbar unter: doi:10.3233/BMR-160682

BAUMEISTER, D., S.L. LIGHTMAN und C.M. PARIANTE, 2014. The Interface of Stress and the HPA Axis in Behavioural Phenotypes of Mental Illness. In: C.M. PARIANTE und M.D. LAPIZ-BLUHM, Hg. *Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 13-24. ISBN 978-3-662-45126-7.

BEBBINGTON, P. und M. TANSELLA, 1989. Gender, marital status and treated affective disorders in South Verona: a case register study [online]. *Journal of affective disorders*, **17**(1), 83-91. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/0165-0327(89)90027-x

BEBBINGTON, P., J. HURRY, C. TENNANT, E. STURT und J.K. WING, 1981. Epidemiology of mental disorders in Camberwell [online]. *Psychological medicine*, **11**(3), 561-579. ISSN 0033-2917. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0033291700052879

BEBBINGTON, P.E., G. DUNN, R. JENKINS, G. LEWIS, T. BRUGHA, M. FARRELL und H. MELTZER, 1998. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity [online]. *Psychological medicine*, **28**(1), 9-19. ISSN 0033-2917. Verfügbar unter: doi:10.1017/s0033291797006077

BENAZZI, F., 1999. Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study [online]. *Psychiatry research*, **86**(3), 259-265. ISSN 1872-7123. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0165-1781(99)00035-9

BERTAKIS, K.D., L.J. HELMS, E.J. CALLAHAN, R. AZARI, P. LEIGH und J.A. ROBBINS, 2001. Patient gender differences in the diagnosis of depression in primary

- care [online]. *Journal of women's health & gender-based medicine*, **10**(7), 689-698. ISSN 1524-6094. Verfügbar unter: doi:10.1089/15246090152563579
- BEUTEL, M., W. HERZOG, J. KRUSE, C. ALBUS und HERZOG-BEUTEL-KRUSE, Hg., 2013. *Psychosomatische Medizin und Psychotherapie heute. Zur Lage des Fachgebietes in Deutschland* [online]. Stuttgart: Schattauer. ISBN 3794529197. Verfügbar unter: <http://d-nb.info/1023100835/04>
- BHAGWAGAR, Z., S. HAFIZI und P.J. COWEN, 2003. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression [online]. *The American journal of psychiatry*, **160**(10), 1890-1891. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.160.10.1890
- BHAT, A. und N. BYATT, 2016. Infertility and Perinatal Loss: When the Bough Breaks [online]. *Current psychiatry reports*, **18**(3), 31. Current psychiatry reports. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11920-016-0663-8
- BIJL, R.V., A. RAVELLI und G. VAN ZESSEN, 1998. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) [online]. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, **33**(12), 587-595. ISSN 0933-7954. Verfügbar unter: doi:10.1007/s001270050098
- BINDER, E.B., H.E. KÜNZEL, T. NICKEL, N. KERN, A. PFENNIG, M. MAJER, M. UHR, M. ISING und F. HOLSBOER, 2009. HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **34**(1), 99-109. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.018
- BLANCO, C., O. VESGA-LÓPEZ, J.W. STEWART, S.-M. LIU, B.F. GRANT und D.S. HASIN, 2012. Epidemiology of Major Depression With Atypical Features [online]. *The Journal of clinical psychiatry*, **73**(02), 224-232. ISSN 0160-6689. Verfügbar unter: doi:10.4088/JCP.10m06227
- BLOCH, M., P.J. SCHMIDT, M. DANACEAU, J. MURPHY, L. NIEMAN und D.R. RUBINOW, 2000. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression [online]. *The American journal of psychiatry*, **157**(6), 924-930. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.157.6.924

BOCKTING, C.L.H., P. SPINHOVEN, M.W.J. KOETER, L.F. WOUTERS und A.H. SCHENE, 2006. Prediction of recurrence in recurrent depression and the influence of consecutive episodes on vulnerability for depression: a 2-year prospective study. *The Journal of clinical psychiatry*, **67**(5), 747-755. ISSN 0160-6689.

BOOIJ, S.H., E.M.C. BOUMA, P. de JONGE, J. ORMEL und A.J. OLDEHINKEL, 2013. Chronicity of depressive problems and the cortisol response to psychosocial stress in adolescents: the TRAILS study [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **38**(5), 659-666. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2012.08.004

BOUMA, E.M.C., H. RIESE, J. ORMEL, F.C. VERHULST und A.J. OLDEHINKEL, 2009. Adolescents' cortisol responses to awakening and social stress; effects of gender, menstrual phase and oral contraceptives. The TRAILS study [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **34**(6), 884-893. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.003

BOWMAN, R.E., N.J. MACLUSKY, S.E. DIAZ, M.C. ZRULL und V.N. LUINE, 2006. Aged rats: sex differences and responses to chronic stress [online]. *Brain research*, **1126**(1), 156-166. ISSN 0006-8993. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.brainres.2006.07.047

BOX, G.E. und P.W. TIDWELL, 1962. Transformation of the Independent Variables [online]. *Technometrics*, **4**(4), 531-550. ISSN 0040-1706. Verfügbar unter: doi:10.1080/00401706.1962.10490038

BURKE, H.M., M.C. DAVIS, C. OTTE und D.C. MOHR, 2005. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **30**(9), 846-856. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.010

BUSCH, M.A., U.E. MASKE, L. RYL, R. SCHLACK und U. HAPKE, 2013. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland [online]. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, **56**(5-6), 733-739. ISSN 1437-1588. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00103-013-1688-3

CAIRNEY, J. und T.J. WADE, 2002. The influence of age on gender differences in depression: further population-based evidence on the relationship between menopause

and the sex difference in depression [online]. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, **37**(9), 401-408. ISSN 0933-7954. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00127-002-0569-0

CALLAHAN, E. J., BERTAKIS, K. D., AZARI, R., HELMS, L. J., ROBBINS, J. A., & MILLER, J., 1997. Depression in primary care: Patient factors that influence recognition. *Family Medicine*, (29(3)), 172-176. Family Medicine.

CALVÓ-PERXAS, L., J. VILALTA-FRANCH, O. TURRÓ-GARRIGA, S. LÓPEZ-POUSA und J. GARRE-OLMO, 2016. Gender differences in depression and pain: A two year follow-up study of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe [online]. *Journal of affective disorders*, **193**, 157-164. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2015.12.034

CANNON, W.B., 1915. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage, an account of recent researches into the function of emotional excitement* [online]. New York: D. Appleton and Co. [Zugriff am: 25. November 2020]. Verfügbar unter: <https://archive.org/details/cu31924022542470/page/n3/mode/2up>

CARLSON, N.R., 2007. *Physiology of behavior*. 9. ed. Boston, Mass.: Pearson. ISBN 0-205-46724-5.

CARPENTER, J.W., W.C. NICHOLSON, M.J. LEE, J.W. RICHARDSON und T.M. MCGUINNESS, 2019. Engagement in Psychotherapy Improves Outcomes for Veterans [online]. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, **57**(6), 30-38. ISSN 0279-3695. Verfügbar unter: doi:10.3928/02793695-20181220-01

CARPENTER, L.L., A.R. TYRKA, J.K. LEE, A.P. TRACY, C.W. WILKINSON und L.H. PRICE, 2011. A placebo-controlled study of sertraline's effect on cortisol response to the dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in healthy adults [online]. *Psychopharmacology*, **218**(2), 371-379. Psychopharmacology. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00213-011-2336-y

CARROLL, B.J., F.I. MARTIN und B. DAVIES, 1968. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness [online]. *British medical journal*, **3**(5613), 285-287. ISSN 0007-1447. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmj.3.5613.285

CASTAGNA M., TAKAI Y., KAIBUCHI K., SANO K., KIKKAWA U., NISHIZUKA Y., 2017. Direct activation of calcium-activated phospholipid-dependent pro [online]. *Histoire de la recherche contemporaine*, (Tome VI N°1), 92-95. ISSN 2260-3875. Verfügbar unter: doi:10.4000/hrc.3041

CHOPRA, K.K., A. RAVINDRAN, S.H. KENNEDY, B. MACKENZIE, S. MATTHEWS, H. ANISMAN, R.M. BAGBY, P. FARVOLDEN und R.D. LEVITAN, 2009. Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **34**(8), 1235-1241. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2009.03.014

CINQUANTA, L., D.E. FONTANA und N. BIZZARO, 2017. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? [online]. *Autoimmunity highlights*, **8**(1), 9. ISSN 2038-0305. Verfügbar unter: doi:10.1007/s13317-017-0097-2

COHEN, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* [online]. 2. ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum. ISBN 0-8058-0283-5. Verfügbar unter: <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0731/88012110-d.html>

COHEN, J., 1992. Statistical Power Analysis [online]. *Current Directions in Psychological Science*, **1**(3), 98-101. ISSN 0963-7214. Verfügbar unter: doi:10.1111/1467-8721.ep10768783

COHEN, S., T. KAMARCK und R. MERMELSTEIN, 1983. A Global Measure of Perceived Stress [online]. *Journal of health and social behavior*, **24**(4), 385. ISSN 2150-6000. Verfügbar unter: doi:10.2307/2136404

CONNELL, R.W. und J.W. MESSERSCHMIDT, 2005. Hegemonic Masculinity [online]. *Gender & Society*, **19**(6), 829-859. ISSN 0891-2432. Verfügbar unter: doi:10.1177/0891243205278639

CONNOLLY GIBBONS, M.B., R. GALLOP, D. THOMPSON, D. LUTHER, K. CRITS-CHRISTOPH, J. JACOBS, S. YIN und P. CRITS-CHRISTOPH, 2016. Comparative Effectiveness of Cognitive Therapy and Dynamic Psychotherapy for Major Depressive Disorder in a Community Mental Health Setting: A Randomized Clinical Noninferiority Trial [online]. *JAMA psychiatry*, **73**(9), 904-911. JAMA psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1720

COPELAND, W., L. SHANAHAN, S. MILLER, E.J. COSTELLO, A. ANGOLD und B. MAUGHAN, 2010. Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study [online]. *The American journal of psychiatry*, **167**(10), 1218-1225. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter:

doi:10.1176/appi.ajp.2010.09081190

CUIJPERS, P., A. STRINGARIS und M. WOLPERT, 2020. Treatment outcomes for depression: challenges and opportunities [online]. *The Lancet Psychiatry*. ISSN 22150366. Verfügbar unter: doi:10.1016/S2215-0366(20)30036-5

CUIJPERS, P., E. KARYOTAKI, E. WEITZ, G. ANDERSSON, S.D. HOLLON und A. VAN STRATEN, 2014. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis [online]. *Journal of affective disorders*, **159**, 118-126. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter:

doi:10.1016/j.jad.2014.02.026

DAHL, R., J. PUIG-ANTICH, N. RYAN, B. NELSON, H. NOVACENKO, J. TWOMEY, D. WILLIAMSON, R. GOETZ und P.J. AMBROSINI, 1989. Cortisol secretion in adolescents with major depressive disorder [online]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **80**(1), 18-26. Acta Psychiatrica Scandinavica. Verfügbar unter:

doi:10.1111/j.1600-0447.1989.tb01295.x

DALLMAN, M.F. und F.E. YATES, 1969. Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution-metabolism-binding elements of the adrenocortical system [online]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **156**(2), 696-721. ISSN 00778923. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb14008.x

DAVIDSON, R.J., Hg., 2000. *Anxiety, Depression, and Emotion*: Oxford University Press. ISBN 9780195133585.

DEAN, E., C. HAYWOOD, P. HUNTER, N. AUSTIN und L. PRENDERGAST, 2020. Body image in older, inpatient women and the relationship to BMI, anxiety, depression, and other sociodemographic factors [online]. *International journal of geriatric psychiatry*, **35**(2), 182-187. International journal of geriatric psychiatry. Verfügbar unter:

doi:10.1002/gps.5233

DEBONO, M., C. GHOBADI, A. ROSTAMI-HODJEGAN, H. HUATAN, M.J. CAMPBELL, J. NEWELL-PRICE, K. DARZY, D.P. MERKE, W. ARLT und R.J.

ROSS, 2009. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **94**(5), 1548-1554. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2008-2380

DELGADO, P.L., 2000. Depression: the case for a monoamine deficiency. *The Journal of clinical psychiatry*, **61 Suppl 6**, 7-11. ISSN 0160-6689.

DEUSCHLE, M., U. GOTTHARDT, U. SCHWEIGER, B. WEBER, A. KÖRNER, J. SCHMIDER, H. STANDHARDT, C.-H. LAMMERS und I. HEUSER, 1997. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens [online]. *Life Sciences*, **61**(22), 2239-2246. ISSN 00243205. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0024-3205(97)00926-0

DEUTSCHES ÄRZTEBLATT, 2017. *Versorgung depressiver Patienten in der Hausarztpraxis* [online]. 27. Oktober 2017 [Zugriff am: 9. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/83175/Versorgung-depressiver-Patienten-in-der-Hausarztpraxis>

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage*: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

DICKERSON, S.S. und M.E. KEMENY, 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research [online]. *Psychological bulletin*, **130**(3), 355-391. Psychological bulletin. Verfügbar unter: doi:10.1037/0033-2909.130.3.355

DIORIO, D., V. VIAU und M.J. MEANEY, 1993. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress [online]. *The Journal of Neuroscience*, **13**(9), 3839-3847. ISSN 0270-6474. Verfügbar unter: doi:10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993

DRIESSEN, E., L. VAN HENRICUS, J. PEEN, F.J. DON, S. KOOL, D. WESTRA, M. HENDRIKSEN, P. CUIJPERS, J.W.R. TWISK und J.J.M. DEKKER, 2015. Therapist-rated outcomes in a randomized clinical trial comparing cognitive behavioral therapy

and psychodynamic therapy for major depression [online]. *Journal of affective disorders*, **170**, 112-118. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2014.08.023

EL-FARHAN, N., D.A. REES und C. EVANS, 2017. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? [online]. *Annals of clinical biochemistry*, **54**(3), 308-322. *Annals of clinical biochemistry*. Verfügbar unter: doi:10.1177/0004563216687335

ELLIOTT, M., 2013. Gender Differences in the Determinants of Distress, Alcohol Misuse, and Related Psychiatric Disorders [online]. *Society and Mental Health*, **3**(2), 96-113. ISSN 2156-8693. Verfügbar unter: doi:10.1177/2156869312474828

ELLIS, P.D., 2010. *The Essential Guide to Effect Sizes*. Cambridge: Cambridge University Press. ISBN 9780511761676.

ENGEL, G.L., 1977. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine [online]. *Science (New York, N.Y.)*, **196**(4286), 129-136. *Science (New York, N.Y.)*. Verfügbar unter: doi:10.1126/science.847460

EUROPÄISCHE KOMMISSION, 2020. *Gleichstellung zwischen Frauen und Männern: Kommission dringt auf mehr Fortschritte* [online]. 5. März 2020 [Zugriff am: 18. Januar 2021]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/germany/news/20200305-gleichstellung_de

FERENCIK, M., J. ROVENSKY, V. MATHA und E. JENSEN-JAROLIM, 2005. *Wörterbuch Allergologie und Immunologie*. Vienna: Springer Vienna. ISBN 978-3-211-20151-0.

FISCHER, S. und A.J. CLEARE, 2017. Cortisol as a predictor of psychological therapy response in anxiety disorders-Systematic review and meta-analysis [online]. *Journal of anxiety disorders*, **47**, 60-68. *Journal of anxiety disorders*. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.janxdis.2017.02.007

FISCHER, S., C. MACARE und A.J. CLEARE, 2017. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis [online]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **83**, 200-211. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neubiorev.2017.10.012

FISCHER, S., R. STRAWBRIDGE, A.H. VIVES und A.J. CLEARE, 2017. Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: systematic review and meta-analysis [online]. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **210**(2), 105-109. ISSN 0007-1250. Verfügbar unter:

doi:10.1192/bjp.bp.115.180653

FLIEGE, H., M. ROSE, P. ARCK, S. LEVENSTEIN und B.F. KLAPP, 2001. Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe [online]. *Diagnostica*, **47**(3), 142-152. ISSN 0012-1924. Verfügbar unter:

doi:10.1026//0012-1924.47.3.142

FOLKMAN, S. und R.S. LAZARUS, 1980. An Analysis of Coping in a Middle-Aged Community Sample [online]. *Journal of health and social behavior*, **21**(3), 219. ISSN 2150-6000. Verfügbar unter: doi:10.2307/2136617

FORD, J.L., S.J. BOCH und C.R. BROWNING, 2019. Hair cortisol and depressive symptoms in youth: An investigation of curvilinear relationships [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **109**, 104376. *Psychoneuroendocrinology*. Verfügbar unter:

doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104376

FORLANI, C., M. MORRI, B. FERRARI, E. DALMONTE, M. MENCHETTI, D. de RONCHI und A.R. ATTI, 2014. Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study [online]. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, **22**(4), 370-380.

The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jagp.2012.08.015

FRANKLIN, T.B., H. RUSSIG, I.C. WEISS, J. GRÄFF, N. LINDER, A. MICHALON, S. VIZI und I.M. MANSUY, 2010. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations [online]. *Biological psychiatry*, **68**(5), 408-415. ISSN 0006-3223.

Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsych.2010.05.036

FRANZ, M., P. JANSSEN, H. LENSCHKE, V. SCHMIDTKE, M. TETZLAFF, K. MARTIN, W. WÖLLER, N. HARTKAMP, G. SCHNEIDER und G. HEUFT, 2000. Effekte stationärer psychoanalytisch orientierter Psychotherapie - eine Multizenterstudie. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, **46**(3), 242-258.

ISSN 1438-3608.

- FRAYN, D.H., 1992. Assessment factors associated with premature psychotherapy termination [online]. *American journal of psychotherapy*, **46**(2), 250-261. ISSN 0002-9564. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.psychotherapy.1992.46.2.250
- FREEMAN, E.W., M.D. SAMMEL, H. LIN und D.B. NELSON, 2006. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression [online]. *Archives of General Psychiatry*, **63**(4), 375-382. Archives of General Psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1001/archpsyc.63.4.375
- FUHRER, R. und S. STANSFELD, 2002. How gender affects patterns of social relations and their impact on health: a comparison of one or multiple sources of support from "close persons" [online]. *Social Science & Medicine*, **54**(5), 811-825. ISSN 02779536. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0277-9536(01)00111-3
- GALDAS, P.M., F. CHEATER und P. MARSHALL, 2005. Men and health help-seeking behaviour [online]. Literature review. *Journal of Advanced Nursing*, **49**(6), 616-623. ISSN 0309-2402. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1365-2648.2004.03331.x
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS, 2020. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie* [online]. 22. November 2019 [Zugriff am: 12. November 2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2029/PT-RL_2019-11-22_iK-2020-01-24.pdf
- GERSNER, R., O. ROSENBERG und P.N. DANNON, 2012. Major depressive disorder: treatment and future perspective [online]. *Clinical Practice*, **9**(3), 269-278. ISSN 2044-9038. Verfügbar unter: doi:10.2217/CPR.12.23
- GIBSON, E.L., S. CHECKLEY, A. PAPADOPOULOS, L. POON, S. DALEY und J. WARDLE, 1999. Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal [online]. *Psychosomatic Medicine*, **61**(2), 214-224. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/00006842-199903000-00014
- GILL, S.C., P. BUTTERWORTH, B. RODGERS und A. MACKINNON, 2007. Validity of the mental health component scale of the 12-item Short-Form Health Survey (MCS-12) as measure of common mental disorders in the general population [online]. *Psychiatry research*, **152**(1), 63-71. ISSN 1872-7123. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psychres.2006.11.005

- GOEL, N., J.L. WORKMAN, T.T. LEE, L. INNALA und V. VIAU, 2014. Sex differences in the HPA axis [online]. *Comprehensive Physiology*, **4**(3), 1121-1155. *Comprehensive Physiology*. Verfügbar unter: doi:10.1002/cphy.c130054
- GOLDSTEIN, D.S. und I.J. KOPIN, 2007. Evolution of concepts of stress [online]. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, **10**(2), 109-120. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. Verfügbar unter: doi:10.1080/10253890701288935
- GOLDSTEIN, J.M., M. JERRAM, R. POLDRACK, T. AHERN, D.N. KENNEDY, L.J. SEIDMAN und N. MAKRIS, 2005. Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging [online]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **25**(40), 9309-9316. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Verfügbar unter: doi:10.1523/JNEUROSCI.2239-05.2005
- GOODMAN S.H., Hg., 2002. *Depression and early adverse experiences*. New York: Guildford Press.
- GOODYER, I.M., J. HERBERT, A. TAMPLIN und P.M. ALTHAM, 2000. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents [online]. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **177**, 499-504. ISSN 0007-1250. Verfügbar unter: doi:10.1192/bjp.177.6.499
- GRANDE, T., S. WILKE und R. NÜBLING, 1992. Symptomschilderungen und initiale Beziehungsangebote von weiblichen und männlichen Patienten in psychoanalytischen Erstinterviews. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychoanalyse*, **38**(1), 31-48. ISSN 0340-5613.
- GRANT, B.F., D.A. DAWSON, F.S. STINSON, S.P. CHOU, M.C. DUFOUR und R.P. PICKERING, 2004. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002 [online]. *Drug and alcohol dependence*, **74**(3), 223-234. ISSN 0376-8716. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.02.004
- GREEN, J.D. und G.W. HARRIS, 1949. Observations of the hypophysio-portal vessels of the living rat. *J. PhysioLondon*, (108), 359-361. *J. PhysioLondon*.

GREENDALE, G.A., N.P. LEE und E.R. ARRIOLA, 1999. The menopause [online]. *The Lancet*, **353**(9152), 571-580. ISSN 01406736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(98)05352-5

GUNLICKS-STOESSEL, M., L. MUFSON, K.R. CULLEN und B. KLIMES-DOUGAN, 2013. A pilot study of depressed adolescents' cortisol patterns during parent-adolescent conflict and response to interpersonal psychotherapy (IPT-A) [online]. *Journal of affective disorders*, **150**(3), 1125-1128. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2013.05.037

HALLIGAN, S.L., J. HERBERT, I. GOODYER und L. MURRAY, 2007. Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents [online]. *Biological psychiatry*, **62**(1), 40-46. ISSN 0006-3223. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.011

HAMMEN, C., 2005. Stress and depression [online]. *Annual review of clinical psychology*, **1**, 293-319. ISSN 1548-5951. Verfügbar unter: doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938

HAMMEN, C.L., 2015. Stress and depression: old questions, new approaches [online]. *Current Opinion in Psychology*, **4**, 80-85. ISSN 2352250X. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.copsyc.2014.12.024

HAN, M.-H. und E.J. NESTLER, 2017. Neural Substrates of Depression and Resilience [online]. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, **14**(3), 677-686. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. Verfügbar unter: doi:10.1007/s13311-017-0527-x

HANDA, R.J. und M.J. WEISER, 2014. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis [online]. *Frontiers in neuroendocrinology*, **35**(2), 197-220. ISSN 1095-6808. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.yfrne.2013.11.001

HANDA, R.J., L.H. BURGESS, J.E. KERR und J.A. O'KEEFE, 1994. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis [online]. *Hormones and behavior*, **28**(4), 464-476. ISSN 0018-506X. Verfügbar unter: doi:10.1006/hbeh.1994.1044

HAPKE, U., U.E. MASKE, C. SCHEIDT-NAVE, L. BODE, R. SCHLACK und M.A. BUSCH, 2013. Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [online]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, **56**(5-6), 749-754. ISSN 1437-1588. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00103-013-1690-9

HART, A.B., W.E. CRAIGHEAD und L.W. CRAIGHEAD, 2001. Predicting recurrence of major depressive disorder in young adults: A prospective study [online]. *Journal of abnormal psychology*, **110**(4), 633-643. *Journal of abnormal psychology*. Verfügbar unter: doi:10.1037//0021-843x.110.4.633

HAUG, T.T., A. MYKLETUN und A.A. DAHL, 2004. The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study [online]. *Psychosomatic Medicine*, **66**(6), 845-851. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/01.psy.0000145823.85658.0c

HECK, A.L. und R.J. HANDA, 2019. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones [online]. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **44**(1), 45-58. ISSN 0893-133X. Verfügbar unter: doi:10.1038/s41386-018-0167-9.

HEIM, C. und C.B. NEMEROFF, 2002. Neurobiology of early life stress: clinical studies [online]. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, **7**(2), 147-159. ISSN 1084-3612. Verfügbar unter: doi:10.1053/scnp.2002.33127

HELLMAN, L., E.D. WEITZMAN, H. ROFFWARG, D.K. FUKUSHIMA und K. YOSHIDA, 1970. Cortisol is secreted episodically in Cushing's syndrome [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **30**(5), 686-689. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem-30-5-686

HENNINGS, J.M., T. OWASHI, E.B. BINDER, S. HORSTMANN, A. MENKE, S. KLOIBER, T. DOSE, B. WOLLWEBER, D. SPIELER, T. MESSER, R. LUTZ, H. KÜNZEL, T. BIERNER, T. POLLMÄCHER, H. PFISTER, T. NICKEL, A. SONNTAG, M. UHR, M. ISING, F. HOLSBOER und S. LUCAE, 2009. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project [online]. *Journal*

of psychiatric research, **43**(3), 215-229. ISSN 0022-3956. Verfügbar unter:
doi:10.1016/j.jpsychires.2008.05.002

HEROLD, G., 2013. *Innere Medizin 2013. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl. ISBN 978-3-981-46602-7.

HERRERA-PÉREZ, J.J., L. MARTÍNEZ-MOTA und A. FERNÁNDEZ-GUASTI, 2010. Aging impairs the antidepressant-like response to citalopram in male rats [online]. *European journal of pharmacology*, **633**(1-3), 39-43. European journal of pharmacology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.ejphar.2010.01.022

HERRMANN, A.S. und D. HUBER, 2013. Was macht stationäre Psychotherapie erfolgreich? Der Einfluss von Patienten- und Behandlungsmerkmalen auf den Therapieerfolg in der stationären Psychotherapie [online]. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, **59**(3), 273-289. ISSN 1438-3608. Verfügbar unter:
doi:10.13109/zptm.2013.59.3.273

HERRMANN, C., 1997. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results [online]. *Journal of psychosomatic research*, **42**(1), 17-41. Journal of psychosomatic research. Verfügbar unter:
doi:10.1016/s0022-3999(96)00216-4

HEUSER, I.J., U. SCHWEIGER, U. GOTTHARDT, J. SCHMIDER, C.H. LAMMERS, M. DETTLING, A. YASSOURIDIS und F. HOLSBOER, 1996. Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects [online]. *The American journal of psychiatry*, **153**(1), 93-99. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter:
doi:10.1176/ajp.153.1.93

HILL, T.D. und B.L. NEEDHAM, 2013. Rethinking gender and mental health: a critical analysis of three propositions [online]. *Social science & medicine (1982)*, **92**, 83-91. Social science & medicine (1982). Verfügbar unter:
doi:10.1016/j.socscimed.2013.05.025

HIRSCHFELD, R.M., 2000. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, **61 Suppl 6**, 4-6. ISSN 0160-6689.

HOFSTEDE, G., 2001. *Culture's consequences. Comparing values, behaviors, institutions, and organizations across nations*. Second edition. Thousand Oaks: Sage Publications. ISBN 978-0803973244.

HOLLAND, J.M., A.F. SCHATZBERG, R. O'HARA, R.M. MARQUETT und D. GALLAGHER-THOMPSON, 2013. Pretreatment cortisol levels predict posttreatment outcomes among older adults with depression in cognitive behavioral therapy [online]. *Psychiatry research*, **210**(2), 444-450. ISSN 1872-7123. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psychres.2013.07.033

HOLMANS, P., M.M. WEISSMAN, G.S. ZUBENKO, W.A. SCHEFTNER, R.R. CROWE, J.R. DEPAULO, J.A. KNOWLES, W.N. ZUBENKO, K. MURPHY-EBERENZ, D.H. MARTA, S. BOUTELLE, M.G. MCINNIS, P. ADAMS, M. GLADIS, J. STEELE, E.B. MILLER, J.B. POTASH, D.F. MACKINNON und D.F. LEVINSON, 2007. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report [online]. *The American journal of psychiatry*, **164**(2), 248-258. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/ajp.2007.164.2.248

HOLSBOER, F., 2000. The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression [online]. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **23**(5), 477-501. ISSN 0893-133X. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0893-133X(00)00159-7

HOLSBOER, F., 2001. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implicatons for therapy [online]. *Journal of affective disorders*, **62**(1-2), 77-91. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0165-0327(00)00352-9

HOLSBOER, F., U. von BARDELEBEN, K. WIEDEMANN, O.A. MÜLLER und G.K. STALLA, 1987. Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression Implications for pathophysiology of DST nonsuppression [online]. *Biological psychiatry*, **22**(2), 228-234. ISSN 0006-3223. Verfügbar unter: doi:10.1016/0006-3223(87)90237-X

HORWATH, E., J. JOHNSON, M.M. WEISSMAN und C.D. HORNIG, 1992. The validity of major depression with atypical features based on a community study. *Journal of affective disorders*, **26**(2), 117-125. ISSN 1573-2517.

ICD-10-GM 2020 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme : 10. Revision - German modification, 2020. Version 2020 - Stand: 20. September 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag. ISBN 978-3-7691-3695-1.

IGES-INSTITUT, 2020. *DAK-Psychoreport 2020* [online] [Zugriff am: 1. Oktober 2020]. Verfügbar unter: [https://www.dak.de/dak/bundesthemen/dak-psychoreport-2020-2335930.html#/
#](https://www.dak.de/dak/bundesthemen/dak-psychoreport-2020-2335930.html#/)

INNAMORATI, M., M. POMPILI, X. GONDA, M. AMORE, G. SERAFINI, C. NIO-LU, D. LESTER, W. RUTZ, Z. RIHMER und P. GIRARDI, 2011. Psychometric properties of the Gotland Scale for Depression in Italian psychiatric inpatients and its utility in the prediction of suicide risk [online]. *Journal of affective disorders*, **132**(1-2), 99-103. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2011.02.003

ISING, M., H.E. KÜNZEL, E.B. BINDER, T. NICKEL, S. MODELL und F. HOLSBOER, 2005. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression [online]. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, **29**(6), 1085-1093. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.pnpbp.2005.03.014

ISING, M., S. HORSTMANN, S. KLOIBER, S. LUCAE, E.B. BINDER, N. KERN, H.E. KÜNZEL, A. PFENNIG, M. UHR und F. HOLSBOER, 2007. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? [online]. *Biological psychiatry*, **62**(1), 47-54. ISSN 0006-3223. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsych.2006.07.039

JAEGGI E., 2014. „Weil Frauen ja so emotional sind ...“: die Feminisierung eines Berufes – Psychotherapeutin. [online]. *Psychotherapie-Wissenschaft 4*(2):, 87-95. Psychotherapie-Wissenschaft 4(2): [Zugriff am: 5. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.psychotherapie-wissenschaft.info/index.php/psywis/article/view/147>

JAIN, F.A., C.G. CONNOLLY, V.I. REUS, D.J. MEYERHOFF, T.T. YANG, S.H. MELLON, S. MACKIN, C.M. HOUGH, A. MORFORD und O.M. WOLKOWITZ, 2019. Cortisol, moderated by age, is associated with antidepressant treatment outcome and memory improvement in Major Depressive Disorder: A retrospective analysis [on-

line]. *Psychoneuroendocrinology*, **109**, 104386. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2019.104386

JAMES, S.L., D, Z.A. BUTT, L. CAHUANA-HURTADO, J. CANO, R. CÁRDENAS, 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [online]. *The Lancet*, **392**(10159), 1789-1858. ISSN 01406736. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7

JAMES, V.H. und J. LANDON, 1967. Some observations on the control of cortisol secretion in man. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, **60**(9), 907. ISSN 0035-9157.

JONES, E.E. und C.L. ZOPPEL, 1982. Impact of client and therapist gender on psychotherapy process and outcome [online]. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **50**(2), 259-272. ISSN 0022-006X. Verfügbar unter: doi:10.1037//0022-006x.50.2.259

JONES, E.E., J.L. KRUPNICK und P.K. KERIG, 1987. Some gender effects in a brief psychotherapy [online]. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, **24**(3), 336-352. ISSN 0033-3204. Verfügbar unter: doi:10.1037/h0085724

JONES, M.T. und B. GILLHAM, 1988. Factors involved in the regulation of adrenocorticotrophic hormone/beta-lipotrophic hormone [online]. *Physiological reviews*, **68**(3), 743-818. ISSN 0031-9333. Verfügbar unter: doi:10.1152/physrev.1988.68.3.743

JURUENA, M.F., 2014. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression [online]. *Epilepsy & behavior : E&B*, **38**, 148-159. Epilepsy & behavior : E&B. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.yebeh.2013.10.020

JURUENA, M.F., M. BOCHAROVA, B. AGUSTINI und A.H. YOUNG, 2018. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review [online]. *Journal of affective disorders*, **233**, 45-67. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2017.09.052

JUSTER, R.-P., B.S. MCEWEN und S.J. LUPIEN, 2010. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition [online]. *Neuroscience and biobeha-*

vioral reviews, **35**(1), 2-16. Neuroscience and biobehavioral reviews. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.

KADER, F., M. GHAI und L. MAHARAJ, 2018. The effects of DNA methylation on human psychology [online]. *Behavioural brain research*, **346**, 47-65. Behavioural brain research. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.bbr.2017.12.004

KELLER-WOOD, M.E. und M.F. DALLMAN, 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion [online]. *Endocrine reviews*, **5**(1), 1-24. Endocrine reviews. Verfügbar unter: doi:10.1210/edrv-5-1-1

KEMENY, M.E. und M. SCHEDLOWSKI, 2007. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression [online]. *Brain, behavior, and immunity*, **21**(8), 1009-1018. Brain, behavior, and immunity. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.bbi.2007.07.010

KENDLER, K.S. und C.O. GARDNER, 2014. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs [online]. *The American journal of psychiatry*, **171**(4), 426-435. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.2013.13101375

KENDLER, K.S., C.O. GARDNER, M.C. NEALE und C.A. PRESCOTT, 2001. Genetic risk factors for major depression in men and women. Similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychological medicine*, **31**(4), 605-616. ISSN 0033-2917.

KESSLER, R.C. und P.S. WANG, 2008. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States [online]. *Annual review of public health*, **29**, 115-129. ISSN 0163-7525. Verfügbar unter: doi:10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090847

KESSLER, R.C., 1995. Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey [online]. *Archives of General Psychiatry*, **52**(12), 1048. Archives of General Psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1001/archpsyc.1995.03950240066012

KESSLER, R.C., K.A. MCGONAGLE, M. SWARTZ, D.G. BLAZER und C.B. NELSON, 1993. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime preva-

lence, chronicity and recurrence. *Journal of affective disorders*, **29**(2-3), 85-96. ISSN 1573-2517.

KHAN, A., A.E. BRODHEAD, K.A. SCHWARTZ, R.L. KOLTS und W.A. BROWN, 2005. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials [online]. *Journal of clinical psychopharmacology*, **25**(4), 318-324. ISSN 0271-0749. Verfügbar unter: doi:10.1097/01.jcp.0000168879.03169.ce

KIM, D.R., T.L. BALE und C.N. EPPERSON, 2015. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms [online]. *Current psychiatry reports*, **17**(2), 5. Current psychiatry reports. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11920-014-0546-9

KIM, Y.-K., Hg., 2018. *Understanding Depression. Volume 1. Biomedical and Neurobiological Background* [online]. Singapore: Springer Singapore. ISBN 9789811065798. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-981-10-6580-4>

KIRSCHBAUM, C., B.M. KUDIELKA, J. GAAB, N.C. SCHOMMER und D.H. HELLHAMMER, 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [online]. *Psychosomatic Medicine*, **61**(2), 154-162. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/00006842-199903000-00006

KIRSHNER, L.A., 1978. Effects of gender on psychotherapy [online]. *Comprehensive psychiatry*, **19**(1), 79-82. ISSN 0010-440X. Verfügbar unter: doi:10.1016/0010-440X(78)90035-4

KLOET, E.R. de, E. VREUGDENHIL, M.S. OITZL und M. JOËLS, 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease [online]. *Endocrine reviews*, **19**(3), 269-301. Endocrine reviews. Verfügbar unter: doi:10.1210/edrv.19.3.0331

KNAPEN, J., D. VANCAMFORT, Y. MORIËN und Y. MARCHAL, 2015. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression [online]. *Disability and rehabilitation*, **37**(16), 1490-1495. Disability and rehabilitation. Verfügbar unter: doi:10.3109/09638288.2014.972579

KÖHRLE, J., L. SCHOMBURG und U. SCHWEIZER, 2014. Steroidhormone – Produkte von Nebennierenrinde und Keimdrüsen. In: P.C. HEINRICH, M. MÜLLER und

L. GRAEVE, Hg. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 495-511. ISBN 978-3-642-17972-3.

KROENKE, K. und R.L. SPITZER, 1998. Gender Differences in the Reporting of Physical and Somatoform Symptoms [online]. *Psychosomatic Medicine*, **60**(2), 150-155. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter: doi:10.1097/00006842-199803000-00006

KUDIENKA, B., A. BUSKE-KIRSCHBAUM, D. HELLHAMMER und C. KIRSCHBAUM, 2004. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **29**(1), 83-98. *Psychoneuroendocrinology*. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0306-4530(02)00146-4

KUEHNER, C., 2010. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations [online]. *Irish Studies Review*, **11**(2), 199-203. ISSN 0967-0882. Verfügbar unter: doi:10.1080/09670880305250

KUNDERMANN, B., P. STRATE, J. HEMMETER-SPERNAL, M.T. HUBER, J.-C. KRIEG und S. LAUTENBACHER, 2009. Mid-term effects of serial sleep deprivation therapy implemented in cognitive-behavioral treatment on the neuroendocrine response to clomipramine in patients with major depression [online]. *Journal of psychiatric research*, **43**(7), 711-720. ISSN 0022-3956. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpsychires.2008.09.004#

KUNUGI, H., H. HORI und S. OGAWA, 2015. Biochemical markers subtyping major depressive disorder [online]. *Psychiatry and clinical neurosciences*, **69**(10), 597-608. *Psychiatry and clinical neurosciences*. Verfügbar unter: doi:10.1111/pcn.12299

KÜNZEL, H.E., E.B. BINDER, T. NICKEL, M. ISING, B. FUCHS, M. MAJER, A. PFENNIG, G. ERNST, N. KERN, D.A. SCHMID, M. UHR, F. HOLSBOER und S. MODELL, 2003. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric inpatients, measured by the Dex-CRH test [online]. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **28**(12), 2169-2178. ISSN 0893-133X. Verfügbar unter: doi:10.1038/sj.npp.1300280

LANGE, C., E. ZSCHUCKE, M. ISING, M. UHR, F. BERMPOHL und M. ADLI, 2013. Evidence for a normal HPA axis response to psychosocial stress in patients remit-

ted from depression [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **38**(11), 2729-2736. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.033

LARSSON, C.A., B. GULLBERG, L. RÅSTAM und U. LINDBLAD, 2009. Salivary cortisol differs with age and sex and shows inverse associations with WHR in Swedish women: a cross-sectional study [online]. *BMC endocrine disorders*, **9**, 16. BMC endocrine disorders. Verfügbar unter: doi:10.1186/1472-6823-9-16

LAZARUS, R.S. und E. ALFERT, 1964. Short-circuiting of threat by experimentally altering cognitive appraisal [online]. *Journal of abnormal psychology*, **69**, 195-205. Journal of abnormal psychology. Verfügbar unter: doi:10.1037/h0044635

LEE, C.K., Y.S. KWAK, H. RHEE, Y.S. KIM, J.H. HAN, J.O. CHOI und Y.H. LEE, 1987. The nationwide epidemiological study of mental disorders in korea [online]. *Journal of Korean medical science*, **2**(1), 19-34. ISSN 1011-8934. Verfügbar unter: doi:10.3346/jkms.1987.2.1.19

LEE, D.Y., E. KIM und M.H. CHOI, 2015. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress [online]. *BMB reports*, **48**(4), 209-216. BMB reports. Verfügbar unter: doi:10.5483/BMBRep.2015.48.4.275

LEICHSENDRING, F. und S. KLEIN, 2014. Evidence for psychodynamic psychotherapy in specific mental disorders: a systematic review [online]. *Psychoanalytic Psychotherapy*, **28**(1), 4-32. ISSN 0266-8734. Verfügbar unter: doi:10.1080/02668734.2013.865428

LEICHSENDRING, F., W. HILLER, M. WEISSBERG und E. LEIBING, 2006. Cognitive-behavioral therapy and psychodynamic psychotherapy: techniques, efficacy, and indications [online]. *American journal of psychotherapy*, **60**(3), 233-259. ISSN 0002-9564. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.psychotherapy.2006.60.3.233

LEITNER, A., 2014. *Wirkung, Risiken und Nebenwirkungen von Psychotherapie. Ein Beipackzettel für TherapeutInnen und PatientInnen*. ISBN 978-3708911250.

LEONARD, B.E. und A. MYINT, 2009. The psychoneuroimmunology of depression [online]. *Human psychopharmacology*, **24**(3), 165-175. Human psychopharmacology. Verfügbar unter: doi:10.1002/hup.1011

LEVENSTEIN, S., C. PRANTERA, V. VARVO, M.L. SCRIBANO, E. BERTO, C. LUZI und A. ANDREOLI, 1993. Development of the perceived stress questionnaire: A

- new tool for psychosomatic research [online]. *Journal of psychosomatic research*, **37**(1), 19-32. *Journal of psychosomatic research*. Verfügbar unter: doi:10.1016/0022-3999(93)90120-5
- LEWIS, M. und K.D. RUDOLPH, 2014. *Handbook of Developmental Psychopathology*. Boston, MA: Springer US. ISBN 978-1-4614-9607-6.
- LIEB, K. und S. FRAUENKNECHT, Hg., 2019. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 9. Auflage. München: Elsevier Urban et Fischer. Intensivkurs. ISBN 978-3-437-23491-0.
- LIEBHERZ, S. und S. RABUNG, 2013. Wirksamkeit psychotherapeutischer Krankenhausbehandlung im deutschsprachigen Raum: Eine Meta-Analyse [online]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, **63**(9-10), 355-364. ISSN 0937-2032. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0033-1337909
- LOHOFF, F.W., 2010. Overview of the genetics of major depressive disorder [online]. *Current psychiatry reports*, **12**(6), 539-546. *Current psychiatry reports*. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11920-010-0150-6
- LOKUGE, S., B.N. FREY, J.A. FOSTER, C.N. SOARES und M. STEINER, 2011. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin [online]. *The Journal of clinical psychiatry*, **72**(11), e1563-9. ISSN 0160-6689. Verfügbar unter: doi:10.4088/JCP.11com07089
- MACKENZIE, G. und J. MAGUIRE, 2014. The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABAA receptors in affective disorders [online]. *Psychopharmacology*, **231**(17), 3333-3342. *Psychopharmacology*. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00213-013-3423-z
- MAIER, W., M. GÄNSICKE, R. GATER, M. REZAKI, B. TIEMENS und R. FLORENZANO URZÚA, 1999. Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care [online]. *Journal of affective disorders*, **53**(3), 241-252. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0165-0327(98)00131-1
- MAJZOUB, J.A., 2006. Corticotropin-releasing hormone physiology [online]. *European Journal of Endocrinology*, **155**(suppl_1), S71-S76. ISSN 0804-4643. Verfügbar unter: doi:10.1530/eje.1.02247

- MARCUS, S.M., E.A. YOUNG, K.B. KERBER, S. KORNSTEIN, A.H. FARABAUGH, J. MITCHELL, S.R. WISNIEWSKI, G.K. BALASUBRAMANI, M.H. TRIVEDI und A.J. RUSH, 2005. Gender differences in depression: findings from the STAR*D study [online]. *Journal of affective disorders*, **87**(2-3), 141-150. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2004.09.008
- MARTINS DE CARVALHO, L., W.-Y. CHEN und A.W. LASEK, 2021. Epigenetic mechanisms underlying stress-induced depression [online]. *International review of neurobiology*, **156**, 87-126. International review of neurobiology. Verfügbar unter: doi:10.1016/bs.irn.2020.08.001
- MARTIRE, L.M., M.A.P. STEPHENS und A.L. TOWNSEND, 2000. Centrality of women's multiple roles: Beneficial and detrimental consequences for psychological well-being [online]. *Psychology and Aging*, **15**(1), 148-156. ISSN 0882-7974. Verfügbar unter: doi:10.1037//0882-7974.15.1.148
- MAYER, S.E., N.L. LOPEZ-DURAN, S. SEN und J.L. ABELSON, 2018. Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **92**, 57-65. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2018.03.020
- MCEWEN, B.S. und T. SEEMAN, 1999. Protective and Damaging Effects of Mediators of Stress [online]. Elaborating and Testing the Concepts of Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **896**(1), 30-47. ISSN 00778923. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x
- MCEWEN, B.S., 1998. Protective and damaging effects of stress mediators [online]. *The New England journal of medicine*, **338**(3), 171-179. ISSN 0028-4793. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJM199801153380307
- MCEWEN, B.S., 2003. Mood disorders and allostatic load [online]. *Biological psychiatry*, **54**(3), 200-207. ISSN 0006-3223 [Zugriff am: 13. Februar 2018]. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0006-3223(03)00177-X
- MCEWEN, B.S., J.M. WEISS und L.S. SCHWARTZ, 1968. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain [online]. *Nature*, **220**(5170), 911-912. ISSN 0028-0836. Verfügbar unter: doi:10.1038/220911a0

- MCGUFFIN, P., R. KATZ, S. WATKINS und J. RUTHERFORD, 1996. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, **53**(2), 129-136. Archives of General Psychiatry.
- MCKAY, M.S. und K.K. ZAKZANIS, 2010. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression [online]. *Journal of psychiatric research*, **44**(3), 183-192. ISSN 0022-3956. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpsychires.2009.07.012
- MCKNIGHT, D.L., R.O. NELSON-GRAY und J. BARNHILL, 1992. Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication [online]. *Behavior Therapy*, **23**(1), 99-111. ISSN 00057894. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0005-7894(05)80311-9
- MCLAUGHLIN, K.A., K.J. CONRON, K.C. KOENEN und S.E. GILMAN, 2010. Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder: a test of the stress sensitization hypothesis in a population-based sample of adults [online]. *Psychological medicine*, **40**(10), 1647-1658. ISSN 0033-2917. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0033291709992121
- MELLO, A.A.F. de, M.F. de MELLO, L.L. CARPENTER und L.H. PRICE, 2003. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis [online]. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, **25**(4), 231-238. ISSN 1516-4446. Verfügbar unter: doi:10.1590/s1516-44462003000400010
- MELLO, A.F., M.F. JURUENA, C.M. PARIANTE, A.R. TYRKA, L.H. PRICE, L.L. CARPENTER und J.A. DEL PORTO, 2007. Depressão e estresse: existe um endotipo? [online]. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, **29 Suppl 1**, S13-8. ISSN 1516-4446. Verfügbar unter: doi:10.1590/s1516-44462007000500004
- MENDELSON, G.A. und N.O. RANKIN, 1969. Client-counselor compatibility and the outcome of counseling [online]. *Journal of abnormal psychology*, **74**(2), 157-163. Journal of abnormal psychology. Verfügbar unter: doi:10.1037/h0027201
- MICHAEL ERHART, 2012. *Analyse regionaler Unterschiede in der Prävalenz und Versorgung depressiver Störungen auf Basis vertragsärztlicher Abrechnungsdaten – Teil 1 Prävalenz* [online] [Zugriff am: 15. Oktober 2021]. Verfügbar unter:

https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/Bericht_Depressionen_20120529.pdf

MICHAELIDES, A. und P. ZIS, 2019. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges [online]. *Postgraduate medicine*, **131**(7), 438-444. Postgraduate medicine. Verfügbar unter: doi:10.1080/00325481.2019.1663705

MILLER, A.H., V. MALETIC und C.L. RAISON, 2010. La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor [online]. *Psiquiatría Biológica*, **17**(2), 71-80. ISSN 11345934. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psiq.2010.04.001

MILLER, L.J., 2002. Postpartum depression [online]. *JAMA*, **287**(6), 762-765. ISSN 0098-7484. Verfügbar unter: doi:10.1001/jama.287.6.762

MONROE, S.M. und K.L. HARKNESS, 2012. Is depression a chronic mental illness? [online]. *Psychological medicine*, **42**(5), 899-902. ISSN 0033-2917. Verfügbar unter: doi:10.1017/S0033291711002066

MOORE-EDE, M.C. und F.M. SULZMAN, 1981. Internal Temporal Order. In: J. ASCHOFF, Hg. *Biological Rhythms*. Boston, MA: Springer US, S. 215-241. ISBN 978-1-4615-6554-3.

MORRIS, M.C. und U. RAO, 2014. Cortisol response to psychosocial stress during a depressive episode and remission [online]. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, **17**(1), 51-58. Stress (Amsterdam, Netherlands). Verfügbar unter: doi:10.3109/10253890.2013.857398

MUNCK, A., P.M. GUYRE und N.J. HOLBROOK, 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions [online]. *Endocrine reviews*, **5**(1), 25-44. Endocrine reviews. Verfügbar unter: doi:10.1210/edrv-5-1-25

NAKANISHI, S., A. INOUE, T. KITA, M. NAKAMURA, A.C. CHANG, S.N. COHEN und S. NUMA, 1979. Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-beta-lipotropin precursor [online]. *Nature*, **278**(5703), 423-427. ISSN 0028-0836. Verfügbar unter: doi:10.1038/278423a0

NETTERSTRØM, B., L. FRIEBEL und Y. LADEGAARD, 2013. Effects of a multidisciplinary stress treatment programme on patient return to work rate and symptom

reduction: results from a randomised, wait-list controlled trial [online]. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **82**(3), 177-186. ISSN 1423-0348. Verfügbar unter: doi:10.1159/000346369

NICKEL, C., M. MUEHLBACHER, C. KETTLER, K. TRITT, C. EGGER, C. LAHMANN, F. PEDROSA GIL, P. LEIBERICH, E. BACHLER, W. BUSCHMANN, P. FORTHUBER, R. FARTACEK, F. MITTERLEHNER, W. ROTHER, T. LOEW und M. NICKEL, 2006. Behandlungsmotivation und Ergebnisse der stationären Psychotherapie bei Frauen mit depressiven Erkrankungen: eine prospektive Studie [online]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, **68**(1), 11-17. ISSN 0941-3790. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2005-859011

NICKEL, T., A. SONNTAG, J. SCHILL, A.W. ZOBEL, N. ACKL, A. BRUNNAUER, H. MURCK, M. ISING, A. YASSOURIDIS, A. STEIGER, J. ZIHL und F. HOLSBOER, 2003. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression [online]. *Journal of clinical psychopharmacology*, **23**(2), 155-168. ISSN 0271-0749. Verfügbar unter: doi:10.1097/00004714-200304000-00008

NIKKHESLAT, N., A.P. MCLAUGHLIN, C. HASTINGS, Z. ZAJKOWSKA, M.A. NETTIS, N. MARIANI, D. ENACHE, G. LOMBARDO, L. POINTON, P.J. COWEN, J. CAVANAGH, N.A. HARRISON, E.T. BULLMORE, C.M. PARIANTE und V. MONDELLI, 2020. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression [online]. *Brain, behavior, and immunity*, **87**, 229-237. Brain, behavior, and immunity. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.bbi.2019.11.024

NOLEN-HOEKSEMA, S., 1987. Sex differences in unipolar depression: Evidence and theory [online]. *Psychological bulletin*, **101**(2), 259-282. Psychological bulletin. Verfügbar unter: doi:10.1037/0033-2909.101.2.259

NOLEN-HOEKSEMA, S., 2001. Gender Differences in Depression [online]. *Current Directions in Psychological Science*, **10**(5), 173-176. ISSN 0963-7214. Verfügbar unter: doi:10.1111/1467-8721.00142

NOLEN-HOEKSEMA, S., J. LARSON und C. GRAYSON, 1999. Explaining the gender difference in depressive symptoms [online]. *Journal of Personality and Social Psychology*, **77**(5), 1061-1072. ISSN 0022-3514. Verfügbar unter: doi:10.1037//0022-3514.77.5.1061

NÜBLING, M., H.H. ANDERSEN und A. MÜHLBACHER, 2006. *Entwicklung eines Verfahrens zur Berechnung der körperlichen und psychischen Summenskalen auf Basis der SOEP-Version des SF 12 (Algorithmus)* [online]. Verfügbar unter:

<http://hdl.handle.net/10419/129225>

O'BRIEN, R., K. HUNT und G. HART, 2005. 'It's caveman stuff, but that is to a certain extent how guys still operate': men's accounts of masculinity and help seeking [online]. *Social Science & Medicine*, **61**(3), 503-516. ISSN 02779536. Verfügbar unter:

doi:10.1016/j.socscimed.2004.12.008

OGRODNICZUK, J. und H. STAATS, 2002. Psychotherapie und Geschlechtszugehörigkeit: Brauchen Männer und Frauen unterschiedliche Behandlungen? [online]. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, **48**(3), 270-285. ISSN 1438-3608. Verfügbar unter: doi:10.13109/zptm.2002.48.3.270

OGRODNICZUK, J.S., W.E. PIPER, A.S. JOYCE und M. MCCALLUM, 2001. Effect of Patient Gender on Outcome in Two Forms of Short-Term Individual Psychotherapy. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research*, **10**(2), 69-78. ISSN 1055-050X.

O'KEANE, V., T. FRODL und T.G. DINAN, 2012. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **37**(10), 1589-1599. *Psychoneuroendocrinology*. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.009

OQUENDO, M.A., J. TURRET, M.F. GRUNEBAUM, A.K. BURKE, E. POH, E. STEVENSON, J.J. MANN und H. GALFALVY, 2013. Sex differences in clinical predictors of depression [online]. A prospective study. *Journal of affective disorders*, **150**(3), 1179-1183. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2013.05.010

OYOLA, M.G. und R.J. HANDA, 2017. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity [online]. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, **20**(5), 476-494. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. Verfügbar unter: doi:10.1080/10253890.2017.1369523

PARIANTE, C.M., 2006. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? [online]. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, **20**(4 Suppl), 79-84. ISSN 0269-8811. Verfügbar unter: doi:10.1177/1359786806066063

- PARIS, J., 2014. The mistreatment of major depressive disorder [online]. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, **59**(3), 148-151. ISSN 0706-7437. Verfügbar unter: doi:10.1177/070674371405900306
- PHELPS, E.A. und J.E. LEDOUX, 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior [online]. *Neuron*, **48**(2), 175-187. Neuron. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuron.2005.09.025
- PHILLIPS, D.L. und B.E. SEGAL, 1969. Sexual status and psychiatric symptoms. *American sociological review*, **34**(1), 58-72. ISSN 0003-1224.
- PICCINELLI, M. und G. WILKINSON, 2000. Gender differences in depression. Critical review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **177**, 486-492. ISSN 0007-1250.
- PIEH, C., J. ALTMEPPEN, S. NEUMEIER, T. LOEW, M. ANGERER und C. LAHMANN, 2012. Geschlechtsunterschiede in der multimodalen Therapie depressiver Störungen mit komorbider Schmerzsymptomatik [online]. *Psychiatrische Praxis*, **39**(6), 280-285. Psychiatrische Praxis. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0032-1305097
- PIVONELLO, R., C. SIMEOLI, M.C. de MARTINO, A. COZZOLINO, M. de LEO, D. IACUANIELLO, C. PIVONELLO, M. NEGRI, M.T. PELLECCIA, F. IASEVOLI und A. COLAO, 2015. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome [online]. *Frontiers in neuroscience*, **9**, 129. ISSN 1662-4548. Verfügbar unter: doi:10.3389/fnins.2015.00129
- PLOTSKY, P.M., M.J. OWENS und C.B. NEMEROFF, 1998. PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY OF DEPRESSION [online]. *Psychiatric Clinics of North America*, **21**(2), 293-307. ISSN 0193953X. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0193-953X(05)70006-X
- POST, R.M., 1992. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder [online]. *The American journal of psychiatry*, **149**(8), 999-1010. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/ajp.149.8.999
- POULTER, M.O., L. DU, I.C.G. WEAVER, M. PALKOVITS, G. FALUDI, Z. MERRALI, M. SZYF und H. ANISMAN, 2008. GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes [online].

Biological psychiatry, **64**(8), 645-652. ISSN 0006-3223. Verfügbar unter:

doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.028

QUITKIN, F.M., J.W. STEWART, P.J. MCGRATH, B.P. TAYLOR, M.S. TISMINETZKY, E. PETKOVA, Y. CHEN, G. MA und D.F. KLEIN, 2002. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? [online]. *The American journal of psychiatry*, **159**(11), 1848-1854. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.159.11.1848

RAFFIN-SANSON, M.L., Y. de KEYZER und X. BERTAGNA, 2003. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions [online]. *European Journal of Endocrinology*, **149**(2), 79-90. ISSN 0804-4643. Verfügbar unter: doi:10.1530/eje.0.1490079

RASSOW, J., 2008. *Biochemie. 50 Tabellen. 2.*, aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme. Duale Reihe. ISBN 978-3-131-25352-1.

REIMER C., R.U., 2006. *Psychodynamische Psychotherapien. 4. Auflage.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag. ISBN 3-540-25384-X.

RENDALL, M.S., M.M. WEDEN, M.M. FAVREAU und H. WALDRON, 2011. The protective effect of marriage for survival: a review and update [online]. *Demography*, **48**(2), 481-506. ISSN 0070-3370. Verfügbar unter: doi:10.1007/s13524-011-0032-5

RIBEIRO, Â., J.P. RIBEIRO und O. von DOELLINGER, 2018. Depression and psychodynamic psychotherapy [online]. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, **40**(1), 105-109. ISSN 1516-4446. Verfügbar unter: doi:10.1590/1516-4446-2016-2107

ROBBINS, D.R., N.E. ALESSI und M.V. COLFER, 1989. Treatment of adolescents with major depression: implications of the DST and the melancholic clinical subtype [online]. *Journal of affective disorders*, **17**(2), 99-104. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/0165-0327(89)90031-1

ROBERT KOCH INSTITUT, 2017. *Robert Koch-Institut zum Weltgesundheitstag 2017: Daten und Fakten zu Depressionen* [online]. 5. April 2017 [Zugriff am: 9. Dezember 2020]. Verfügbar unter:

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/D/Depression/Daten_Fakten/daten_fakten_depressionen_inhalt.html

RODGERS, S., M. GROSSE HOLTFOORTH, M. MÜLLER, M.P. HENGARTNER, W. RÖSSLER und V. AJDACIC-GROSS, 2014. Symptom-based subtypes of depression and their psychosocial correlates: a person-centered approach focusing on the influence of sex [online]. *Journal of affective disorders*, **156**, 92-103. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2013.11.021

ROMEO, R.D., 2010. Pubertal maturation and programming of hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity [online]. *Frontiers in neuroendocrinology*, **31**(2), 232-240. ISSN 1095-6808. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.yfrne.2010.02.004

ROSENFELD S., PHILLIPS J. und WHITE H., 2006. Gender, Race, and the Self in Mental Health and Crime [online]. *Social Problems*, **53**(2), 161-185. ISSN 00377791. Verfügbar unter: doi:10.1525/sp.2006.53.2.161

RUBINOW, D.R., C.A. ROCA, P.J. SCHMIDT, M.A. DANACEAU, K. PUTNAM, G. CIZZA, G. CHROUSOS und L. NIEMAN, 2005. Testosterone suppression of CRH-stimulated cortisol in men [online]. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **30**(10), 1906-1912. ISSN 0893-133X. Verfügbar unter: doi:10.1038/sj.npp.1300742

RUSH A.J., 1982. A phase II study of cognitive therapy of depression. *Psychotherapy Research (eds JBW Williams, RE Spitzer)*, 214-234. *Psychotherapy Research (eds JBW Williams, RE Spitzer)*.

RUTTER, M., E. COLVERT, J. KREPPNER, C. BECKETT, J. CASTLE, C. GROOTHUES, A. HAWKINS, T.G. O'CONNOR, S.E. STEVENS und E.J.S. SONUGA-BARKE, 2007. Early adolescent outcomes for institutionally-deprived and non-deprived adoptees. I: disinhibited attachment [online]. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, **48**(1), 17-30. ISSN 0021-9630. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01688.x

RUTZ, W., J. WÄLINDER, L. von KNORRING, Z. RIHMER und H. PIHLGREN, 1997. Prevention of depression and suicide by education and medication: impact on male suicidality. An update from the Gotland study [online]. *International journal of*

psychiatry in clinical practice, **1**(1), 39-46. ISSN 1365-1501. Verfügbar unter:
doi:10.3109/13651509709069204

S3-LEITLINIE, 2015. *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression* [online] [Zugriff am: 12. November 2020]. Verfügbar unter:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf

SAFFRAN, M. und A.V. SCHALLY, 1955. The release of corticotrophin by anterior pituitary tissue in vitro. *Canadian journal of biochemistry and physiology*, **33**(3), 408-415. Canadian journal of biochemistry and physiology.

SALK, R.H., J.S. HYDE und L.Y. ABRAMSON, 2017. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms [online]. *Psychological bulletin*, **143**(8), 783-822. Psychological bulletin. Verfügbar unter:
doi:10.1037/bul0000102

SANDMAN, C.A., L.M. GLYNN und E.P. DAVIS, 2013. Is there a viability-vulnerability tradeoff? Sex differences in fetal programming [online]. *Journal of psychosomatic research*, **75**(4), 327-335. Journal of psychosomatic research. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpsychores.2013.07.009

SASSARINI, J., 2016. Depression in midlife women [online]. *Maturitas*, **94**, 149-154. Maturitas. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.maturitas.2016.09.004

SAYERS, G. und M.A. SAYERS, 1947. Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress [online]. *Endocrinology*, **40**(4), 265-273. ISSN 0013-7227. Verfügbar unter: doi:10.1210/endo-40-4-265

SAYERS, G. und M.A. SAYERS, 1949. The pituitary-adrenal system [online]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **50**(Art. 6), 522-539. ISSN 00778923. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1749-6632.1949.tb39862.x

SCHAEFER, A., U. GIELER, R. KURTH, B. BROSIG, F. LEWEKE, W.E. MILCH, C. REIMER und M.E. BEUTEL, 2008. Long-term outcomes of short-term and long-term psychosomatic inpatient treatment and their predictors [online]. *Journal of psychosomatic research*, **65**(4), 329-336. Journal of psychosomatic research. Verfügbar unter:
doi:10.1016/j.jpsychores.2008.06.003

SCHIGL, B., 2018. Gender und Psychotherapieforschung. In: B. SCHIGL, Hg. *Psychotherapie und Gender. Konzepte. Forschung. Praxis*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, S. 117-168. ISBN 978-3-658-20470-9.

SCHILDKRAUT, J.J., 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence [online]. *The American journal of psychiatry*, **122**(5), 509-522. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/ajp.122.5.509

SCHNEIDER, F., Hg., 2017. *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* [online]. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. ISBN 9783662503447. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-50345-4>

SCHNEIDER, G. und G. HEUFT, 2018. Operationalized Psychodynamic Diagnosis System and Outcome of Psychodynamic Inpatient Psychotherapy in Male and Female Patients [online]. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, **64**(3), 281-297. ISSN 1438-3608. Verfügbar unter: doi:10.13109/zptm.2018.64.3.281

SCHNEIDER, W., T. KLAUER, P.L. JANSSEN und M. TETZLAFF, 1999. Zum Einfluss der Psychotherapiemotivation auf den Psychotherapieverlauf [online]. *Der Nervenarzt*, **70**(3), 240-249. ISSN 0028-2804. Verfügbar unter: doi:10.1007/s001150050428

SCHROEDER, M.A., 1990. Diagnosing and dealing with multicollinearity [online]. *Western journal of nursing research*, **12**(2), 175-84; discussion 184-7. ISSN 0193-9459. Verfügbar unter: doi:10.1177/019394599001200204

SCHUCH, J.J.J., A.M. ROEST, W.A. NOLEN, B.W.J.H. PENNINX und P. de JONGE, 2014. Gender differences in major depressive disorder [online]. Results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Journal of affective disorders*, **156**, 156-163. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jad.2013.12.011

SCHUMACHER, S., H. NIEMEYER, S. ENGEL, J.C. CWIK und C. KNAEVELS-RUD, 2018. Psychotherapeutic treatment and HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **98**, 186-201. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.006

SEEMAN, T.E., B. SINGER, C.W. WILKINSON und B. MCEWEN, 2001. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **26**(3), 225-240. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/s0306-4530(00)00043-3

SEIDLER, D., R. SCHÄFER, D. JENETT, N. HARTKAMP und M. FRANZ, 2019. Langzeiteffekte tiefenpsychologisch fundierter stationärer Psychotherapie bei Depressionen – Katamnesebefunde der STOP-D-Studie [online]. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, **65**(2), 198. ISSN 1438-3608. Verfügbar unter: doi:10.13109/zptm.2019.65.2.198

SEIDLITZ, L. und E. DIENER, 1998. Sex differences in the recall of affective experiences [online]. *Journal of Personality and Social Psychology*, **74**(1), 262-271. ISSN 0022-3514. Verfügbar unter: doi:10.1037/0022-3514.74.1.262

SELYE, H., 1950. Stress and the general adaptation syndrome [online]. *British medical journal*, **1**(4667), 1383-1392. ISSN 0007-1447. Verfügbar unter: doi:10.1136/bmj.1.4667.1383

SEVIL, S., A. ESSIZOGLU, F. KÖSGER und G. GÜLEC, 2015. Addison Disease Presenting with Psychiatric Symptoms: Case Report [online]. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*, **23**(4), 397-400. ISSN 1300-0284. Verfügbar unter: doi:10.5336/caserep.2014-41496

SHAPERO, B.G., E.E. CURLEY, C.L. BLACK und L.B. ALLOY, 2019. The interactive association of proximal life stress and cumulative HPA axis functioning with depressive symptoms [online]. *Depression and anxiety*, **36**(11), 1089-1101. ISSN 1520-6394. Verfügbar unter: doi:10.1002/da.22957

SHAPERO, B.G., S.K. BLACK, R.T. LIU, J. KLUGMAN, R.E. BENDER, L.Y. AB-
RAMSON und L.B. ALLOY, 2014. Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity [online]. *Journal of clinical psychology*, **70**(3), 209-223. Journal of clinical psychology. Verfügbar unter: doi:10.1002/jclp.22011

SHIDHAYE, R., E. MENDENHALL, K. SUMATHIPALA, A. SUMATHIPALA und V. PATEL, 2013. Association of somatoform disorders with anxiety and depression in women in low and middle income countries: a systematic review [online]. *International*

review of psychiatry (Abingdon, England), **25**(1), 65-76. International review of psychiatry (Abingdon, England). Verfügbar unter: doi:10.3109/09540261.2012.748651

SLAVICH, G.M. und M.R. IRWIN, 2014. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression [online]. *Psychological bulletin*, **140**(3), 774-815. Psychological bulletin. Verfügbar unter: doi:10.1037/a0035302

SMITH, D.T., D.M. MOUZON und M. ELLIOTT, 2018. Reviewing the Assumptions About Men's Mental Health: An Exploration of the Gender Binary [online]. *American journal of men's health*, **12**(1), 78-89. American journal of men's health. Verfügbar unter: doi:10.1177/1557988316630953

SMITH, P.E., 1927. Disabilities caused by hypophysectomy and their repair; tuberal (hypothalamic) syndrome in rat. *J. Am i&d Assoc.*, (88), 158-161. J. Am i&d Assoc.

SNAITH, R.P., A.S. ZIGMOND, C. HERRMANN-LINGEN und U. BUSS, Hg., 1995. *Hospital anxiety and depression scale. Deutsche Version ; HADS-D ; ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin ; Testdokumentation und Handanweisung*. Bern: Huber. ISBN 978-3-456-82586-1.

SOLOMON, D.A., M.B. KELLER, A.C. LEON, T.I. MUELLER, P.W. LAVORI, M.T. SHEA, W. CORYELL, M. WARSHAW, C. TURVEY, J.D. MASER und J. EN-DICOTT, 2000. Multiple recurrences of major depressive disorder [online]. *The American journal of psychiatry*, **157**(2), 229-233. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.157.2.229

SONNENMOSER, M., 2007. *Psychotherapie und Geschlechtsspezifische Aspekte: Theoretisches Desinteresse* [online] [Zugriff am: 5. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/55561>

SPIGA, F., J.J. WALKER, J.R. TERRY und S.L. LIGHTMAN, 2014. HPA axis-rhythms [online]. *Comprehensive Physiology*, **4**(3), 1273-1298. Comprehensive Physiology. Verfügbar unter: doi:10.1002/cphy.c140003

STEINHAUSEN, H.-C. und C. WINKLER METZKE, 2003. Prevalence of affective disorders in children and adolescents: findings from the Zurich Epidemiological Studies

[online]. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (418), 20-23. ISSN 0065-1591. Verfügbar unter: doi:10.1034/j.1600-0447.108.s418.5.x

STEMCELL™ TECHNOLOGIES. *SepMate™ PBMC Isolation Tubes* [online] [Zugriff am: 7. Februar 2018]. Verfügbar unter:

<https://www.stemcell.com/products/brands/sepmate.html>

STEPHENS, M.A.C., P.B. MAHON, M.E. MCCAUL und G.S. WAND, 2016. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress: Effects of biological sex and circulating sex hormones [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **66**, 47-55.

Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2015.12.021

STETLER, C. und G.E. MILLER, 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research [online]. *Psychosomatic Medicine*, **73**(2), 114-126. ISSN 0033-3174. Verfügbar unter:

doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b

STICE, E., C. HAYWARD, R.P. CAMERON, J.D. KILLEN und C.B. TAYLOR, 2000. Body-image and eating disturbances predict onset of depression among female adolescents: A longitudinal study [online]. *Journal of abnormal psychology*, **109**(3), 438-444.

Journal of abnormal psychology. Verfügbar unter: doi:10.1037/0021-843X.109.3.438

STOKES, P.E., 1995. The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression [online]. *European Neuropsychopharmacology*, **5**, 77-82. ISSN 0924977X. Verfügbar unter: doi:10.1016/0924-977X(95)00039-R

SUIJA, K., A. ALUOJA, R. KALDA und H.-I. MAAROOS, 2011. Factors associated with recurrent depression: a prospective study in family practice [online]. *Family practice*, **28**(1), 22-28. *Family practice*. Verfügbar unter: doi:10.1093/fampra/cmq076

SULLIVAN, P.F., M.C. NEALE und K.S. KENDLER, 2000. Genetic epidemiology of major depression [online]. Review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, **157**(10), 1552-1562. *The American journal of psychiatry*. Verfügbar unter:

doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552

SZYF, M., 2019. The epigenetics of perinatal stress [online]. *Dialogues in clinical neuroscience*, **21**(4), 369-378. *Dialogues in clinical neuroscience*. Verfügbar unter:

doi:10.31887/DCNS.2019.21.4/mszyf

TALAROWSKA, M., 2020. Epigenetic Mechanisms in the Neurodevelopmental Theory of Depression [online]. *Depression research and treatment*, **2020**, 6357873. ISSN 2090-1321. Verfügbar unter: doi:10.1155/2020/6357873

TEUNISSEN, H.A., C.B. ADELMAN, M.J. PRINSTEIN, R. SPIJKERMAN, E.A.P. POELEN, R.C.M.E. ENGELS und R.H.J. SCHOLTE, 2011. The Interaction Between Pubertal Timing and Peer Popularity for Boys and Girls: An Integration of Biological and Interpersonal Perspectives on Adolescent Depression [online]. *Journal of abnormal child psychology*, **39**(3), 413-423. *Journal of abnormal child psychology*. Verfügbar unter: doi:10.1007/s10802-010-9467-1

THASE, M. E., SIMONS, A. D., & REYNOLDS, C. F., 1993. Psychobiological correlates of poor response to cognitive behavior therapy: Potential indications for antidepressant pharmacotherapy [online]. *Psychopharmacology Bulletin*, (29(2)), 293-301. *Psychopharmacology Bulletin*. Verfügbar unter: <https://psycnet.apa.org/record/1994-14425-001>

THASE, M.E., S. DUBÉ, K. BOWLER, R.H. HOWLAND, J.E. MYERS, E. FRIEDMAN und D.B. JARRETT, 1996. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients [online]. *The American journal of psychiatry*, **153**(7), 886-891. *The American journal of psychiatry*. Verfügbar unter: doi:10.1176/ajp.153.7.886

THUN-HOHENSTEIN, L., K. LAMPERT und U. ALTENDORFER-KLING, 2020. Resilienz – Geschichte, Modelle und Anwendung [online]. *Zeitschrift für Psychodrama und Soziometrie*, **19**(1), 7-20. ISSN 1619-5507. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11620-020-00524-6

TRAUTMANN, S. und K. BEESDO-BAUM, 2017. The Treatment of Depression in Primary Care [online]. *Deutsches Arzteblatt international*, **114**(43), 721-728. *Deutsches Arzteblatt international*. Verfügbar unter: doi:10.3238/arztebl.2017.0721

TSANKOVA, N.M., O. BERTON, W. RENTHAL, A. KUMAR, R.L. NEVE und E.J. NESTLER, 2006. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action [online]. *Nature neuroscience*, **9**(4), 519-525. ISSN 1097-6256. Verfügbar unter: doi:10.1038/nn1659

UEXKÜLL, T. von und R. ADLER, Hg., 2011. *Psychosomatische Medizin. Theoretische Modelle und klinische Praxis*. 7., komplett überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. ISBN 978-3-437-21831-6.

UHART, M., R.Y. CHONG, L. OSWALD, P.-I. LIN und G.S. WAND, 2006. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **31**(5), 642-652. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2006.02.003

VAMMEN, M.A., S. MIKKELSEN, Å.M. HANSEN, M.B. GRYNDEURUP, J.H. ANDERSEN, J.P. BONDE, H.N. BUTTENSCHØN, H.A. KOLSTAD, A. KÆRGAARD, L. KÆRLEV, O. MORS, R. RUGULIES und J.F. THOMSEN, 2014. Salivary cortisol and depression in public sector employees: cross-sectional and short term follow-up findings [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **41**, 63-74. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2013.12.006

VAN CAUTER, E., R. LEPROULT und D.J. KUPFER, 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol [online]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **81**(7), 2468-2473. ISSN 0021-972X. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem.81.7.8675562

VAN, H.L., R.A. SCHOEVERS und J. DEKKER, 2008. Predicting the outcome of antidepressants and psychotherapy for depression: a qualitative, systematic review [online]. *Harvard review of psychiatry*, **16**(4), 225-234. Harvard review of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1080/10673220802277938

VELDHUIS, H.D., C. VAN KOPPEN, M. VAN ITTERSUM und E.R. de KLOET, 1982. Specificity of the adrenal steroid receptor system in rat hippocampus [online]. *Endocrinology*, **110**(6), 2044-2051. ISSN 0013-7227. Verfügbar unter: doi:10.1210/endo-110-6-2044

VIAU, V., 2002. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes [online]. *Journal of neuroendocrinology*, **14**(6), 506-513. Journal of neuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1046/j.1365-2826.2002.00798.x

VITINIUS, F., S. TIEDEN, M. HELLMICH, H. PFAFF, C. ALBUS und O. OMMEN, 2018. Perceived Psychotherapist's Empathy and Therapy Motivation as Determinants of Long-Term Therapy Success-Results of a Cohort Study of Short Term Psychodynamic

Inpatient Psychotherapy [online]. *Frontiers in psychiatry*, **9**, 660. Frontiers in psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.3389/fpsy.2018.00660

WALENDZIK A., 2010. *Erhebung zur ambulanten psychotherapeutischen Versorgung* [online] [Zugriff am: 11. November 2020]. Verfügbar unter: https://www.lpk-bw.de/archiv/news2011/pdf/110216_studie_dptv.pdf

WALVEKAR, S.S., J.G. AMBEKAR und B.B. DEVARANAVADAGI, 2015. Study on serum cortisol and perceived stress scale in the police constables [online]. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, **9**(2), BC10-4. ISSN 2249-782X. Verfügbar unter: doi:10.7860/JCDR/2015/12015.5576

WANG, H., S.L. LIN, G.M. LEUNG und C.M. SCHOOLING, 2016. Age at Onset of Puberty and Adolescent Depression: "Children of 1997" Birth Cohort [online]. *Pediatrics*, **137**(6). Pediatrics. Verfügbar unter: doi:10.1542/peds.2015-3231

WARE, J., M. KOSINSKI und S.D. KELLER, 1996. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity [online]. *Medical care*, **34**(3), 220-233. ISSN 0025-7079. Verfügbar unter: doi:10.1097/00005650-199603000-00003

WARE, J.E. und C.D. SHERBOURNE, 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, **30**(6), 473-483. ISSN 0025-7079.

WECKESSER, L.J., F. PLESSOW, M. PILHATSCH, M. MUEHLHAN, C. KIRSCHBAUM und R. MILLER, 2014. Do venepuncture procedures induce cortisol responses? A review, study, and synthesis for stress research [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **46**, 88-99. Psychoneuroendocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2014.04.012

WEICH, S., A. SLOGGETT und G. LEWIS, 2001. Social roles and the gender difference in rates of the common mental disorders in Britain: a 7-year, population-based cohort study [online]. *Psychological medicine*, **31**(6), 1055-1064. ISSN 0033-2917. Verfügbar unter: doi:10.1017/s0033291701004263

WEISS, E.L., J.G. LONGHURST und C.M. MAZURE, 1999. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates

[online]. *The American journal of psychiatry*, **156**(6), 816-828. The American journal of psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1176/ajp.156.6.816

WEISSMAN, M.M., 1977. Sex Differences and the Epidemiology of Depression [online]. *Archives of General Psychiatry*, **34**(1), 98. Archives of General Psychiatry. Verfügbar unter: doi:10.1001/archpsyc.1977.01770130100011

WELLS, K.B., 1989. Detection of Depressive Disorder for Patients Receiving Prepaid or Fee-for-Service Care [online]. *JAMA*, **262**(23), 3298. ISSN 0098-7484. Verfügbar unter: doi:10.1001/jama.1989.03430230083030

WERNER, E.E., 1989. High-risk children in young adulthood: a longitudinal study from birth to 32 years. *The American journal of orthopsychiatry*, **59**(1), 72-81. ISSN 0002-9432.

WHO Depression Fact sheet [online], 2017 [Zugriff am: 14. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

WHO, 2020. *fact-sheet depression* [online]. 30. Januar 2020 [Zugriff am: 16. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

WHO, E., 2021. *Depressionen in Europa: Fakten und Zahlen* [online] [Zugriff am: 26. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures>

WILHELM, K., G. PARKER, J. DEWHURST-SAVELLIS und A. ASGHARI, 1999. Psychological predictors of single and recurrent major depressive episodes [online]. *Journal of affective disorders*, **54**(1-2), 139-147. ISSN 1573-2517. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0165-0327(98)00170-0

WITTCHEN, H.-U. und J. HOYER, Hg., 2011. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: Springer. Springer-Lehrbuch. ISBN 978-3-642-13017-5.

WITTCHEN, H.U., C.A. ESSAU, D. von ZERSSEN, J.C. KRIEG und M. ZAUDIG, 1992. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study [online]. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, **241**(4), 247-258. ISSN 0940-1334. Verfügbar unter: doi:10.1007/BF02190261

WITTCHEN, H.U., F. JACOBI, J. REHM, A. GUSTAVSSON, M. SVENSSON, B. JÖNSSON, J. OLESEN, C. ALLGULANDER, J. ALONSO, C. FARAVELLI, L. FRATIGLIONI, P. JENNUM, R. LIEB, A. MAERCKER, J. VAN OS, M. PREISIG, L. SALVADOR-CARULLA, R. SIMON und H.-C. STEINHAUSEN, 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 [online]. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **21**(9), 655-679. ISSN 1873-7862. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018

WORLD HEALTH ORGANIZATION. GENEVA, 2017. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. [online] [Zugriff am: 30. September 2020]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;sequence=1>

WRIGHT, R.E. und J.F. ERMISCH, 1991. Gender Discrimination in the British Labour Market: A Reassessment [online]. *The Economic Journal*, **101**(406), 508. ISSN 00130133. Verfügbar unter: doi:10.2307/2233556

YALOW, R.S. und S.A. BERSON, 1971. Size heterogeneity of immunoreactive human ACTH in plasma and in extracts of pituitary glands and ACTH-producing thymoma [online]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **44**(2), 439-445. ISSN 0006291X. Verfügbar unter: doi:10.1016/0006-291x(71)90620-6

YAWN, D.H., 2020. Cryopreservation [online]. *Encyclopædia Britannica*. Encyclopædia Britannica [Zugriff am: 15. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.britannica.com/technology/cryopreservation>

YEE, J.L. und R. SCHULZ, 2000. Gender differences in psychiatric morbidity among family caregivers: a review and analysis [online]. *The Gerontologist*, **40**(2), 147-164. ISSN 0016-9013. Verfügbar unter: doi:10.1093/geront/40.2.147

YOUNG, E.A. und M. ALTEMUS, 2004. Puberty, ovarian steroids, and stress [online]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1021**, 124-133. ISSN 00778923. Verfügbar unter: doi:10.1196/annals.1308.013

YOUNG, E.A., 1995. Glucocorticoid cascade hypothesis revisited [online]. Role of gonadal steroids. *Depression*, **3**(1-2), 20-27. ISSN 10626417. Verfügbar unter: doi:10.1002/depr.3050030105

ZIGMOND, A.S. und R.P. SNAITH, 1983. The hospital anxiety and depression scale [online]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **67**(6), 361-370. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

ZLOTNICK, C., I. ELKIN und M.T. SHEA, 1998. Does the gender of a patient or the gender of a therapist affect the treatment of patients with major depression? [online]. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **66**(4), 655-659. ISSN 0022-006X. Verfügbar unter: doi:10.1037//0022-006x.66.4.655

ZLOTNICK, C., M.T. SHEA, P.A. PILKONIS, I. ELKIN und C. RYAN, 1996. Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events, and depressive symptoms over naturalistic follow-up [online]. *The American journal of psychiatry*, **153**(8), 1021-1027. *The American journal of psychiatry*. Verfügbar unter: doi:10.1176/ajp.153.8.1021

ZORN, J.V., R.R. SCHÜR, M.P. BOKS, R.S. KAHN, M. JOËLS und C.H. VINKERS, 2017. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis [online]. *Psychoneuroendocrinology*, **77**, 25-36. *Psychoneuroendocrinology*. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.036

13 Anhang

13.1 Blutaufbereitung

13.1.1 Material

Geräte

| Bezeichnung | Hersteller |
|---|--|
| Mikroskop (LEICA DMI 6000B) | Leica Mikroskopsystems Ltd. Heerbrugg, Schweiz |
| Zählkammer (Neubauer v. Marienfeld) | VWR International GmbH Darmstadt, Deutschland |
| Sterilwerkbank (HERA Safe KS, Typ HS18) | Thermo Electron LED GmbH Langenselbold, Deutschland |
| Gefrierschrank (-20 °C) | Robert Bosch GmbH Gerlingen-Schillerhöhe, Deutschland |
| Minizentrifuge RF (Thermo Scientific) | Heraeus Sepatech Osterode, Deutschland |
| 16 R Zentrifuge (Thermo Fisher Scientific, Haereus Megafuge) | Thermo Electron LED GmbH Osterode, Deutschland |
| Tischzentrifugen (Rotina 38 & Rotina 380 R) | Hettich Zentrifugen Mühlheim a.d. Ruhr, Deutschland |
| Flockeneisbereiter ("Flake line") | Wessamat Eismaschinenfabrik GmbH Kaiserslautern, Deutschland |
| Gefrierschränke (-80°C) <ul style="list-style-type: none">• New Brunswick Scientific, Ultra Low Temperature Freezer• HFU 686 Top | <ul style="list-style-type: none">• Eppendorf Vertrieb Hamburg, Deutschland• Thermo Fisher Scientific Inc. Waltham, MA, USA |
| Kühlschrank (4°C) Liebherr Profi Line | Liebherr-International Deutschland GmbH Biberach an der Riß, Deutschland |

| Bezeichnung | Hersteller |
|--|-------------------------------|
| Pipetten (Eppendorf Research plus) | Eppendorf AG |
| <ul style="list-style-type: none"> • 100 - 1000µl • 10 - 100µl • 0.5 - 5 ml | Hamburg, Deutschland |
| Kryoboxen aus Karton (weiß, Standard, 136x136x50mm) | Ratiolab GmbH |
| | Dreieich, Deutschland |
| Rastereinsätze für Kryoboxen (136x136mm, Raster 10x10, Höhe 30mm) | Ratiolab GmbH |
| | Dreieich, Deutschland |
| Gefrierbox Nalgene | Thermo Fisher Scientific Inc. |
| | Waltham, MA, USA |
| Stauschlauch | Helmut Schwarz GmbH |
| | Isny im Allgäu, Deutschland |

Chemikalien, Puffer, Lösungen

| Bezeichnung | Hersteller |
|---|---|
| Biocoll Trennlösung, Dichte 1.077 g/ml | Biochrom GmbH |
| | Berlin, Deutschland |
| DMSO (Dimethylsulfoxid) | Sigma-Aldrich Chemie GmbH |
| | München, Deutschland |
| NaCl 0,9% Spüllösung (Ecotainer® PP Flasche, 1000 ml) | Braun Melsungen AG |
| | Melsungen, Deutschland |
| Ethanol 70% | SAV-LIQUID PRODUKTION GmbH, |
| | Flintsbach, Deutschland |
| DPBS (“Dulbecco’s Phosphate Buffered Saline“) | Gibco Life Technologies Corporation/Thermo Fisher Scientific Inc. |
| | Waltham, MA, USA |

Enzyme, Substrate, Stimulanzen

| Bezeichnung | Hersteller |
|--|--|
| Aprotinin | Carl Roth GmbH + Co. KG Karlsruhe, Deutschland |
| PHA (Lektin des Phaseolus vulgaris, rote Kidney Bohne) | Sigma-Aldrich Chemie GmbH München, Deutschland |
| PMA (Phorbol 12– Myristate 13– Ace- tate) | Sigma-Aldrich Chemie GmbH München, Deutschland |
| Ionomycin | Sigma-Aldrich Chemie GmbH München, Deutschland |
| Concanavalin A (Lektin des Canavalia ensiformis, Jackbohne) | Sigma-Aldrich Chemie GmbH München, Deutschland |
| AIM V Medium | Gibco Life Technologies Corpora- tion/Thermo Fisher Scientific Inc. Waltham, MA, USA |

Verbrauchsmaterialien

| Bezeichnung | Hersteller |
|--|---|
| Pipettenspitzen für <ul style="list-style-type: none"> • 1000µl, blau • 200µl, gelb • 10µl, farblos • 5ml, Typ Eppendorf | Sarstedt AG Nümbrecht, Deutschland |
| Transferpipette für 3.5ml | Sarstedt AG Nümbrecht, Deutschland |
| CryoPure Gefäß 1.8ml | Sarstedt AG Nümbrecht, Deutschland |
| Safe Seal Tube 1.5ml | Sarstedt AG Nümbrecht, Deutschland |
| SepMate-50 Tube | STEMCELL Technologies Inc. Vancouver, BC, Canada |

| Bezeichnung | Hersteller |
|---|--|
| Cell Star Tubes | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 50ml • 15ml | Greiner Bio-One GmbH Frickenhausen, Deutschland |
| Vacutainer (BD) | |
| <ul style="list-style-type: none"> • LH, Plus Blood Collection Tubes, 10ml • SST II Advance, Plus Blood Collection Tubes, 8.5ml • K2E (EDTA), Plus Blood Collection Tubes, 6ml • K2E (EDTA), Plus Blood Collection Tubes, 6ml • Einmalhalter | Belliver Industrial Estate Plymouth, UK |
| Vacutainer Adapter (BD Vacutainer Multiple Sample Luer Adapter) | Bacton, Dickinson and Company Franklin Lakes, NJ, USA |
| Kanüle (BD Microlane 3, 0.45mm x 13mm) | Bacton, Dickinson and Company limited Drogheda, Co.Louth, Ireland |
| Einmalspritzen (Injekt-F Tuberkulin, 1ml) | Braun Melsungen AG Melsungen, Deutschland |
| Mikrotiterplatte (96 Well Plate) | VWR International GmbH Darmstadt, Deutschland |
| Untersuchungshandschuhe (Vasco Nitril white, Size S, M, L) | B. Braun Melsungen AG Melsungen, Deutschland |
| Blutentnahmekanüle (Safety-Multifly) | Sarstedt Nürnberg, Deutschland |
| Pflaster (Durapore) | 3M HealthCare, Neuss, Deutschland |
| Kompressen (steril 5x5 cm) | Paul Hartmann AG Heidenheim, Deutschland |
| Sterilisierungsbeutel oder Vernichtungsbeutel | VWR International GmbH Darmstadt Deutschland |

13.1.2 Durchführung der Blutaufbereitung

Die Blutaufbereitung erfolgte im psychoneuroimmunologischen Labor unter Leitung von Frau Prof. Dr. Eva Peters innerhalb des Instituts für Zellbiologie und Anatomie (Aulweg 123, 35392 Gießen) und wurde direkt im Anschluss an die Blutentnahmen zu den drei Untersuchungsterminen durchgeführt. Da für die vorliegende Studie lediglich das Serumcortisol genutzt wurde, welches im klinikinternen Labor bestimmt wurde, hat die Blutaufbereitung keine Relevanz für diese Arbeit, wird aber der Vollständigkeit halber an dieser Stelle aufgeführt. Die labortechnische Vorbereitung der Blutproben gehörte im Rahmen der großangelegten Studie hinsichtlich des Stresserlebens, der Stressverarbeitung und der neuroimmunologischen Konsequenzen bei Patienten in stationärer psychosomatischer Behandlung am UKGM Gießen, zu meinen Aufgaben. Die Blutaufbereitung diente als Vorbereitung zur Durchführung von Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) und Fluorescence-activated cell sorting (FACS) Analysen für Zytokine und Neurotrophine, welche für Fragestellungen anderer Promotionsarbeiten von Bedeutung waren.

Bei Ankunft im Labor des Instituts für Zellbiologie und Anatomie wurden der Arbeitsbeginn, sowie die Namen und Geburtsdaten der Proband*innen, deren Blutproben aufbereitet werden sollten, in das Protokollbuch eingetragen.

Die Blutaufbereitung erfolgte nach der von Frau Behrendt und Frau Ramm überarbeiteten Fassung vom 16.01.2017 des im Labor erprobten und standardisierten Protokolls II.

Vor Beginn der Blutaufbereitung wurden gemäß der Hygienerichtlinien die Hände desinfiziert. Alle nachfolgenden Schritte, bis auf die Zentrifugationen, wurden unter einer Sterilwerkbank durchgeführt.

DNA-Isolation

Zur Vorbereitung der DNA-Isolation wurden aus den zwei lila EDTA Röhrchen ohne Aprotinin je 500 µl Vollblut in zwei 1,5 ml Safe Seal Tubes mit der 1000 µl Pipette überführt. Die Tubes wurden in einem -20°C Tiefkühlschrank zwischengelagert, um sie am Ende der kompletten Blutaufbereitung in einem -80°C Gefrierschrank bis zur Weiterverwendung aufzubewahren.

Gewinnung von Serum und Plasma

Serum und Plasma wurden zur späteren Bestimmung von Zytokinen und Neurotrophinen durch Zentrifugation gewonnen.

Nachdem die Zentrifuge auf 4 °C heruntergekühlt worden war, wurden zur Plasmagewinnung das lila EDTA Röhrchen mit Aprotinin und zur Serumgewinnung die beiden orangenen Serumröhrchen bei 1200 g für 10 Minuten zentrifugiert. Es wurde auf eine gleichmäßige Bestückung der Zentrifuge geachtet, wenn nötig wurden zum Ausgleich mit Wasser gefüllte Tara Tubes (Vakuummovetten) eingesetzt. Anschließend wurden jeweils 500µl des Plasma- bzw. Serumüberstandes in Safe Seal Tubes überführt. Im Idealfall reichten die Mengen der Überstände aus, um 8 Safe Seal Tubes mit Plasma und 10 mit Serum zu befüllen. Wie die Tubes für die DNA Isolation, wurden auch die Plasma und Serum Tubes bis zur endgültigen Lagerung im -80 Gefrierschrank bei -20 °C zwischengelagert.

Zellstimulation

Für die Zellstimulation mussten zunächst mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) gewonnen werden, welche für die zelluläre Immunantwort verantwortlich sind. Zu den PBMCs werden Monozyten, Lymphozyten und LGL Zellen (spezielle Lymphozyten neben den B- und T- Zellen) gezählt (Ferencik et al., 2005). Zur späteren Zellbestimmung wurde in einem zweiten Schritt die Ausschüttung spezifischer Zytokine durch die Hinzugabe drei verschiedener Stimulantien provoziert.

Für die Blutaufbereitung wurden zunächst 7,5 ml heparinisertes Blut aus dem grünen Vacutainer mit Hilfe einer Transferpipette in ein 50 ml Falconröhrchen überführt. Zur 1:1 Verdünnung wurde phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) bis auf 15 ml hinzugegeben.

Zur Durchmischung wurde das Falcon sachte geschwenkt, um anschließend das Gemisch vorsichtig mit einer Transferpipette auf das mit Biocoll gefüllte SepMate Röhrchen zu schichten.⁵⁸

⁵⁸ Das SepMate Falcon wird von der Firma Stemcell™ Technologies zur Gewinnung von PBMCs hergestellt. Das Röhrchen besteht aus einer Trennwand mit mittiger Öffnung, in dessen unteren Abschnitt eine aus Polymeren zusammengesetzte Trennlösung (in unserem Fall Biocoll) gefüllt ist, sodass sich

Nach der zehnmütigen Zentrifugation der SepMate Tubes bei 1100 g wurde die flüssige Phase mit den PBMCs in ein weiteres 50 ml Falcon abgeschüttet.

Es folgten zwei Waschschrirte mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) und anschließender Zentrifugation, um mögliche Verunreinigungen des Zellpellets zu beseitigen. Zunächst wurde der abgeschüttete Überstand auf 40 ml mit PBS aufgefüllt. Nach der Zentrifugation bei 300 g wurde der entstandene Überstand abgekippt und verworfen. Auf das zurückgebliebene Zellpellet wurden erneut 10 ml PBS behutsam hinzugegeben, durch Ratschen gingen die Zellen wieder in Lösung. Nachdem dieses Gemisch noch einmal bei 200 g zentrifugiert worden war, wurde der Überstand erneut abgekippt und dem Zellpellet 1 ml PBS für die Zellzählung hinzugefügt, anschließend wurden die Zellen wieder mit der Lösung durchmischt.

Nun folgte die Zellzählung. Für die Neubauer Zählkammer wurden 2 µl Zellsuspension zu 198 µl PBS hinzugefügt. Aus dieser 1:100 Verdünnung wurden 6,5 µl unter das Deckgläschen der Zählkammer gegeben. Unter einem Lichtmikroskop wurde durch ein 10-fach vergrößertes Objektiv das Vierkammernmuster sichtbar, was eine Zählung der Zellen in allen vier Quadranten ermöglichte. Dabei wurden nur gleichgroße Zellen, die von einem Ring umgeben waren, berücksichtigt.

Während der Zellzählung wurde die restliche Zellsuspension (1ml-2µl) erneut bei 200 g zentrifugiert, um nach Abschütten des Überstands dem Zellpellet eine entsprechende Menge AIM-V hinzuzugeben.

Die Menge an benötigtem AIM-V wurde an Hand der gezählten Zellen berechnet, welche zuvor auf $1,25 \cdot 10^6$ Zellen pro ml eingestellt werden mussten.

Zur Berechnung der Menge an AIM-V wurde der Mittelwert der gezählten Zellen aus 4 Quadranten durch 1.25 unter Berücksichtigung des Volumens der Neubauer Zählkammer geteilt. Da die Kantenlänge der Kammer $0,0025 \text{ mm}^2$ und die Tiefe 0,1 mm betru-

die Erythrozyten und Granulozyten nach der Zentrifugation im Biocoll absetzen und die PBMCs mit dem Plasma als obere Phase abgeschüttet werden können (Stemcell™ Technologies , 07.02.2018)

gen, ergab sich pro Großzählquadrant 1 μl Volumen und damit ein Gesamtvolumen von 4 μl . Folgende Formel wurde dabei angewendet:

$$\frac{\text{gezählte Zellen} * 10^4 * 100}{\text{Volumen} * \text{gewichtete Verdünnung} (4 * 1,25 * 10^6)} = \text{ml AIMV}$$

Nach der Zellgewinnung erfolgte die Zellstimulation in einer 96 Well Platte mit drei verschiedenen Stimulantien und einer Kontrolle mit AIM-V jeweils als Doppelansatz.

In je zwei Wells pro Reihe wurden 160 μl Zellsuspension mit AIM-V gegeben, welche mit 40 μl Stimulanz versetzt wurden, sodass sich eine Gesamtmenge von 200 μl in einem Well befand. Die beiden Wells der ersten Reihe wurden mit Phytohaemagglutinin (PHA)⁵⁹ in einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/ml}$ versetzt, die der zweiten Reihe mit einem Gemisch aus Phorbol-12-Myristate-13-Acetat (PMA) in einer Konzentration von 0,05 $\mu\text{g/ml}$ und Ionomycin mit 5 $\mu\text{l/mg}$ (als Gemisch PMI)⁶⁰, in der dritten Reihe wurde Concavalin (ConA) in der Konzentration 5 $\mu\text{g/ml}$ hinzugeben und die vierte Reihe diente mit der Zugabe von AIM-V als Negativkontrolle. Auf die Gesamtmenge von 200 μl bezogen, ergab sich eine Verdünnung von 1:5. Dementsprechend lagen die Stimulantien in folgender Konzentrationen vor: PHA 5 $\mu\text{g/ml}$, PMA 0,01 $\mu\text{g/ml}$ mit Ionomycin 1 $\mu\text{g/ml}$ und ConA ebenfalls 1 $\mu\text{g/ml}$.

Nach Zugabe der Stimulantien wurde die Wellplatte bei 37°C und einem 5%igen CO₂ Gehalt für 24 h inkubiert.

Nach der Inkubationszeit wurde die Platte bei 4°C mit 200g zwanzig Minuten lang zentrifugiert. Zur Lagerung wurden jeweils 135 μl aus einem Well in ein Safe Seal Tube überführt und im -80 Gefrierschrank aufbewahrt (insgesamt ergaben sich daraus acht Tubes)

⁵⁹ PHA ist ein Mucoprotein, das sich in besonders hoher Konzentration in Kidney Bohnen befindet, es wirkt mitogen auf T-Lymphozyten (Carlson, (2007).

⁶⁰ PMI ist ein Gemisch aus einem Phorbol-12-Myristat-13-Acetat (PMA) und einem Calciumsalz (Ionomycin), die als Positivkontrolle die Ausschüttung von Zytokinen bewirken (ins Besondere Interferon, Perforin, Interleukin 2 und 4 durch Ionomycin) (Castagna et al. (2017),

Zellisolation

Um später Leukozyten isolieren zu können, wurden die beiden lila EDTA Röhren ohne Aprotinin bei Raumtemperatur für 5 Minuten bei 600 g zentrifugiert. Die Zentrifugation diente der Trennung des Vollbluts in Plasma und Blutzellen.

Der Plasmaüberstand wurde in ein 15 ml Falcon pipettiert, welches bei 4°C zwischengelagert wurde.

Im nächsten Schritt wurden 12,5 ml des Zellunterstandes mit einer Transferpipette in ein 50 ml Falcon überführt und mit PBS in einem 1:1 Verhältnis auf 25 ml aufgefüllt. Zur Durchmischung wurde das Falcon vorsichtig geschwenkt. Anschließend wurde das Gemisch behutsam mit einer Transferpipette auf das Biocoll eines weiteren SepMate Falcons geschichtet.

Die SepMate Falcons für die Zellstimulation sowie für die Zellisolation wurden gemeinsam bei 1100 g zentrifugiert. Alle nachfolgenden Schritte bis einschließlich der Zellzählung entsprachen dem Vorgehen für die Zellstimulation.

Auch hier wurde nach dem letzten Zentrifugationsschritt der 1 ml Überstand abgekippt, um das Zellpellet in einem Plasma – Dimethylsulfoxid (DMSO) Gemisch zu resuspendieren. DMSO dient als Medium zum Schutz vor dem Gefrieren der Zellen bei der Kryokonservierung (Yawn, 2020)

Die gezählten Zellen mussten zunächst auf 10^7 mittels folgender Gleichung eingestellt werden. Das Gemisch setzte sich aus 90% Plasma und 10% DMSO zusammen:

$$\frac{\text{gezählte Zellen} * 10^4 * 100}{\text{Volumen} * \text{gewichtete Verdünnung} (4 * 1 * 10^7)} = \text{ml Plasma/DMSO Gemisch}$$

Gesamtvolumen/10 = ml DMSO

Gesamtvolumen – ml DMSO = ml Plasma

Die berechnete Menge Plasma wurde in einem 15 ml Falcon mit der berechneten Menge DMSO gemischt und dann vorsichtig auf das Zellpellet überführt. Durch Ratschen gin-

gen die Zellen in Lösung. Zuletzt wurde die gesamte Zellsuspension auf zwei 1,8 ml CryoPure Gefäße aufgeteilt und in einem -80 °C Gefrierschrank bis zu Verwendung für die FACS Analyse gelagert.

14 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

15 **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof.Dr.Eva Peters für die Übertragung des Dissertationsthemas und der kompetenten Betreuung.

Außerdem möchte ich mich bei Susanne Tumala für die freundliche Einführung in die Laborarbeit sowie Unterstützung bei aufkommenden Problemen während der Basisdokumentation bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Ann-Sophie Behrendt, Hassan al Jalali und Stefan Weber für die gute Zusammenarbeit im Labor und bei der Basisdokumentation.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die stetige Unterstützung danken, ins Besondere Siegfried Haller und Miles Kanngießer danke ich für ihr offenes Ohr und ihre klugen Ratschläge.