

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik

**Einfluss der antidepressiven medikamentösen
Begleittherapie auf die Wirksamkeit von Hypnotherapie
und kognitiver Verhaltenstherapie bei Patientinnen und
Patienten mit leichten bis mittelgradigen Depressionen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Pfeiffer, Lucia Charlotte

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Batra
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Preißl

Tag der Disputation: 25.06.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung	1
1.1 Definition und Diagnostik	1
1.2 Epidemiologie	2
1.2.1 Folgen und Relevanz	3
1.3 Ätiologie	3
1.4 Klassifikation	5
1.4.1 International Classification of Diseases	5
1.4.2 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	6
1.5 Verlaufsformen und Prognose	7
1.6 Therapie	8
1.6.1 Psychotherapeutische Verfahren	8
1.6.2 Pharmakotherapie	11
1.6.3 Kombination von Psychotherapie und antidepressiver Medikation	14
1.7 Zielsetzung der Arbeit	15
2 Methoden	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Studienpopulation	17
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2.2 Diagnostisches Instrument der Rekrutierung	18
2.2.3 Probandeneinteilung	19
2.3 Intervention	20
2.4 Klinische Endpunkte	21
2.4.1 Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skale (MADRS)	21
2.5 Statistische Analysen	23
3 Ergebnisse	26
3.1 Stichprobenbeschreibung	26
3.2 Antidepressive Begleitmedikation	28
3.2.1 Beschreibung anhand des Medikationsstatus	30
3.3 Therapieeffekt der Psychotherapie	31
3.4 Therapieeffekt anhand der antidepressiven Begleitmedikation	33
3.5 Therapieeffekt der KVT anhand des Medikationsstatus	36
3.6 Therapieeffekt der HT anhand des Medikationsstatus	39
4 Diskussion	42
4.1 Limitationen	50
4.1.1 Methodische Limitationen	50
4.1.2 Inhaltliche Limitationen	52
4.2 Schlussfolgerung	54
5 Zusammenfassung	56

6 Literaturverzeichnis	57
7 Anhang.....	65
<i>7.1 MADRS.....</i>	<i>65</i>
8 Erklärung zum Eigenanteil.....	71
9 Danksagungen.....	72

I. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bestimmung des Schweregrades depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien	6
Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm	20
Abbildung 3: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus - HT 40	

II. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Überblick und Eigenschaften der am häufigsten eingesetzten Antidepressiva	13
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Studienpopulation	26
Tabelle 3: Darstellung der antidepressiven und antipsychotischen Begleitmedikation - Erstpräparate... 28	
Tabelle 4: Darstellung der antidepressiven und antipsychotischen Begleitmedikation - Zweitpräparate 29	
Tabelle 5: Darstellung der antidepressiven und antipsychotischen Begleitmedikation - Drittpräparate . 29	
Tabelle 6: Stichprobenunterschiede bezüglich des Medikationsstatus.....	30
Tabelle 7: MADRS Summenwerte prä-post gesamte Studienpopulation.....	31
Tabelle 8: Differenz MADRS Summenwert prä-post bezüglich Medikationsstatus.....	33
Tabelle 9: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus	34
Tabelle 10: Differenz MADRS Summenwert prä-post bezüglich Medikationsstatus - KVT	36
Tabelle 11: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus - KVT 37	
Tabelle 12: Differenz MADRS Summenwert prä-post bezüglich Medikationsstatus - HT	39
Tabelle 13: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus - HT ..	40

III. Abkürzungsverzeichnis

ADM	antidepressive Medikation
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EHIS	European Health Interview Survey
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention to Treat
MDD	Major Depressive Disorder - dt. unipolare Depression
MMST	Mini-Mental-Status-Test
PHQ	Patient Health Questionnaire
PP	Per Protokoll
QIDS _{c16}	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNRI	selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
WHO	World Health Organization

1 Einführung

Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen und werden in ihrer Schwere und ihren Auswirkungen auf die Betroffenen oft unterschätzt (Bundesgesundheitsministerium, 2022). Auf Grund der zuletzt deutlich steigenden Erkrankungszahlen wird das Behandlungsfeld der Depressionen aktuell und auch in der Zukunft einen hohen Stellenwert in der Gesundheitsversorgung einnehmen (Santomauro et al., 2021). Die Behandlungsoptionen der Erkrankung umfassen ein heterogenes Spektrum an Therapiemöglichkeiten. Nichtsdestotrotz gibt es bis heute kein Therapieverfahren, das bei jeder Patientin und bei jedem Patienten zuverlässig hilft (Rush et al., 2006). Umso wichtiger ist es, die Wirksamkeit neuer Therapieverfahren und die Kombination mehrerer Therapien zu untersuchen, um das Behandlungsspektrum zu erweitern. Ziel ist es hierbei, den Erkrankten eine individuell wirksame Behandlungsmöglichkeit anbieten zu können. Die vorliegende Arbeit widmet sich diesem Thema und untersucht den Einfluss der antidepressiven medikamentösen Begleittherapie auf die Wirksamkeit von Hypnotherapie (HT) und kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) bei Patientinnen und Patienten mit leichten bis mittelgradigen Depressionen.

1.1 Definition und Diagnostik

Depressionen sind psychische Störungen, die sich oft durch ein heterogenes Symptombild äußern. Zu den Hauptkriterien zählen eine gedrückte, depressive Stimmung, ein Interessenverlust sowie ein Mangel des Antriebes (BÄK et al., 2022). An einer Depression zu erkranken, bedeutet oftmals eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, weniger soziale Interaktionen sowie einen schlechteren Gesundheitszustand (Fredman et al., 1988, Judd et al., 1996, Papakostas et al., 2004). Zudem besteht eine erhöhte Mortalität, nicht zuletzt bedingt durch eine erhöhte Suizidalität der Erkrankten (König et al., 2010).

Beschwerden, die Hinweise auf das Vorliegen einer Depression geben können, sind nach der Nationalen Versorgungsleitlinie allgemeine Abgeschlagenheit,

Schlaf- und Appetitstörungen, diffuse Kopfschmerzen, funktionelle Herz-Kreislaufstörungen, Störung der Atmung und des Magen-Darm-Traktes sowie Muskelverspannungen (BÄK et al., 2022). Für eine schnelle Einschätzung kann der Patient Health Questionnaire (PHQ)-2 herangezogen werden, der mit zwei Fragen mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 78% eine Depression detektieren kann (Löwe et al., 2005). Dieser psychodiagnostische Test erfragt die Hauptkriterien einer Depression nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* - Interessenverlust und niedergeschlagene Stimmung. Der gesamte diagnostische Prozess einer Depression beinhaltet das differenzialdiagnostische Ausschließen anderer potenzieller somatischer Ursachen der depressiven Symptome, wie zum Beispiel Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hirntumore und Schlaganfälle (BÄK et al., 2022, Larisch et al., 2004). Ebenso sollte die genaue Symptomatik, der zeitliche Verlauf, etwaige Komorbiditäten sowie die Suizidalität erfasst werden.

1.2 Epidemiologie

Zahlen aus dem Jahre 2021 belegen, dass weltweit etwa 246 Millionen Menschen an einer Depression leiden. Nicht zuletzt durch die SARS-CoV-2 Pandemie zeigte sich ein drastischer Anstieg der weltweiten Prävalenz um insgesamt 28% (Santomauro et al., 2021). Dabei fiel vor allem eine Zunahme der Fälle innerhalb der weiblichen Bevölkerung um 35,5 Millionen (30%) im Gegensatz zur männlichen Bevölkerung mit einem Plus von 17,7 Millionen (24%) auf (Santomauro et al., 2021). Mehr als 3% der Weltbevölkerung sind damit von der Erkrankung betroffen. Aus dem European Health Interview Survey (EHIS) von 2019 geht hervor, dass in Deutschland die Prävalenz einer depressiven Symptomatik bei 9,2% und damit höher als der EU-Durchschnitt (6,6%) liegt (Gaertner et al., 2019). Die Lebenszeitprävalenz für Depressionen liegt bei 19% (Frauen: 25%, Männer: 12%) (Wittchen, 2010). Frauen sind somit deutlich häufiger betroffen als Männer. Die erste depressive Episode tritt bei der Hälfte der Betroffenen vor dem 31. Lebensjahr auf (Jacobi et al., 2004). Bei beiden Geschlechtern zeigt sich die Prävalenz einer ärztlich diagnostizierten Depression

im Alter von 45-64 Jahren am höchsten. Mit steigendem Bildungsniveau ist ein Abfall in der Häufigkeit erkennbar (Thom, 2017).

1.2.1 Folgen und Relevanz

In Zusammenschau dieser Daten wird erkennbar, dass die Anzahl der an einer Depression Erkrankten und Betroffenen eine große Aufgabe für das deutsche Gesundheitssystem darstellt und eine zunehmende Bedeutung in der ambulanten und stationären Versorgung einnehmen wird. Bis zum Jahre 2030 werden unipolare Depressionen laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unter den das Leben verkürzenden und beeinträchtigenden Volkskrankheiten die größte Stellung einnehmen (World Health Organization, 2008). Aktuell belegen die Depressionen laut Global Burden of Disease Studie 2015 Rang drei der das Leben durch Behinderung beeinträchtigenden Volkskrankheiten (Years lived with disability) (Vos et al., 2016). Bei Menschen mit Depressionen besteht Studien zu Folge ein erhöhtes Risiko, an anderen Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Herzerkrankungen, Schlaganfällen und Diabetes mellitus zu erkranken (Clarke und Currie, 2009). Depression treten häufig zusammen mit anderen psychischen Erkrankungen, vor allem Angsterkrankungen auf (Beesdo-Baum et al., 2015). Insgesamt stellt die Erkrankung und ihre Folgen einen bedeutenden Kostenfaktor für das deutsche Gesundheitssystem dar. 2022 beliefen sich die Krankheitskosten der Depressionen in Deutschland auf 9,45 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt, 2022). Laut dem DAK-Gesundheitsreport 2022 entfielen 19% der Arbeitsunfähigkeitstage in Deutschland im Jahre 2021 auf psychische Erkrankungen, damit nehmen diese Rang zwei nach den Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems ein (Schumann, 2022).

1.3 Ätiologie

Die genaue Ätiologie der Depression ist unbekannt, es werden jedoch mehrere Faktoren alleinstehend oder kombiniert im Sinne einer multifaktoriellen Genese beschrieben (Saveanu und Nemeroff, 2012). Ein vertrauensvolles soziales Netzwerk, körperliche und geistige Aktivität sowie ein ausgeprägter Kohärenzsinn gelten als protektive Faktoren (Maier et al., 2021). Als signifikante

Risikofaktoren werden psychosoziale Stressoren (Todesfälle, anderweitige Verlusterlebnisse oder Traumata in der Kindheit), Schlafstörungen, Behinderung, depressive Episode(n) in der Vorgeschichte und das weibliche Geschlecht genannt (Cole und Dendukuri, 2003). Familien- und Zwillingsstudien liefern eindeutige Hinweise auf einen genetischen Einfluss bei Depressionen, wobei diesbezüglich groß angelegte Studien fehlen (Sullivan et al., 2000). Mehr als die Hälfte der Kinder von an Depressionen Erkrankten entwickeln selbst eine depressive Erkrankung (50-80%) (Caspar et al., 2018).

Es wurde bewiesen, dass bei zu Depressionen Veranlagten eine Dysfunktion eines der körpereigenen Stresssysteme - die *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)* - besteht. Hier fällt die negative Rückkopplung aus. Das Stresssystem läuft auch ohne adäquate Stresssituation auf Hochtouren (Geissel, 2019).

Das *Verstärker-Verlust-Modell* nach Lewinsohn besagt, dass die Erkrankung durch eine zu geringe Rate an verhaltenskontingenter positiver Verstärkung bedingt ist und diese die Erkrankung aufrecht erhält (Lewinsohn, 1975). Das ebenso verbreitete *kognitive Modell der Depression* von Beck sieht die Entstehung der depressiven Symptomatik in einer stetig negativen Bewertung von Ereignissen und nicht durch die Ereignisse an sich. Hierbei zeichnen sich die automatischen Gedanken durch Verzerrungen aus, die zum Beispiel durch eine Neigung zur Übergeneralisierung und einem Alles-oder-Nichts Denken entstehen (Beck, 1974, Caspar et al., 2018).

Laut der *Monoamin-Hypothese* besteht bei den Erkrankten ein Mangel an Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin im zentralen Nervensystem. Diesbezüglich nehmen die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, welche die Wiederaufnahme von Serotonin im synaptischen Spalt hemmen und dadurch die Menge an Serotonin erhöhen, eine große Stellung in der medikamentösen Therapie ein (Edinoff et al., 2022). Die Hypothese gilt mittlerweile als umstritten, da sie nicht klären kann, warum nicht alle Patientinnen

und Patienten auf eine medikamentöse Therapie ansprechen oder warum das Ansprechen auf die Therapie zeitlich verzögert erfolgt (Moncrieff et al., 2022, Rößler, 2022).

1.4 Klassifikation

1.4.1 International Classification of Diseases

In Deutschland erfolgt die klinische Diagnosestellung nach psychopathologischer Befunderhebung anhand der International Classification of Diseases (ICD) (BÄK et al., 2022). Zur Kategorisierung des Schweregrades werden nach ICD-10 Haupt- und Zusatzsymptome erfasst. Zu den Hauptsymptomen - von denen mindestens zwei zur Diagnosestellung vorhanden sein müssen - zählen eine gedrückte, depressive Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie Antriebsmangel und erhöhte Ermüdbarkeit. Bei den Zusatzsymptomen handelt es sich um verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung, Suizidgedanken/-handlungen, Schlafstörungen und verminderten Appetit. Zur Diagnosestellung muss darauf geachtet werden, dass die Symptome über zwei Wochen hinweg oder länger bestehen. Liegen zwei Hauptsymptome sowie zwei Zusatzsymptome vor, kann eine leichte depressive Episode; bei drei-vier Zusatzsymptomen eine mittelgradige depressive Episode diagnostiziert werden. Liegen drei der Hauptsymptome sowie vier oder mehr der Zusatzsymptome vor, handelt es sich um eine schwere depressive Episode (s. Abbildung 1) (BÄK et al., 2022).

Hauptsymptome	2	2	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gedrückte, depressive Stimmung ▪ Interessenverlust, Freudlosigkeit ▪ Antriebsmangel, erhöhte Ermüdbarkeit 			
	+	+	+
Zusatzsymptome	2	3-4	≥ 4
<ul style="list-style-type: none"> ▪ verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit ▪ vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen ▪ Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit ▪ psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung ▪ Suizidgedanken/-handlungen ▪ Schlafstörungen ▪ verminderter Appetit 			
Symptome ≥ 2 Wochen	↓	↓	↓
Schweregrad nach ICD-10	leicht	mittelgradig	schwer
ohne psychotische Symptome	F32/33.0	F32/33.1	F32/33.2
mit psychotischen Symptomen	–	–	F32/33.3

Abbildung 1: Bestimmung des Schweregrades depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien (BÄK et al., 2022)

2018 verabschiedete die WHO das Klassifikationssystem ICD-11, welches nach einer Übergangsfrist von einigen Jahren in Kraft treten wird. Die Einstufung des Schweregrades erfolgt hier im Gegensatz zum ICD-10 nach der Anzahl und Intensität der Symptome, angelehnt an die Diagnostik des DSM-5 (BÄK et al., 2022).

1.4.2 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Im US-amerikanischen Bereich sowie im deutschsprachigen universitären Forschungsbereich ist für psychische Störungen das multiaxiale Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 weit verbreitet, welches von der US-amerikanischen Fachgesellschaft American Psychiatric Association herausgegeben wird (American Psychiatric Association, 2013). Das DSM-5 beschreibt die Kriterien für die Diagnostik psychischer Erkrankungen und ermöglicht durch ergänzende Angaben und Bewertungsmaßstäbe eine differenziertere Erfassung der Symptomatik, die mehr als die reine kategoriale

Diagnose beinhaltet. Im DSM-5 erfolgt die Diagnose der Major Depression bei Vorliegen von fünf der folgenden Symptome, die mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen bestehen müssen. Dazu gehören: depressive Verstimmung für die meiste Zeit des Tages, deutlich vermindertes Interesse an Aktivitäten, deutlicher Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme, Insomnie oder Hypersomnie, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle, verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren sowie wiederkehrende Gedanken an den Tod oder Suizidvorstellungen. Auch hier sollten vor Diagnose mögliche Substanzeinwirkungen, medizinische Krankheitsfaktoren, eine schizoaffektive Störung sowie eine manische Episode ausgeschlossen werden (American Psychiatric Association, 2013).

1.5 Verlaufsformen und Prognose

Der typische Verlauf einer Depression ist episodisch, ein Großteil der depressiven Episoden verläuft unbehandelt je nach Schwere innerhalb eines Jahres selbstremittierend (Whiteford et al., 2013). Bei adäquater Behandlung lässt sich die Dauer der Episode auf bis zu 16 Wochen verkürzen (Kessler et al., 2003). Man unterscheidet je nach individueller Verlaufsform zwischen einer depressiven Episode mit oder ohne vollständige Remission mit dementsprechend bleibender Residualsymptomatik. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten erleidet nach der ersten Episode ein Rezidiv. Bei einer Dysthymie besteht über mindestens zwei Jahren hinweg eine depressive Symptomatik, ohne die diagnostischen Kriterien für eine Depression gänzlich zu erfüllen. Wenn eine depressive Episode mehr als zwei Jahre ohne Remission anhält, wird von einer chronischen Depression gesprochen (American Psychiatric Association, 2013). Mit jeder neu aufgetretenen depressiven Episode steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten weiterer Episoden auf 60-90%. Chronische Verläufe sind mit einer schlechteren Prognose verbunden (Beesdo-Baum und Wittchen, 2020).

1.6 Therapie

Das Therapievorgehen bei Depressionen richtet sich nach deren Schweregrad und dem bisherigen Verlauf. Je nach Schweregrad empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zu unipolaren Depressionen neben niedrigschwelligen Gesprächsinterventionen und unterstützenden Maßnahmen (z.B. Sport, Lichttherapie und Schlafentzugstherapie) entweder die Einzelbehandlung mittels Psychotherapie oder Pharmakotherapie oder eine Kombination beider Komponenten.

Bei *leichtgradig depressiven Episoden* steht die Psychotherapie im Vordergrund, falls angeleitete Selbsthilfe und hausärztliche psychosomatische Grundversorgung nicht ausreichend sind. Für eine medikamentöse Therapie gilt bei diesem Schweregrad nur eine „abgeschwächte Empfehlung“. Bei *mittelgradig depressiven Episoden* soll den Patientinnen und Patienten gleichwertig entweder „eine Psychotherapie oder eine medikamentöse Therapie angeboten werden“ (BÄK et al., 2022). Diese beiden Therapieverfahren haben sich in mehreren Studien als gleichermaßen wirksam erwiesen (Cuijpers et al., 2013, Derubeis et al., 2005). Bei *schweren depressiven Episoden* empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine „Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie“ (BÄK et al., 2022).

1.6.1 Psychotherapeutische Verfahren

Zu den Richtlinienverfahren - die durch die gesetzliche Krankenversicherung finanziert werden - gehören die Verhaltenstherapie, die psychoanalytisch begründeten Verfahren sowie (seit 2018) die Systemische Therapie. Unter den psychotherapeutischen Verfahren gilt insbesondere die KVT in Metaanalysen als effektives und gut untersuchtes Verfahren (Butler et al., 2006, Li et al., 2018), weshalb sie auch in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie mit höchster Evidenz empfohlen wird (BÄK et al., 2022). Neben diesen etablierten Verfahren bestehen weitere Therapieverfahren, deren Wirksamkeit noch in umfassenderen Studien untersucht werden muss. Eines dieser Verfahren stellt die neben der

KVT in dieser Arbeit untersuchte HT dar. Im Folgenden wird kurz auf die beiden Therapien eingegangen.

Kognitive Verhaltenstherapie

Die KVT stellt eine Integration sowohl kognitiver als auch klassischer verhaltenstherapeutischer Ansätze dar. Die klassische Verhaltenstherapie mit Orientierung an behavioralen Elementen, bei der die Veränderung offen beobachtbaren Verhaltens im Vordergrund steht, wurde hierbei im Laufe der Zeit um kognitive Elemente ergänzt. Die Rolle der kognitiven Verfahren entwickelte sich unter anderem basierend auf einer Serie von klinischen Untersuchungen unter Beck in den 1950er Jahren. Hierbei konnte beobachtet werden, dass sich depressive Patientinnen und Patienten durch eine bestimmte Art zu denken charakterisieren lassen. Sie neigen unter anderem zur Übergeneralisierung, willkürlicher Schlussfolgerung und selektiver Abstraktion. Beck kam zu dem Schluss, dass diese Art des negativen Denkens Ursache der depressiven Stimmung sein könnte. Er leitete daraus ab, dass eine Korrektur dieser Denkmuster auch die Stimmung und andere Symptome der Depression verbessern könnte (Beck, 1967). Becks Theorien und Methoden wurden im Laufe der Zeit um viele weitere kognitive Modelle und Verfahren erweitert (Abramson et al., 1989, Lazarus, 1971, Mahoney, 1974, Meichenbaum, 1979, Seligman, 1974).

Auf Grundlage dieser kognitiven-verhaltenstherapeutischen Theorien und Ansätze lässt sich heute ein Behandlungsprogramm in mehreren Phasen beschreiben, welches zu den etabliertesten Programmen im deutschsprachigen Raum zählt (Hautzinger, 2013). Zunächst steht eine Psychoedukation im Vordergrund. Hierbei wird der Patientin oder dem Patienten der Zusammenhang von Kognition und Verhalten in Bezug auf die Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression erklärt (Beck und Haigh, 2014). Dies kann bereits den ersten Impuls geben, eigene kritische Denkmuster zu detektieren und zu hinterfragen. Im weiteren Verlauf erfolgt die Herausarbeitung einer Tagesstruktur einschließlich der Förderung angenehmer Aktivitäten. Auch werden

Möglichkeiten aufgezeigt, wie wiederkehrende negative Gedanken und Verhaltensweisen verändert werden können. Zusätzlich soll der Patientin oder dem Patienten die Veränderbarkeit seiner Situation bewusst gemacht werden und somit seine Selbstwirksamkeit gestärkt werden (Hautzinger, 2013).

Hypnotherapie

Die HT ist eine psychotherapeutische Vorgehensweise, welche durch Induktion eines veränderten Bewusstseinszustandes Verhaltensänderungen ermöglicht, emotional belastende Ereignisse restrukturieren hilft sowie affektive Muster verändern kann. Hierzu bietet sie den Patientinnen und Patienten die Gelegenheit, die bewusste Kontrolle zu reduzieren und somit bis dahin eingeschränkte Veränderungsprozesse durch unbewusste Vorgänge zu initiieren (Revenstorf, 2003).

Zum heutigen Verständnis von Hypnotherapie trug vor allem Milton Erickson bei, der viele hypnotische und psychotherapeutische Methoden und Techniken entwickelte. Er führte in einer Reihe von Fallbeschreibungen das Unbewusste ein, um Zugang zu den Ressourcen zur Veränderung zu erlangen, die jedes Individuum bereits in sich trage (Erickson et al., 2009). Die Rolle des Therapierenden bestehe laut Barbier (2013) aus dem Zugänglichmachen dieser inneren Ressourcen.

Der Ablauf einer Hypnotherapie-Sitzung lässt sich in fünf Phasen beschreiben (Erickson und Rossi, 1976). Nach der Herstellung einer vertrauensvollen Beziehung zwischen Therapierendem und Patientin oder Patienten, folgt ein Vorgespräch, welches negative und unrealistische Erwartungen beseitigen soll. Daran schließt sich die Induktion und die Vertiefung eines Trance-Zustandes an, indem die inhaltliche Bearbeitung der Probleme erfolgt. Zum Schluss finden eine Reorientierungsphase und ein Nachgespräch statt (Kossak, 1993, Revenstorf, 1993).

Die Studienlage zur Wirksamkeit der HT bei Depressionen ist im Vergleich zur KVT schwach. Zu einem möglichen positiven Einfluss einer Behandlung mit der HT lassen sich Ansätze in mehreren Arbeiten von Assen Alladin finden (Alladin und Alibhai, 2007). Zudem zeigte sich die HT in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) in einem direkten Vergleich der KVT bezüglich der prozentualen Symptomverbesserung sechs Monate nach Therapie bei leichten mit mittelgradigen Depressionen als nicht unterlegen (Fuhr et al., 2021).

1.6.2 Pharmakotherapie

In der Pharmakotherapie stehen verschiedene antidepressiv wirksame Substanzklassen zur Verfügung. Vor allem die neueren selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) sowie die selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI) spielen heute eine bedeutende Rolle in der medikamentösen Therapie. Daneben werden jedoch auch weitere Klassen, wie zum Beispiel die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidase-Inhibitoren oder Alpha2-Rezeptor-Antagonisten im jeweiligen Indikationsgebiet abhängig von ihrem Nebenwirkungsspektrum eingesetzt.

Die Wirksamkeit der Antidepressiva ist in vielen randomisierten und Placebo-kontrollierten klinischen Studien, wie auch in Metaanalysen nachgewiesen worden (Kamenov et al., 2017, Katona et al., 2012). Jedoch geben immer mehr aktuelle Studien Hinweise auf methodische Limitationen der vorangehenden Studien. Eine systematische Metaanalyse von RCTs von 2017 ergab ein hohes Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse bei der Behandlung mit SSRIs aufgrund unzureichender Kontrollinterventionen (Jakobsen et al., 2017). Auch Hengartner et al. (2020) sehen in einer Metaanalyse mit randomisierten Placebo-kontrollierten Studien nur eine marginale Wirkungsdifferenz im Vergleich zu Placebo mit einem fragwürdigen Benefit für den einzelnen Patienten. Kirsch et al. (2019) kommen zu dem Schluss, dass bei der Symptomverbesserung ein hoher Placeboeffekt besteht und ein zwar statistischer dennoch klinisch kaum signifikanter Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebo vorliegt. Auch zeigen Zhang et al. (2018) einen Nachteil im Langzeitverlauf bezüglich des

Auftretens erneuter depressiver Episoden bei Antidepressiva Therapie ohne begleitende Psychotherapie auf. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums und der im Vergleich zu Placebo eher geringen Wirkungsdifferenz empfiehlt die Leitlinie zur unipolaren Depression bei der Behandlung einer leichten depressiven Episode keine alleinige medikamentöse Therapie, sondern die „Einbettung [...] in ein therapeutisches Gesamtkonzept“ (BÄK et al., 2022).

Anders verhält es sich bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden. Hier empfiehlt die Leitlinie den gleichwertigen Einsatz von Pharmakotherapie oder Psychotherapie bei mittelgradigen Depressionen und bei schweren depressiven Episoden eine Kombination aus beidem (BÄK et al., 2022). Sie stützt sich hierbei auf eine Metaanalyse mit insgesamt 101 Studien, die zeigte, dass bei mittelschweren und schweren depressiven Episoden eine kombinierte Therapie effektiver war als eine Psycho- oder Pharmakotherapie allein. Es gab zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen der alleinigen Therapie mit einer Psychotherapie bzw. einer Pharmakotherapie (Cuijpers et al., 2020).

Zusammenfassend ist die Wirksamkeit einer pharmakologischen Therapie bewiesen und als Benefit zu sehen. Antidepressiva sind schnell verfügbar, sie können von allen Ärztinnen und Ärzten ohne spezielle Weiterbildung verschrieben werden, sie wirken innerhalb weniger Wochen und können teilweise die Patientinnen und Patienten so erst für eine Psychotherapie zugänglich machen (Cosci und Fava, 2021). Dennoch sollten sie nicht leichtfertig, sondern nach strenger Kosten-Nutzen-Analyse verordnet werden.

Tabelle 1 liefert einen Überblick über die in der Therapie am häufigsten eingesetzten Substanzklassen.

Tabelle 1: Überblick und Eigenschaften der am häufigsten eingesetzten Antidepressiva

Substanzklasse	Wirkmechanismus	Wirkstoffbeispiele	Wichtige UAWs
SSRI	hemmen selektiv die Rückaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt	<i>Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin</i>	erhöhtes Blutungsrisiko, sexuelle Funktionsstörungen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, EKG-Veränderungen
SSNRI	hemmen selektiv die Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt	<i>Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran</i>	gastrointestinale Nebenwirkungen, Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen
Alpha2-Rezeptor-Antagonisten	erhöhen durch Blockade der Alpha2-Rezeptoren die intrasynaptische Konzentration von Serotonin und Noradrenalin	<i>Mirtazapin</i>	Sedierung, Gewichtszunahme
Tri-/tetrazyklische Antidepressiva	hemmen Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt, zusätzliche Wirkungen durch Blockade von mehreren Rezeptoren	<i>Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin</i>	Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Sedierung, sexuelle Funktionsstörungen, orthostatische Hypotonie, Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen
Monoaminoxidase-Inhibitoren	hemmen Abbau von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin	<i>Moclobemid, Trancylpromin</i>	Schlafstörungen, orthostatische Hypotonie
Esketamin	hemmt Glutamatfreisetzung durch Antagonismus am NMDA-Rezeptor		Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg
Phytotherapeutika	nicht abschließend geklärt	Johanniskraut	Enzyminduktion (CYP 3A4), Wirkungsabschwächung von Phenprocoumon, Kontrazeptiva etc.

Anmerkung: eigene Darstellung in Anlehnung an (Benkert, 2020, Berger, 2018, Schneider, 2017)

1.6.3 Kombination von Psychotherapie und antidepressiver Medikation

Eine Kombination von Psychotherapie und antidepressiver Medikation wird von der Nationalen Versorgungsleitlinie erst bei schweren depressiven Episoden empfohlen. Die Studienlage zu einer Kombinationstherapie ist allerdings nicht eindeutig und zudem überschaubar. So berichten de Jonghe et al. (2001), Keller et al. (2000), Blackburn et al. (1981) sowie Weissmann et al. (1979) von einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus interpersoneller-, psychodynamischer- oder kognitiver Verhaltenstherapie und antidepressiver Medikation im Gegensatz zur alleinigen Psychotherapie. Auch eine große Metaanalyse mit über 100 Studien und 12.000 Patientinnen und Patienten fasst zusammen, dass bei einer mindestens mittelschweren Depression die Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Antidepressiva oder Psychotherapie überlegen ist (Cuijpers et al., 2020, Karyotaki et al., 2021).

Abweichend hierzu legen andere Studien eine ebenso hohe Effektivität einer alleinigen Psychotherapie gegenüber einer Kombinationstherapie dar (Beck et al., 1985, Thase et al., 1997). In einer Studie, die Moderatoren für den Therapieerfolg zweier Psychotherapien untersuchte, zeigte sich, dass Probandinnen und Probanden mehr von einer KVT als von einer Integrativen Positiven Psychologischen Intervention profitierten, wenn diese zuvor keine antidepressive Medikation erhalten hatten (Lopez-Gomez et al., 2019). Eine weitere Studie, die eine fragliche verminderte therapeutische Antwort nach vorangegangener mehrmaliger Verabreichung von Antidepressiva untersuchte ergab, dass die vorangegangene Antidepressiva-Einnahme mit einem verminderten Ansprechen auf Paroxetin, nicht aber mit einem verminderten Ansprechen auf eine KVT einherging (Leykin et al., 2007).

Insgesamt ist die Studienlage kontrovers und die Rolle einer vorangegangenen oder begleitenden antidepressiven Medikation bei einer Kombinationstherapie mit einer KVT oder anderen Psychotherapien unklar. Zudem erfolgten die meisten Gegenüberstellungen mit einer Kombinationstherapie aus KVT oder einem individuellen Format auf dieser basierend. Somit gibt es bislang noch

keine wissenschaftlichen Daten über den Einfluss einer Kombinationstherapie einer antidepressiven Medikation mit der HT.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der antidepressiven medikamentösen Begleittherapie auf die Wirksamkeit der HT und KVT bei Patientinnen und Patienten mit leichten bis mittelgradigen Depressionen. Hierbei wird untersucht, wie stark sich die depressive Symptomatik im Fremdurteil durch eine Therapie mit HT oder KVT verbessert und welche Rolle die antidepressive Medikation (ADM) dabei spielt.

Hypothesen:

- ◆ *Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression profitieren von einer Psychotherapie.*
- ◆ *Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie profitieren mehr von einer Psychotherapie als Patientinnen und Patienten ohne begleitende Behandlung mit Antidepressiva.*
- ◆ *Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie profitieren mehr von einer verhaltenstherapeutischen Psychotherapie als Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse antidepressive Therapie.*
- ◆ *Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie profitieren mehr von einer Hypnotherapie als Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse antidepressive Therapie.*

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beruht auf der WIKI-D Studie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen. WIKI-D steht für „Wirksamkeit Aktivierend-Kognitionsfokussierter im Vergleich zu Hypnotherapeutischer Therapie bei leichten bis mittelgradigen Depressionen“. Die WIKI-D Studie ist eine monozentrische klinische Studie. Sie wurde zweiarmig, randomisiert und einfachverblindet (Diagnostik und Katamnese) durchgeführt. Jeweils die Hälfte der teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurde randomisiert entweder der HT oder der KVT zugewiesen. In der Studie konnte bewiesen werden, dass die HT der KVT bezüglich der prozentualen Symptomverbesserung sechs Monate nach erfolgter Psychotherapie bei Patientinnen und Patienten mit leichten bis mittelgradigen Depressionen nicht unterlegen ist (Fuhr et al., 2021).

Diese Arbeit basiert auf dem Datensatz, der im Rahmen der WIKI-D Studie erhoben wurde. Es handelt sich um ein 2x2-faktorielles Design. Die durchgeführte Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen genehmigt (Ethikantrag-Nummer: 061/2015BO2, Version 5.0, 23.11.2015). Sie ist mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki 1964 und deren letzter Revision (2013) konform. Die Teilnahme aller Patientinnen und Patienten erfolgte freiwillig. Sie wurden schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie sowie ihr Recht, die Teilnahme jederzeit abzubrechen ohne negative Konsequenzen zu erfahren informiert. Von allen Teilnehmenden liegen unterschriebene Einverständniserklärungen vor. Die folgenden methodischen Angaben beruhen auf dem Studienprotokoll der WIKI-D Studie (Fuhr et al., 2017).

2.2 Studienpopulation

Das Bewerben der Studie erfolgte durch Rundmails an Beschäftigte des Universitätsklinikums Tübingen und Flyer bei den umliegenden psychiatrischen Kliniken, niedergelassenen Psychiaterinnen und Psychiatern sowie Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten. Im Zeitraum zwischen Mai 2015 und Dezember 2016 wurden die Patientinnen und Patienten über die Depressionssprechstunde der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie über Zuweisende aus den umliegenden Regionen rekrutiert und hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme ausgewählt.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den definierten Einschlusskriterien zählten: schriftliches Einverständnis nach ausführlicher Aufklärung über die Studie, die Patientin/ der Patient erfüllte die Kriterien für eine leichte oder mittelgradige depressive Störung nach DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) (erfasst mittels SKID-I (Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (First et al., 1997)), adaptiert für DSM-5), das Alter der Patientin/ des Patienten lag zwischen 18-70 Jahren, es waren ausreichende Deutschkenntnisse und zeitliche Ressourcen für die wöchentlichen Therapiesitzungen vorhanden und bei bestehender ADM bestand eine stabile Medikation seit mindestens drei Monaten ohne geplante Änderungen im Therapiezeitraum.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer bipolaren Störung oder einer Erkrankung an einer schizophrenen Psychose in der Vorgeschichte, Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Major Depressive Disorder (MDD) (Dauer \geq 2 Jahre) oder einer schweren depressiven Störung (SKID-I bzw. Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skale (MADRS) (Montgomery und Asberg, 1979) \geq 35 oder QIDS_{c16} (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) (Rush et al., 2003) \geq 16), Patientinnen und Patienten mit einer Remission der aktuellen Episode seit mehr als vier Wochen, Patientinnen und Patienten mit einer Depression mit psychotischen Merkmalen anhand SKID-

I, suizidale Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit schweren kognitiven Einschränkungen (MMST (Mini-Mental-Status-Test) < 25), Patientinnen und Patienten mit anderen schweren behandlungsbedürftigen psychischen Störungen wie einer dominierenden Panikstörung, einer schweren Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ mit selbstverletzendem Verhalten, einer aktiven Alkohol- und Drogenabhängigkeit, einer aktuellen posttraumatischen Belastungsstörung oder einer Anorexia nervosa anhand SKID-I, Patientinnen und Patienten mit somatischen Erkrankungen, die die regelmäßige Teilnahme an den Therapiesitzungen erschweren und Patientinnen und Patienten, die in den letzten 12 Monaten in einer ambulanten Psychotherapie in Behandlung waren.

2.2.2 Diagnostisches Instrument der Rekrutierung

Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)

Das Strukturierte Klinische Interview (First et al., 1997) stellt den Goldstandard für die Diagnostik psychischer Erkrankungen nach DSM-IV dar (Lobbestael et al., 2011). Es diente bei Rekrutierung der Studienpopulation zur Erfassung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Hierbei wurde das SKID-I für DSM-IV verwendet, welches hinsichtlich der depressiven Kriterien für das DSM-5 adaptiert wurde. Es beinhaltet standardisierte Fragen mit denen Therapeutinnen und Therapeuten explorieren, ob eine psychische Störung vorliegt oder nicht. Das SKID lässt sich in verschiedene Sektionen gliedern: affektive Störungen, psychotische Störungen, sucht- und substanzbezogene Störungen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen. Einleitend wird mit einem Anamnese-Abschnitt begonnen, der derzeitige und frühere Beschwerden und Symptome bezüglich deren Dauer und möglicher Remission umfasst. Im darauffolgenden strukturierten Interview wird nach eindeutigen Kriterien einer Störung der oben genannten Sektionen exploriert. Eine Einstufung bezüglich des Schweregrades der vorliegenden Störung erfolgt durch die Therapeutinnen oder Therapeuten anhand des Vorhandenseins der diagnostischen Kriterien in den Kategorien „gar nicht“, „teilweise“ oder „sicher erfüllt“ (Fydrich et al., 1997). Bei vorliegender

Studie lag der Fokus auf der Sektion zu den affektiven Störungen. Fragen bezogen sich hierbei auf die Kriterien einer depressiven Episode (niedergeschlagene Stimmung, Interessenverlust, Gewichts- und Appetitveränderungen, Schlafprobleme, Unruhe oder Verlangsamung, Energieverlust, vermindertes Selbstwertgefühl, Konzentrationsprobleme und Suizidalität). Zudem wurden der Leidensdruck sowie medizinische Krankheitsfaktoren (möglicher Zusammenhang der niedergeschlagenen Stimmung mit somatischer Erkrankung, Medikamenten etc.) erfasst. Außerdem erfolgte ein Ausschluss einer Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum sowie einer bipolaren Störung mit manischen Episoden. Die Einteilung bei vorliegender unipolar depressiven Störung nach Schweregrad in eine leichte oder mittelschwere depressive Episode erfolgte durch die Diagnostikerinnen anhand der Anzahl der Symptome sowie der Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit.

2.2.3 Probandeneinteilung

Insgesamt wurden 153 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die Gruppe der HT und die Gruppe der KVT randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie in Tübingen. Der KVT-Gruppe wurden 78 Probandinnen und Probanden und der HT-Gruppe 75 zugeordnet. Beim Follow-up (t2) waren bei insgesamt 18 Probandinnen und Probanden aufgrund eines Abbruches der Studie nach erfolgter Randomisierung, fehlendem Abschließen von mindestens 16 erforderlichen Therapiesitzungen oder fehlender Daten im MADRS beim Follow-up keine Daten vorhanden. In die Per-Protokoll (PP)-Datenanalyse eingeschlossen wurden die vollständigen Beobachtungsdaten von 67 Patientinnen und Patienten jeweils aus der KVT-Gruppe und der HT-Gruppe. Für die Intention-to-Treat (ITT)-Analyse wurden die Beobachtungsdaten von 78 Patientinnen und Patienten aus der KVT-Gruppe und 74 aus der HT-Gruppe ausgewertet. Abbildung 2 zeigt das CONSORT-Flussdiagramm zur Dokumentation der Zusammensetzung der Vergleichsstichproben.

CONSORT 2010 Flow Diagram

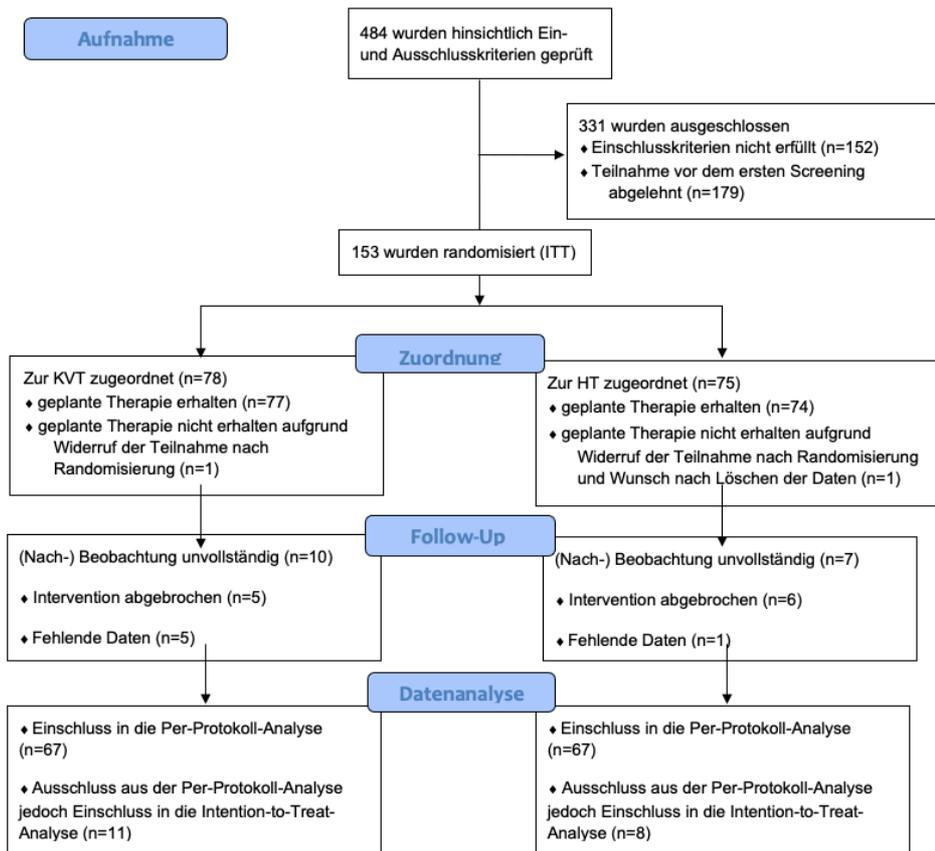


Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm

2.3 Intervention

Nach der Basisdiagnostik und Randomisierung durchliefen die Teilnehmenden eine individuelle Psychotherapie mit 16-20 je 50-minütigen ambulanten Einzelsitzungen über einen Zeitraum von sechs Monaten. Dabei konnten einzelne Sitzungen maximal viermal zu Doppelsitzungen zusammengefasst werden. Insgesamt kamen vier psychologische oder ärztliche Psychotherapeutinnen mit Ausbildung in KVT bzw. vier in HT sowie jeweils mindestens dreijähriger Berufserfahrung zum Einsatz. Zuvor erhielten diese eine

ein- bis zweitägige Manuals Schulung im jeweiligen Verfahren und übernahmen anschließend je 12-24 Patientinnen und Patienten. Die Teilnahme galt als erfolgreich abgeschlossen bei einem Stattfinden von mindestens 80% der Sitzungen (entsprechend 16 von 20). Im Anschluss an die Therapie erfolgte eine abschließende Diagnostik mittels MADRS (t2 nach ca. 6 Monaten). Zusätzlich wurden noch zu weiteren Messzeitpunkten unterschiedliche Verlaufsdaten erhoben, die Ergebnisse hierzu sind Teil anderer Arbeiten (Brockmann, 2023, Guhl, 2021).

Das Manual zur erfolgten KVT basierte auf dem Behandlungsprogramm „Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen“ von Martin Hautzinger (2013). Es beinhaltete Module zur Psychoedukation, Verhaltensaktivierung, kognitive Restrukturierung und meta-kognitive Strategien sowie interpersonelle und problemlösende Kompetenzen. Das Manual zur HT basierte auf einer Sammlung verschiedener veröffentlichter Module zur Hypnosetherapie bei Depressionen (Wilhelm-Göbbling, 2020). Es beinhaltete Module zur Ressourcenaktivierung, Prozessierung und Integration von positiven sowie negativen Erfahrungen in der Vergangenheit und der Entwicklung positiver Lösungsbilder. Zudem kam es zur Anwendung von Tranceinduktion sowie Zeitprogression und -regression und Metaphern, um die emotionale Erfahrung zu intensivieren. Als Aufgaben für zu Hause konnten die Teilnehmenden Selbsthypnosen oder audiobasierte Trancen praktizieren.

2.4 Klinische Endpunkte

Die Veränderung der depressiven Symptomatik gemessen anhand des MADRS stellte den primären Endpunkt dar.

2.4.1 Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skale (MADRS)

Beim angewandten MADRS handelt es sich um einen Fragebogen, der durch Fremdbeurteilung anhand bestimmter Kriterien auf das Ausmaß der bestehenden Depressivität schließen lässt. Zudem reagiert er besonders sensitiv auf etwaige Veränderungen im Verlauf (Montgomery und Asberg, 1979). Hierzu

wurden für die vorliegenden Fragestellungen Werte zu Beginn der Studie vor Therapie (t1 = Woche -3-0) sowie nach erfolgter Therapie (t2 = Woche 21-25) erhoben. Dabei wurden für insgesamt 10 Items 0-6 Punkte pro Item vergeben. Zu diesen zählten unter anderen: Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Gefühllosigkeit und pessimistische Gedanken. Die im MADRS Fragebogen maximal zu vergebende Punktzahl beträgt 60, bei Werten ≥ 35 ist von einer schweren depressiven Störung auszugehen. Die erhebenden Mitarbeitenden waren bezüglich des Therapieverfahrens der Probandinnen und Probanden verblindet, wiesen mindestens einen Bachelor in Psychologie auf und durchliefen ein spezifisches Training für die Fragebogen der laufenden Studie. Anhand von Ton-Aufzeichnungen der Basisdiagnostik und den Follow-up Interviews, denen die Probandinnen und Probanden zugestimmt hatten, ließ sich ein zweites ebenso verblindetes Rating durchführen. Die Interrater-Reliabilität betrug für den Baseline-MADRS Wert $ICC = .89$ (mit 11 zufällig ausgewählten Fragebögen) und $ICC = .89$ für den Post- MADRS Wert ($n = 21$ Fragebögen).

Für das Outcome wurden die Mittelwerte im MADRS zu den Zeitpunkten t1 und t2 bestimmt und auf eine statistisch signifikante Veränderung prä-post überprüft. Zudem wurden die absoluten und die individuellen prozentualen Veränderungen im MADRS zwischen t1 und t2 berechnet. Zur Ermittlung der absoluten Veränderung wurde die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert bestimmt. Zur Berechnung der prozentualen Veränderung wurden jeweils die individuellen Differenzen zwischen Anfangs- und Endwert ins Verhältnis zu ihren Anfangswerten gesetzt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit 100 multipliziert, um die Prozentzahlen zu erhalten.

Zur besseren Einordnung der Veränderungen im MADRS für die klinische Relevanz, verglichen Leucht et al. (2017) die absolute und prozentuale Änderung im MADRS mithilfe Skalen für den klinischen Gesamteindruck (Clinical Global Impression Scale (CGI)) bezüglich der Symptomschwere und der Symptomveränderungen. Sie kommen zu dem Schluss, dass eine prozentuale

Reduktion des MADRS Ausgangswerts von 48-57% einem Clinical Global Impression - Improvement Score (CGI-I) von 2 entspricht, was eine deutliche Verbesserung bedeutet.

2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit allen randomisierten Patientinnen und Patienten sowohl basierend auf einer Per-Protokoll-Analyse als auch auf einer Intention-To-Treat (ITT) Analyse durchgeführt. Zum Zeitpunkt t2 waren bei 18 Probandinnen und Probanden aufgrund eines Abbruchs der Studie nach erfolgter Randomisierung, fehlendem Abschließen von mindestens 16 erforderlichen Therapiesitzungen oder fehlender Daten im MADRS keine Daten vorhanden. Diese fehlenden Daten zum Zeitpunkt t2 wurden mit Hilfe der multiplen Imputationsmethode anhand eines Algorithmus basierend auf linearer Regression durch SPSS generiert. Hierzu wurden - nach Sicherstellung der Zufälligkeit des Vorkommens der fehlenden Daten - fünf imputierte Datensätze generiert. Zur Untersuchung der einleitend genannten Fragestellungen wurden zwei unabhängige Variablen (KVT oder HT) mit jeweils zwei Ausprägungen (bestehende oder fehlende Medikation) betrachtet. Hier ließen sich vier Untergruppen bilden:

Gruppe 1: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) + antidepressive Medikation (ADM)

Gruppe 2: Hypnotherapie (HT) + antidepressive Medikation (ADM)

Gruppe 3: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ohne antidepressive Medikation (ADM)

Gruppe 4: Hypnotherapie (HT) ohne antidepressive Medikation (ADM)

Um zunächst die allgemeine Wirkung der Therapie unabhängig des Therapieverfahrens und der ADM zu testen, wurden anlehnend an die erste Hypothese die prä- und posttherapeutischen Mittelwerte im MADRS bestimmt und mittels t-Test auf eine statistisch signifikante Änderung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t1 und t2) analysiert.

Für die übrigen Hypothesen dienten die absolute Veränderung sowie die prozentuale Veränderung im MADRS als abhängige Variable. Hier wurden die absolute Differenz im MADRS Summenwert zwischen t1 und t2 sowie die individuell berechnete prozentuale Veränderung im MADRS untersucht. Für die Untersuchung der absoluten Veränderung wurde die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert bestimmt. Für die Berechnung der prozentualen Veränderung wurden jeweils die individuellen Differenzen zwischen Anfangs- und Endwert ins Verhältnis zu ihren Anfangswerten gesetzt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit 100 multipliziert, um die Prozentzahlen zu erhalten. Hierbei wurden insbesondere Unterschiede zwischen der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit ADM und den Patientinnen und Patienten ohne ebendiese untersucht. Ebenso sollten mögliche Unterschiede in der absoluten und individuellen prozentualen Symptomverbesserung der unterschiedlichen Therapieverfahren detektiert werden, um potenzielle positive oder auch negative Effekte einer Kombinationstherapie (bestehend aus Psychotherapie und ADM) bei den jeweiligen Verfahren zu erkennen.

Zunächst erfolgte eine Beschreibung der Stichprobe sowie eine Prüfung der Verteilung der Mittelwerte untereinander mittels t-Test bzw. einfaktorierter Varianzanalysen und Chi-Quadrat-Tests, um bereits vor Behandlungsbeginn bestehende Unterschiede innerhalb der Studienpopulation und den Untergruppen zu detektieren. Nach deskriptiver Analyse der Stichprobe erfolgte die Darstellung der antidepressiven Begleitmedikation. Die Hypothesen hinsichtlich der Therapieeffekte in den verschiedenen Gruppen wurden anhand des Mittelwertunterschiedes zwischen Zeitpunkt t1 und t2 bzw. der absoluten und individuellen prozentualen Veränderung im MADRS mittels t-Testung bestätigt oder widerlegt.

Bei Varianzheterogenität wird ein t-Test mit Welch-Korrektur berichtet. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 26 und Microsoft Excel für Mac Version 16.68 durchgeführt, das Signifikanzniveau wurde hierbei auf fünf Prozent festgesetzt ($p < .05$). Eine Post-hoc-Power Analyse erfolgte für

die bei oben genannten Hypothesen angewandten t-Tests jeweils für die absolute und individuelle prozentuale Veränderung im MADRS mittels G*Power Version 3.1.9.6 (Faul, 2009).

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Ein Großteil der Teilnehmenden war weiblich ($n = 100$, 65.8%) und 114 (75.0%) wiesen eine Fachhochschulreife oder einen höheren Abschluss auf. Der Altersdurchschnitt lag bei 39.45 (SD 14.55) Jahren. Unter den Teilnehmenden befanden sich 56 (36.8%), die zu Beginn und während der Studie eine antidepressive Dauermedikation einnahmen. Nach SKID-I wiesen zu Beginn 62 (40.8%) der Teilnehmenden eine leichte sowie 89 (58.6%) eine mittelschwere Depression auf. Der Ausgangssummenwert im MADRS lag im Durchschnitt bei 21.09 (SD 5.48), was einer mittelgradigen Depression entspricht. Eine Unterteilung nach ADM und nach erhaltenem Psychotherapieverfahren zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Variable	Mit ADM ($n=56$)		Ohne ADM ($n=96$)		Gesamt ($n=152$)
	KVT ($n= 27$)	HT ($n= 29$)	KVT ($n= 51$)	HT ($n= 45$)	
	<i>M (SD)</i>		<i>M (SD)</i>		<i>M (SD)</i>
Alter	38.04 (12.34)	45.86 (14.54)	37.29 (15.64)	38.60 (13.78)	39.45 (14.55)
MADRS Ausgangswert	19.07 (6.98)	20.55 (5.32)	21.14 (4.57)	22.60 (5.23)	21.09 (5.48)
	<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>
Weibliches Geschlecht	17 (63.0)	20 (69.0)	34 (66.7)	29 (64.4)	100 (65.8)
Bildungsstand					
• Fachhochschulreife oder höher	18 (66.7)	16 (55.2)	44 (86.3)	36 (80.0)	114 (75.0)
• Keine Fachhochschulreife	9 (33.3)	13 (44.8)	7 (13.7)	9 (20.0)	38 (25.0)

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; HT = Hypnotherapie; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala

Eine Betrachtung der prätherapeutischen MADRS Summenwerte ($F(3,148) = 2.530$, $p = .059$), des Alters ($F(3,148) = 2.455$, $p = .065$) sowie der Geschlechterverteilung ($\chi^2(3) = 0.279$, $p = .964$) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

Beim Bildungsstand ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen ausmachen ($\chi^2(3) = 11.138$, $p = .011$). Eine Post-Hoc Analyse für den Chi-Quadrat-Test mittels Bonferroni-Korrektur ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der HT-Gruppe mit ADM und den restlichen Gruppen. In dieser Gruppe befanden sich im Vergleich zu den anderen Gruppen weniger Probandinnen und Probanden mit Fachhochschulreife oder höherem Abschluss und mehr Probandinnen und Probanden ohne eine Fachhochschulreife.

3.2 Antidepressive Begleitmedikation

Insgesamt waren unter den Studienteilnehmenden 36.8%, die zum Studienzeitpunkt eine ADM einnahmen. In der Gruppe der KVT befanden sich hierbei 34.6% mit ADM und in der Gruppe der HT 39.2% mit ADM. Bei 19 Teilnehmenden handelte es sich um eine Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Präparaten, bei 6 Teilnehmenden um eine Therapie mit drei Präparaten. Tabelle 3,4 und 5 geben einen Überblick über die antidepressive medikamentöse Begleittherapie. Die Gruppe der SSRI nahm bei den Erstpräparaten mit 41.1% die größte Stellung ein. Die häufigsten Vertreter dieser Gruppe waren Citalopram und Sertralin. Bei der unter den „pflanzlichen Präparaten“ gelisteten Medikation handelte es sich in allen Fällen um die Einnahme von Johanniskraut-Trockenextrakt.

Tabelle 3: Darstellung der antidepressiven und antipsychotischen Begleitmedikation - Erstpräparate

Variablen	KVT (n=27)	HT (n=29)	Gesamt (n=56)
	n (%)	n (%)	n (%)
SSRI	10 (37.0)	13 (44.8)	23 (41.1)
• <i>Citalopram</i>	1 (3.7)	6 (20.7)	7 (12.5)
• <i>Sertralin</i>	3 (11.1)	4 (13.8)	7 (12.5)
• <i>Escitalopram</i>	4 (14.8)	1 (3.4)	5 (8.9)
• <i>Fluoxetin</i>	2 (7.4)	1 (3.4)	3 (5.4)
• <i>Fluvoxamin</i>	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (1.8)
SNRI	6 (22.2)	3 (10.3)	9 (16.1)
• <i>Venlafaxin</i>	5 (18.5)	3 (10.3)	8 (14.3)
• <i>Duloxetin</i>	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.8)
Alpha-2 Adrenozeptor-Antagonist	4 (14.8)	5 (17.2)	9 (16.1)
• <i>Mirtazapin</i>	4 (14.8)	5 (17.2)	9 (16.1)
Trizyklische Antidepressiva	5 (18.5)	0 (0.0)	5 (8.9)
NDRI	2 (7.4)	3 (10.3)	5 (8.9)
Pflanzliche Präparate	0 (0.0)	5 (17.2)	5 (8.9)

Anmerkungen: KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; HT = Hypnotherapie; SSRI = selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren; SNRI = selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren; NDRI = selektive-Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren

Tabelle 4: Darstellung der antidepressiven und antipsychotischen Begleitmedikation - Zweitpräparate

Variablen	KVT (n=5)	HT (n=14)	Gesamt (n=19)
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Antipsychotika	3 (60.0)	7 (50.0)	10 (52.6)
• <i>Quetiapin</i>	2 (40.0)	4 (28.6)	6 (31.6)
• <i>Olanzapin</i>	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (10.5)
• <i>Perazin</i>	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.3)
• <i>Promethazin</i>	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
Alpha-2 Adrenozeptor-Antagonist	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (10.5)
SSRI	1 (20.0)	1 (7.1)	2 (10.5)
Melatoninagonisten	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (10.5)
SNRI	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.3)
Trizyklische Antidepressiva	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
Antikonvulsiva	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (5.3)

Anmerkungen: KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; HT = Hypnotherapie; SSRI = selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren; SNRI = selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren

Tabelle 5: Darstellung der antidepressiven und antipsychotischen Begleitmedikation - Drittpräparate

Variablen	KVT (n=1)	HT (n=5)	Gesamt (n=6)
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Antipsychotika	1 (100.0)	2 (40.0)	3 (50.0)
Antikonvulsiva	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (33.3)
SNRI	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (16.7)

Anmerkungen: KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; HT = Hypnotherapie; SNRI = selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren

Auffallend ist hierbei, dass von den Teilnehmenden mit einer ADM in der Gruppe der KVT 18.5% eine Kombination aus zwei Präparaten und 3.7% eine Kombination aus drei Präparaten einnahmen, wohingegen in der Gruppe der HT 48.3% eine Zweifachkombination und 17.2% eine Dreifachkombination einnahmen. Die durchschnittliche Einnahmedauer der Erstpräparate in der Gruppe der KVT lag bei 19.8 (SD 43.04) Monaten, in der Gruppe der HT bei 18.6 (SD 32.87) Monaten ($t(47) = -.115, p = .909$).

3.2.1 Beschreibung anhand des Medikationsstatus

Betrachtet man die Gruppe mit ADM im Gegensatz zur Gruppe ohne ADM-Einnahme zeigt sich, dass diejenigen mit ADM-Einnahme anhand des MADRS zu Studienbeginn eine weniger ausgeprägte depressive Symptomatik aufwiesen ($t(150) = 2.18, p = .031$), älter waren ($t(150) = -1.72, p = .087$) und einen niedrigeren Bildungsstand hatten ($\chi^2(1) = 9.65, p = .002$). Es gab zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich des Geschlechts ($\chi^2(1) = .003, p = .995$).

Tabelle 6: Stichprobenunterschiede bezüglich des Medikationsstatus

Variablen	Mit ADM (n=56)	Ohne ADM (n=96)	Gesamt (n=152)	Statistik
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Alter	42.09 (13.97)	37.91 (14.73)	39.45 (14.55)	$t(150)=1.72^T$
MADRS Ausgangswert	19.84 (6.16)	21.82 (4.92)	21.09 (5.48)	$t(150)=-2.18^*$
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Weibliches Geschlecht	37 (66.1)	63 (65.6)	100 (65.8)	$\chi^2(1) < .01$
Bildungsstand				$\chi^2(1)= 9.65^{**}$
• Fachhochschulreife oder höher	34 (60.7)	80 (83.3)	114 (75.0)	
• Keine Fachhochschulreife	22 (39.3)	16 (16.7)	38 (25.0)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. T $p < .10$, * $p < .05$, ** $p < .01$

3.3 Therapieeffekt der Psychotherapie

Um die Hypothese eines Therapieerfolges unabhängig der erfolgten Psychotherapie bzw. einer ADM zu überprüfen, wurden die Werte im MADRS vor und nach erfolgter Therapie unabhängig der zugehörigen Untergruppe (ADM/Psychotherapieverfahren) betrachtet. Tabelle 7 zeigt hier die mittleren Summenwerte im MADRS der PP-Analyse sowie in den Imputationen der ITT-Analyse jeweils prä- und posttherapeutisch.

Tabelle 7: MADRS Summenwerte prä-post gesamte Studienpopulation

Imputation	MADRS Summenwert t1 MADRS Summenwert t2 n=152 <i>M (SD)</i>	Statistik
Per-Protokoll (n=134)	21.09 (5.48) 12.78 (9.46)	t(133)=10.179, p<.001
Imputation 1	21.09 (5.48) 12.71 (9.15)	t(151)=11.507, p<.001
Imputation 2	21.09 (5.48) 12.86 (9.27)	t(151)=11.059, p<.001
Imputation 3	21.09 (5.48) 12.40 (9.29)	t(151)=11.524, p<.001
Imputation 4	21.09 (5.48) 12.94 (9.30)	t(151)=10.898, p<.001
Imputation 5	21.09 (5.48) 12.69 (9.20)	t(151)=11.367, p<.001
Kombiniert	21.09 (5.48) 12.72 (9.24)	

Anmerkungen: MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala.

Hierbei unterschied sich der Mittelwert der ersten Messung statistisch signifikant vom Mittelwert der zweiten Messung ($t(133) = 10.179, p < .001$). Auch die aufgrund der fehlenden Daten imputierten Datensätze zeigten alle fünf einen statistisch signifikanten prä-post Unterschied bezüglich des Mittelwertes, s. Tabelle 7. Die Effektstärke lag bei $d (d_{av}) = -1.137$ und entspricht damit einem großen Effekt, die Power betrug $1-\beta = 1.0$ ($df = 151$; Nonzentralitätsparameter = 14.02, kritisches $t = -1.66$). Somit profitierten die Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression im Mittel von einer KVT oder HT.

3.4 Therapieeffekt anhand der antidepressiven Begleitmedikation

Um die Hypothese eines größeren Therapieerfolges bei bestehender ADM unabhängig der erfolgten Psychotherapie zu überprüfen, wurden zunächst die absoluten Differenzen im MADRS Summenwert prä-posttherapeutisch für Personen mit und ohne ADM betrachtet. Tabelle 8 zeigt hier die mittleren Differenzen der MADRS-Summenwerten der PP-Analyse sowie in den Imputationen der ITT-Analyse. Zudem wurde die individuelle prozentuale Veränderung des MADRS Summenwertes für Personen mit und ohne ADM zwischen t1 und t2 bestimmt, diese zeigt Tabelle 9.

Tabelle 8: Differenz MADRS Summenwert prä-post bezüglich Medikationsstatus

Imputation	Differenz MADRS Summenwert t1-t2		Statistik
	Mit ADM	Ohne ADM	
	(n=56)	(n=96)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Per-Protokoll	6.12 (8.97)*	9.52 (9.45)**	t(132)=-2.055, p=.042
Imputation 1	6.30 (8.74)	9.60 (8.94)	t(150)=-2.211, p=.029
Imputation 2	6.44 (8.88)	9.28 (9.23)	t(150)=-1.857, p=.065
Imputation 3	6.59 (8.68)	9.91 (9.47)	t(150)=-2.150, p=.033
Imputation 4	6.31 (8.92)	9.23 (9.28)	t(150)=-1.894, p=.060
Imputation 5	6.46 (8.74)	9.53 (9.17)	t(150)=-2.021, p=.045
Kombiniert	6.42 (8.79)	9.51 (9.22)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. *n=50, **n=84

Tabelle 9: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus

Imputation	prozentuale Veränderung MADRS t1-t2		Statistik
	Mit ADM (n=56)	Ohne ADM (n=96)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Per-Protokoll	31.71 (47.02)*	41.39 (45.63)**	t(132)=-1.175, p=.242
Imputation 1	31.73 (44.99)	42.70 (43.70)	t(150)=-1.477, p=.142
Imputation 2	30.84 (46.00)	41.18 (44.59)	t(150)=-1.363, p=.175
Imputation 3	33.65 (45.67)	43.51 (45.48)	t(150)=-1.287, p=.200
Imputation 4	32.26 (45.95)	40.64 (44.53)	t(150)=-1.106, p=.271
Imputation 5	32.17 (45.29)	42.05 (45.05)	t(150)=-1.303, p=.195
Kombiniert	32.13 (45.58)	42.02 (44.67)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. *n=50, **n=84

Betrachtet man den Grad der Veränderung anhand der absoluten Differenz des Summenwertes im MADRS von t1 bis t2 (prä-posttherapeutisch) ergab sich in der PP-Analyse sowie in drei von fünf Imputationen der ITT-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit ADM und der Gruppe ohne ADM. Hierbei verbesserte sich die Gruppe ohne ADM im MADRS Summenwert mehr als die Gruppe mit ADM. Die Effektstärke nach Cohen lag bei $d = .341$ und entspricht damit einem kleinen Effekt, die Power betrug $1-\beta = 0.65$ ($df = 150$; Nonzentralitätsparameter = 2.03, kritisches $t = 1.66$).

Betrachtet man die individuelle prozentuale Veränderung im MADRS, verbesserten sich die Teilnehmenden mit ADM durchschnittlich um 32.13% (SD 45.58) und die Teilnehmenden ohne ADM durchschnittlich um 42.02% (SD 44.67). Statistisch ließ sich weder in der PP-Analyse ($t(132) = -1.175, p = .242$)

noch in den Imputationen der ITT-Analyse (s. Tabelle 9) ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Die Effektstärke nach Cohen lag bei $d = .220$ und entspricht damit einem kleinen Effekt, die Power betrug $1-\beta = 0.37$ ($df = 150$; Nonzentralitätsparameter = 1.31, kritisches $t = 1.66$).

Somit lässt sich die Hypothese Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie profitieren mehr von einer Psychotherapie als Patientinnen und Patienten ohne begleitende Behandlung mit Antidepressiva nicht bestätigen, da in drei von fünf Untersuchungen gefundene statistisch signifikante Unterschiede eine höhere Verbesserung in der Gruppe *ohne* ADM darlegen.

3.5 Therapieeffekt der KVT anhand des Medikationsstatus

Um die Hypothese eines größeren Therapieerfolges bei bestehender ADM innerhalb der KVT-Gruppe zu überprüfen, wurden die absoluten Differenzen im MADRS Summenwert prä-posttherapeutisch in der Gruppe der Teilnehmenden mit KVT anhand des Medikationsstatus betrachtet. Zudem wurde die individuelle prozentuale Veränderung für die gleichen Untergruppen zwischen t1 und t2 bestimmt, diese zeigt Tabelle 11.

Tabelle 10: Differenz MADRS Summenwert prä-post bezüglich Medikationsstatus - KVT

Imputation	Differenz MADRS Summenwert t2-t1		Statistik
	KVT (n=78)		
	mit ADM (n=27)	ohne ADM (n=51)	
	<i>M (SD)</i>		
Per-Protokoll	8.43 (7.87)*	6.95 (9.44)**	t(65)=0.643, p=.522
Imputation 1	8.34 (7.88)	7.46 (9.01)	t(76)=0.426, p=.671
Imputation 2	8.90 (7.73)	7.26 (9.31)	t(76)=0.783, p=.436
Imputation 3	8.75 (7.47)	8.15 (9.52)	t(76)=0.282, p=.779
Imputation 4	8.27 (8.24)	6.87 (9.25)	t(76)=0.662, p=.510
Imputation 5	8.60 (7.75)	7.09 (9.10)	t(76)=0.735, p=.465
Kombiniert	8.57 (7.81)	7.37 (9.24)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. *n=23, **n=44

Tabelle 11: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus - KVT

Imputation	prozentuale Veränderung MADRS t1-t2		Statistik
	KVT (n=78)		
	mit ADM (n=27)	ohne ADM (n=51)	
	M (SD)		
Per-Protokoll	43.80 (38.47)*	31.62 (49.48)**	t(65)=1.028, p=.308
Imputation 1	41.96 (36.81)	35.35 (47.53)	t(76)=0.628, p=.532
Imputation 2	42.61 (36.00)	34.00 (48.37)	t(76)=0.813, p=.419
Imputation 3	43.37 (36.93)	37.21 (49.68)	t(76)=0.566, p=.573
Imputation 4	41.74 (39.08)	31.70 (47.34)	t(76)=0.944, p=.348
Imputation 5	42.75 (37.72)	32.83 (48.77)	t(76)=0.920, p=.360
Kombiniert	42.49 (37.31)	34.22 (48.34)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; KVT = Kognitive Verhaltenstherapie; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. *n=23, **n=44

Betrachtet man den Grad der Veränderung anhand der absoluten Differenz des Summenwertes im MADRS von t1 bis t2 (prä-posttherapeutisch) ergab sich in der PP-Analyse sowie in allen fünf Imputationen der ITT-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der KVT-Gruppe zwischen den Teilnehmenden ohne ADM und den Teilnehmenden mit ADM, s. Tabelle 10. Die Effektstärke nach Cohen lag hier bei $d = -.137$ und entspricht damit einem sehr kleinen Effekt, die Power betrug $1-\beta = 0.14$ ($df = 76$; Nonzentralitätsparameter = -0.58 , kritisches $t = -1.66$).

Betrachtet man die individuelle prozentuale Veränderung im MADRS, verbesserten sich die Teilnehmenden mit ADM durchschnittlich um 42.49% (SD 37.31) und die Teilnehmenden ohne ADM durchschnittlich um 34.22% (SD 48.34). Statistisch ließ sich weder in der PP-Analyse ($t(65) = 1.028, p = .308$),

noch in den Imputationen der ITT-Analyse (s. Tabelle 11) ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Die Effektstärke nach Cohen lag hier bei $d = -.184$ und entspricht damit keinem Effekt, die Power betrug $1-\beta = 0.19$ ($df = 76$; Nonzentralitätsparameter = -0.77 , kritisches $t = -1.66$).

Somit ergibt sich mittels der durchgeführten Untersuchungen kein Hinweis, der die Hypothese Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie profitieren mehr von einer verhaltenstherapeutischen Psychotherapie als Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse antidepressive Therapie stützt, allerdings müsste das Ergebnis aufgrund der geringen Power an einer größeren Stichprobe verifiziert werden.

3.6 Therapieeffekt der HT anhand des Medikationsstatus

Um die Hypothese eines größeren Therapieerfolges bei bestehender ADM innerhalb der HT-Gruppe zu untersuchen, wurden die absoluten Differenzen im MADRS Summenwert prä-posttherapeutisch in der Gruppe der Teilnehmenden mit HT anhand des Medikationsstatus betrachtet. Zudem wurde die individuelle prozentuale Veränderung zwischen t1 und t2 bestimmt, diese zeigt Tabelle 13.

Tabelle 12: Differenz MADRS Summenwert prä-post bezüglich Medikationsstatus - HT

Imputation	Differenz MADRS Summenwert t2-t1		Statistik
	HT (n=74)		
	mit ADM (n=29)	ohne ADM (n=45)	
	M (SD)		
Per-Protokoll	4.15 (9.50)*	12.35 (8.73)**	t(65)=-3.640, p=.001
Imputation 1	4.41 (9.21)	12.02 (8.32)	t(72)=-3.688, p<.001
Imputation 2	4.15 (9.39)	11.58 (8.69)	t(72)=-3.479, p=.001
Imputation 3	4.59 (9.35)	11.91 (9.11)	t(72)=-3.343, p=.001
Imputation 4	4.49 (9.27)	11.90 (8.65)	t(72)=-3.497, p=.001
Imputation 5	4.47 (9.27)	12.29 (8.54)	t(72)=-3.720, p<.001
Kombiniert	4.42 (9.30)	11.94 (8.66)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; HT = Hypnotherapie; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. *n=27, **n=40

Tabelle 13: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus - HT

Imputation	prozentuale Veränderung MADRS t1-t2		Statistik
	HT (n=74)		
	mit ADM (n=29)	ohne ADM (n=45)	
	M (SD)		
Per-Protokoll	21.41 (51.72)*	52.15 (38.80)**	t(45,161)=-2.629 p=.012
Imputation 1	22.20 (50.23)	51.03 (37.72)	t(48,013)=-2.647, p=.011
Imputation 2	19.89 (51.92)	49.33 (38.81)	t(47,852)=-2.618, p=.012
Imputation 3	24.61 (51.52)	50.65 (39.53)	t(48,812)=-2.318, p=.025
Imputation 4	23.43 (50.61)	50.76 (39.22)	t(49,180)=-2.470, p=.017
Imputation 5	22.31 (50.00)	52.50 (38.33)	t(48,771)=-2.769, p=.008
Kombiniert	22.49 (50.86)	50.85 (38.72)	

Anmerkungen: ADM = antidepressive Medikation; HT = Hypnotherapie; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala. *n=27, **n=40

individuelle prozentuale Veränderung im MADRS prä-post - HT

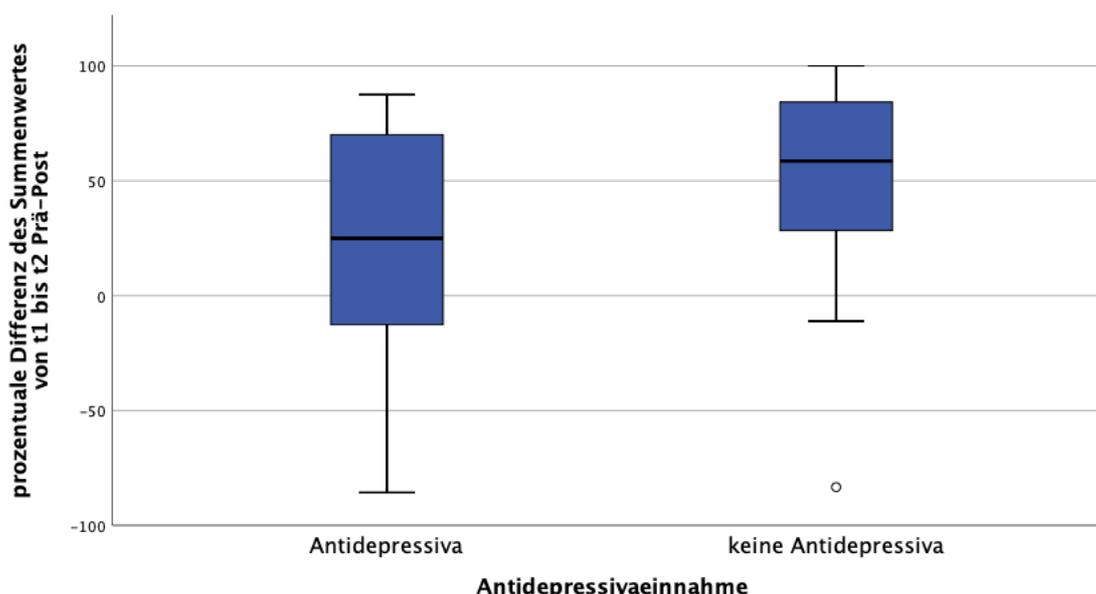


Abbildung 3: individuelle prozentuale Veränderung MADRS prä-post bezüglich Medikationsstatus - HT - Per-Protokoll, n=67. HT = Hypnotherapie; MADRS = Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala

Betrachtet man den Grad der Veränderung anhand der absoluten Differenz des Summenwertes im MADRS von t1 bis t2 (prä-posttherapeutisch) ergab sich in der PP-Analyse sowie in allen fünf Imputationen der ITT-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der HT-Gruppe zwischen den Teilnehmenden ohne ADM und den Teilnehmenden mit ADM, siehe Tabelle 12. Hierbei verbesserte sich die Gruppe ohne ADM im MADRS Summenwert mehr als die Gruppe mit ADM. Die Effektstärke nach Cohen lag bei $d = .844$ und entspricht damit einem großen Effekt, die Power betrug $1-\beta = 0.97$ ($df = 72$; Nonzentralitätsparameter = 3.54, kritisches $t = 1.66$).

Betrachtet man die individuelle prozentuale Veränderung im MADRS, verbesserten sich die Teilnehmenden mit ADM durchschnittlich um 22.49% (SD 50.86) und die Teilnehmenden ohne ADM durchschnittlich um 50.85% (SD 38.72), siehe Tabelle 13 und Abbildung 3. Statistisch ließ sich sowohl in der PP-Analyse ($t(45,161) = -2.629$, $p = .012$), als auch in den Imputationen der ITT-Analyse (s. Tabelle 13) ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Die Effektstärke nach Cohen lag hier bei $d = .647$ und entspricht damit einem mittleren Effekt, die Power betrug $1-\beta = 0.85$ ($df = 72$; Nonzentralitätsparameter = 2.71, kritisches $t = 1.66$).

Somit profitierten in der untersuchten Stichprobe Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression unter einer medikamentösen antidepressiven Therapie weniger von einer Hypnotherapie als Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse antidepressive Therapie.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der antidepressiven medikamentösen Begleittherapie auf die Wirksamkeit von HT und KVT bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Depression zu untersuchen. Hierfür wurde der prä-post gemessene Therapieeffekt zunächst in der gesamten Stichprobe und dann in Untergruppen betrachtet miteinander verglichen. Im Allgemeinen profitierte die Studienpopulation von einer Psychotherapie, unabhängig des erfolgten Therapieverfahrens und des Medikationsstatus. Ein Vorteil einer antidepressiven Begleitmedikation auf den Therapieerfolg unabhängig des Therapieverfahrens war nicht feststellbar. Bei Unterteilung nach KVT und HT konnte in der KVT-Kohorte in der Untergruppe mit ADM keine statistisch signifikant höhere Symptomverbesserung als ohne ADM beobachtet werden. In der HT-Kohorte erzielten die Teilnehmenden ohne ADM statistisch signifikant höhere Therapieerfolge als diejenigen mit ADM.

Am überraschendsten imponierten die Ergebnisse der Hypothese bezüglich eines größeren Therapieerfolges bei bestehender ADM innerhalb der HT-Gruppe. Hier erreichten die Teilnehmenden ohne ADM statistisch signifikant höhere absolute und prozentuale Verbesserungen im MADRS als die Teilnehmenden mit ADM. Auch im Vergleich zu den restlichen Untergruppen zeigten die Teilnehmenden mit HT und ohne ADM insgesamt die höchste prozentuale Symptomreduktion. Da bisher keine Studien zum Einfluss der ADM auf die HT durchgeführt wurden, wurde aufgrund der derzeitigen Studienlage zur Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Psychotherapie und ADM angenommen, dass auch Patientinnen und Patienten mehr von einer Kombinationstherapie mit HT und ADM profitieren als von einer alleinigen HT. So berichten zum Beispiel de Jonghe et al. (2001), Keller et al. (2000), Blackburn et al. (1981) sowie Weissmann et al. (1979) von einer Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus Interpersoneller-, Psychodynamischer- oder kognitiver Verhaltenstherapie und antidepressiver Medikation im Gegensatz zur alleinigen Psychotherapie.

Zur Einordnung der oben genannten Ergebnisse werden im Folgenden verschiedene Faktoren diskutiert, die die Ergebnisse erklären könnten. Zudem werden Parameter aufgezeigt, die Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben könnten und Ausblick auf weitere Forschungsarbeiten geben.

Schweregrad der Depression

Zwar empfiehlt auch die S3-Leitlinie eine Kombinationstherapie aus Psychotherapie und antidepressiver Medikation, allerdings erst bei schweren depressiven Episoden (BÄK et al., 2022). Eine Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit schweren depressiven Episoden wurde jedoch in vorliegender Studie nicht durchgeführt. So könnte bei leichten und mittelgradigen Depressionen die alleinige HT einer Kombinationstherapie durchaus überlegen sein, bei schweren depressiven Episoden allerdings die Kombinationstherapie aus HT und ADM mit größeren Therapieerfolgen gegenüber der alleinigen Therapie mit HT einhergehen. In weiteren Studien sollte somit auch ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit schweren depressiven Episoden erfolgen, um somit das gesamte zu behandelnde Spektrum von leichten bis schweren Depressionen abzudecken.

Erwartungshaltung

Bei der HT handelt es sich um ein neues Verfahren, welches im deutschen Gesundheitssystem noch nicht etabliert ist. Gerade durch die medialen Darstellungen der von der HT klar abzugrenzenden sogenannte Bühnenhypnose könnte Interesse an dem neuen Therapieverfahren geweckt worden sein oder auch Vorurteile darüber bestehen, welche sich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnten. Somit kann die Erwartungshaltung eine große Rolle in der Wirksamkeit der Therapie gespielt haben. Diese kann nach Greenberg et al. (2006) in einem großen Maße das Ergebnis eines Psychotherapieprozesses beeinflussen. Zur Untersuchung der Rolle einer möglichen Erwartungshaltung könnte vor Therapiebeginn eine neue Variable zu dieser eingeführt werden und deren Einfluss auf das Ergebnis mittels Regressionsanalyse untersucht werden. Hierbei eignet sich die Erfassung einer allgemeinen Therapieerwartungshaltung,

bei der die Teilnehmenden auf einer Skala von 0-100% angeben, wie hoch ihre Erwartung ist, dass die Therapie ihnen helfen könne, wobei 0% keine Erwartung und 100% sehr hohe Erwartung bedeutet (Borkovec und Nau, 1972, Vogel et al., 2006). Bei dem Vergleich zweier Therapieverfahren (HT und KVT) könnten die Teilnehmenden vor Randomisierung zusätzlich auf eine favorisierte Therapiemethode oder auf fehlende Präferenz einer der Therapien gescreent werden.

Doch nicht nur die Erwartung an die Therapie, sondern auch die Erwartung an sich selbst kann Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Beck beschreibt in seinem traditionellen Modell eine - bei an Depressionen Erkrankten - Triade aus negativen Erwartungen an sich selbst, an das Verhalten der Umwelt sowie an weitere zukünftige Ereignisse (Beck und Haigh, 2014). Ein Depressionsmodell, das auch die Psychologie von Erwartungen und Erwartungsveränderungen berücksichtigt legt nahe, dass depressive Patientinnen und Patienten positive Erfahrungen nach zuvor negativen Erfahrungen weniger adäquat verarbeiten (Kube et al., 2020, Rief und Joormann, 2019). Ein wichtiger Faktor bei diesem Effekt ist die kognitive Immunisierung, welche eine Strategie zur Umdeutung von überraschend positiven Erfahrungen bei depressiven Patientinnen und Patienten darstellt. Sie trägt zu einem großen Teil zur Aufrechterhaltung dysfunktionaler Erwartungen bei (Rief, 2020, Rief und Joormann, 2019). Ein genaues Adressieren einer Erwartungsmodifikation unter Berücksichtigung der Strategie der kognitiven Immunisierung sollte daher Ziel der Behandlung sein, um Erwartungseffekte zu reduzieren und die Therapie zu optimieren (Rief und Joormann, 2019).

Gruppenunterschiede

Möglich ist jedoch auch, dass die Gruppe der Personen mit einer Kombinationstherapie weitere Einflussfaktoren aufweist, welche in Zusammenhang mit einem geringeren Therapieerfolg stehen.

Bildungsstand

Betrachtet man die Unterschiede in der HT-Population unterteilt nach bestehender oder fehlender ADM, fällt auf, dass die Teilnehmenden mit ADM-Einnahme einen statistisch signifikant niedrigeren Bildungsstand hatten als die Teilnehmenden ohne ADM-Einnahme. Eine Metaanalyse von Buckman et al. (2022) zu allgemeinen sozioökonomischen Indikatoren der Therapieprognose mit neun Studien und insgesamt 4864 Teilnehmenden detektierte, dass Patientinnen und Patienten ohne einen Bachelorabschluss insgesamt unabhängig der erfolgten Therapie nach 3-4 Monaten eine schlechtere Therapieprognose als diejenigen mit einem höheren Bildungsstand hatten. Dies gibt Hinweise auf ein geringeres Ansprechen einer Therapie bei einem niedrigeren Bildungsniveau. Im Vergleich dazu schienen in der KVT-Gruppe die Teilnehmenden mit ADM und niedrigerem Bildungsstand mehr von der KVT zu profitieren. Die KVT zeichnet sich vor allem durch eine transparente Struktur aus. Hierbei stehen die Psychoedukation und das Errichten einer Tagesstruktur im Vordergrund, mittels klaren Aufgabenstellungen soll die Selbstwirksamkeit gestärkt werden (Hautzinger, 2013). Dieses - im Gegensatz zur HT klar strukturierte Therapiekonzept - könnte bei Patientinnen und Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau besser geeignet sein.

MADRS-Ausgangswert

Im Allgemeinen wiesen die Teilnehmenden mit ADM im MADRS-Ausgangswert niedrigere Werte auf. Möglicherweise konnte aufgrund der bei Studienbeginn im Vergleich zu den anderen Untergruppen schwächer ausgeprägten depressiven Symptomatik keine ausgeprägte Verbesserung im MADRS durch eine Psychotherapie mehr erreicht werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Driessen et al. (2022), die mittels systematischer Literaturrecherche untersuchten, welche Patientinnen und Patienten mit einer antidepressiven medikamentösen Therapie von einer zusätzlichen psychodynamischen Psychotherapie profitieren. Hierfür wurden sieben Studien mit insgesamt 482 Probandinnen und Probanden betrachtet. Eine zusätzliche Psychotherapie

zeigte sich hier effizienter, wenn die Patientinnen und Patienten höhere Baseline-Werte aufwiesen.

Medikamentöse Mehrfachkombination

Betrachtet man die Anzahl der Patientinnen und Patienten hinsichtlich einer Kombination aus zwei oder drei Präparaten der antidepressiven medikamentösen Therapie, fällt auf, dass bei 48.3% eine Zweifachkombination und bei 17.2% eine Dreifachkombination bestand. Eine Kombination von mehreren Präparaten ist nicht unüblich, ist aber laut Nationaler Versorgungsleitlinie erst nach Nichtansprechen auf eine Monotherapie einzuleiten. Es könnte initial - vor Beginn der medikamentösen Behandlung - eine schwerer ausgeprägte Symptomatik bestanden haben, die eine medikamentöse Mehrfachkombination erklärt. Allerdings könnte es auch Hinweise auf eine therapieresistente Depression geben, welche eine Therapie erschwert.

Wirkweisen der Therapieverfahren

Um eine möglicherweise negative Interaktion der ADM mit der HT zu detektieren, ist es notwendig, die Wirkweise der einzelnen Therapien und deren Auswirkungen auf das Gehirn zu betrachten. Es könnte zum Beispiel sein, dass die Patientinnen und Patienten durch den Medikamenteneinfluss stärker, schwächer oder paradox auf die HT reagieren. Das Arbeiten mit Gefühlen könnte eingeschränkt sein, eine reduzierte Trancefähigkeit könnte bestehen und die Tiefenhypnose schwerer erreicht werden. Dies könnte vor allem bei dem zusätzlichen Einsatz von Quetiapin aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika der Fall sein, eine Untersuchung dieses Einflusses auf die HT wäre in weiteren Studien zu untersuchen.

Casarotto et al. (2021) konnten beweisen, dass Antidepressiva direkt an eine Domäne des Tyrosin-Kinase-Rezeptor-2 (TRKB) binden, welcher ein Rezeptor für das Wachstumshormon „Brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) darstellt. Dieses Wachstumshormon sorgt mitunter für eine verbesserte Plastizität des Gehirns also die Fähigkeit, Neues zu verarbeiten und sich anzupassen. Eine

Kombination mit einer Psychotherapie kann helfen, eine funktionelle Wiederherstellung der neuronalen Netzwerke der an Depressionen Erkrankten durch Umlernprozesse zu erzielen. Hierbei wird die Wirkung der induzierten Plastizität durch eine konventionelle Psychotherapie erleichtert und die Psychotherapie profitiert ebenso von der durch Antidepressiva induzierten Plastizität (Castrén, 2013). Zudem gibt es Hinweise, dass Antidepressiva - insbesondere die SSRI - das Volumen, die Aktivierung und die biochemischen Vorgänge ganz bestimmter Hirnregionen beeinflussen. Dazu zählen der präfrontale Kortex, der anteriore cinguläre Kortex sowie mediale Teile des Temporallappens (Bellani et al., 2011).

Hier gibt es Überschneidungen zur HT. Dort haben Forschende drei typische Veränderungen der Hirnaktivität während des Trancezustands beobachtet. Dazu bestimmten sie mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) die Gehirnaktivität 36 Probandinnen und Probanden, die sich als besonders gut hypnotisierbar erwiesen hatten. Als Kontrollgruppe dienten 21 Teilnehmende, die sich nur schwer in Trance versetzen ließen. Unter Hypnose kam es zu einer Aktivitätsminderung im dorsalen anterioren Gyrus cinguli, in welchem entschieden wird, wie stark ein Mensch auf äußere Reize reagiert. Zudem kam es zu einer erhöhten Aktivität in einem Verbindungsstrang zwischen dem präfrontalen Kortex und der Inselrinde. Außerdem beobachteten die Forschenden eine Aktivitätsminderung der Verbindungsbahnen zwischen dem präfrontalen Kortex und dem sogenannten Default Mode Netzwerk. Diese Region ist beim Nichtstun aktiv und wird bei konzentriertem Arbeiten deaktiviert. Zusammengefasst sind unter Trance das eigene Handeln und das Bewusstsein darüber nicht mehr verknüpft (Jiang et al., 2017).

In einer weiteren Studie untersuchten Hapt et al. (2022) mittels funktioneller Nahinfrarot-Spektroskopien 75 Patientinnen und Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Depression, die entweder HT oder KVT erhielten, jeweils vor und nach der Therapie. Sie konnten eine Abnahme der funktionellen Verbindung zweier Hirnregionen beobachten, die wichtig für die emotionale Verarbeitung sind. Bei den Regionen handelt es sich um einen Unterteil des extrastriären

visuellen Kortex und den Sulcus temporalis superior. Die Aktivitätsabnahme war hierbei bedingt durch eine therapiebedingte Veränderung im rechten Sulcus temporalis superior und konnte nur in der Gruppe der HT beobachtet werden. Es wird vermutet, dass diese Aktivitätsveränderung durch die Förderung von emotionalen Erfahrungen während der HT entsteht.

Im Gegensatz dazu scheint die KVT in anderen Bereichen des Gehirns zu wirken. Mithilfe einer Positronen-Emissions-Tomographie konnten Goldapple et al. (2004) bei 17 Studienteilnehmenden ohne Vormedikation mit einer unipolaren Depression nach 15-20 KVT-Sitzungen begleitend zur klinischen Verbesserung metabolische Veränderungen im Hippocampus und dem dorsalen cingulären Cortex (Zunahme) sowie den dorsalen, ventralen und medialen Anteilen des frontalen Kortex beobachten (Abnahme). Veränderungen in den gleichen Bereichen ließen sich bei der Behandlung von 13 Patienten 6 Wochen nach einer Behandlung mit dem Antidepressivum Paroxetin nachweisen, allerdings zeigte sich eine Zunahme in den dorsolateralen, ventrolateralen und medialen Anteilen des frontalen Kortex und eine Abnahme der Aktivität im Hippocampus und den umliegenden Regionen (Kennedy et al., 2001).

Somit lassen sich in unterschiedlichen Hirnregionen unter ADM oder nach erfolgter KVT oder HT metabolische Veränderungen nachweisen. Hier werden durch die Therapien verschiedene Regionen angesprochen und metabolische Veränderungen initiiert. Diese Veränderungen können Hinweise auf die Verarbeitungsweise der angewandten Therapien geben. So ist davon auszugehen, dass HT die emotionale Verarbeitung beeinflusst (Haupt et al., 2022), während die KVT Regionen beeinflusst, die für die Aufmerksamkeit und Kognition sowie die Selbstreferenz zuständig sind. Unter Paroxetin als Vertreter der ADM konnte beobachtet werden, dass ebenso Regionen der Aufmerksamkeits- und Kognitionsprozesse und zusätzlich Regionen, die vegetative Prozesse steuern, angesprochen werden (Goldapple et al., 2004).

Betrachtet man die Wirkungsweise der Antidepressiva, die mit einer Stabilisierung depressiver Symptome sowie einer Dämpfung der Gefühlslage

einhergeht könnte man darauf schließen, dass dies einen Nachteil bringenden Effekt auf die Psychotherapie haben könnte. Mentzos (2011) beschreibt verstärkte Abwehrmechanismen oder das Ersetzen von fehlenden Abwehrmechanismen durch ein Antidepressivum (Reinhardt, 2018). Dieses gesteigerte Abwehryniveau könnte bei der HT die Arbeit mit Gefühlen einschränken oder die Trancefähigkeit reduzieren.

Zunächst sollte versucht werden, den gefundenen Effekt in weiteren Studien zu replizieren, um einen Zufallsbefund auszuschließen. Nach Verifizierung der Ergebnisse sind zur genauen Untersuchung eines Einflusses einer ADM auf die HT allerdings noch weitere, größere randomisierte Studien nötig, die in bildgebenden Verfahren die cerebralen metabolischen Veränderungen von Teilnehmenden mit HT und Teilnehmenden mit einer Kombinationstherapie mit HT und ADM vergleichen. Zur Erforschung einer möglicherweise reduzierten Trancefähigkeit unter ADM könnten mittels Hypnoseskalen oder EEG-Ableitung Rückschlüsse auf eine Hypnotisierbarkeit gezogen werden (Guhl, 2021) und diese dann mit einer Kontrollgruppe ohne ADM verglichen werden.

Einfluss des Psychotherapieverfahrens

Unabhängig der ADM und des Therapieverfahrens profitierte die Studienpopulation von einer Psychotherapie. Dies lässt vermuten, dass neben der etablierten KVT auch die HT wirksam bei der Behandlung von Depressionen ist. Bei der KVT ist dies bereits in zahlreichen Studien bewiesen worden. Eine große Metaanalyse von 409 Studien bestätigte unlängst eine deutliche Effektivität der KVT unabhängig der Altersgruppe, der Zielgruppe sowie der Therapiebedingungen (Cuijpers et al., 2023).

Die Rolle der HT bei Depressionen ist bisher nur in einzelnen RCTs untersucht worden. Chiu et al. (2018) berichten von einer Verbesserung der Studiengruppe mit Angststörungen und/oder Depressionen in mehreren klinischen Skalen nach 5-7 Sitzungen HT in einem Zeitraum von 8 Wochen. Oftmals wird in Studien von der kognitiven HT berichtet, die eine Integration der HT mit KVT darstellt. Sie wird in Vergleichsstudien genutzt, um einen additiven Effekt der HT auf die KVT im

Vergleich zur alleinigen KVT darzustellen (Alladin, 2010). Dieser wird besonders bei der Behandlung von Depressionen und Schmerzen beobachtet (Ramondo et al., 2021). HT kann Schmerzfreiheit bewirken, Stress reduzieren, Ängste lindern, die Stimmung verbessern sowie den Bedarf an Opioiden während und nach schmerzhaften Eingriffen verringern. Somit kann die Therapie die Wirksamkeit etablierter schmerzstillender Verfahren erhöhen (Jensen, 2011). Diesbezüglich ist auch denkbar, dass die HT bei der Behandlung der Depressionen durch additive Effekte den Gebrauch von Antidepressiva reduzieren könnte.

Obwohl es Hinweise auf die Wirksamkeit der HT bei Depressionen gibt, fehlen hierzu großangelegte Studien. Schwierigkeit beim Vergleich der kognitiven HT mit der KVT - wie in vielen Studien gehandhabt - ist eine geringe Effektstärke bei der Gegenüberstellung einer bereits effizienten Therapie mit einer zusätzlichen psychotherapeutischen Komponente. Um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen, wären sehr hohe Stichprobengrößen notwendig. Geeigneter wären hierzu Studien, die einen direkten Vergleich der KVT mit der HT vornehmen, wie zum Beispiel im Rahmen einer Äquivalenz- oder Nicht-Unterlegenheitsstudie.

4.1 Limitationen

4.1.1 Methodische Limitationen

Stichprobengröße

Bei zwei der beschriebenen Unteranalysen wird eine sehr geringe Effektstärke sowie geringe Power deutlich. Eine geringe Effektstärke gibt Hinweise auf einen fehlenden Effekt der Intervention, bei gleichzeitig geringer Power gibt sie Hinweise auf eine zu kleine Stichprobengröße. Die Power sollte bei 0.8 liegen, um einen Effekt zu erkennen, falls dieser existiert. Aberson (2011) beschreibt eine niedrige Post hoc-Power als Indikator dafür, dass die Effektstärke zu klein ist, um sie mit dem angewandten Design detektieren zu können. Da das Signifikanzniveau standardmäßig meist auf 5% festgelegt ist, bleiben als beeinflussbare Parameter die Stichprobengröße sowie die Auswahl des Testverfahrens. Mittels einer Power Analyse lässt sich die Anzahl der

Testpersonen berechnen, um eine hohe Teststärke zu erlangen (Field, 2009). In Bezug auf die beiden Unteralysen wurde eine Power-Analyse für eine einseitige Testung mit t-Test für unabhängige Stichproben mittels G*Power durchgeführt.

Therapieeffekt anhand der antidepressiven Begleitmedikation

Diese ergab bezüglich der Analyse zum Therapieeffekt (prozentuale Differenz) anhand der antidepressiven Begleitmedikation bei einer Effektstärke von $d = .220$ und einem Verteilungsverhältnis von 1/1.7 (wenn man von einer wie in der vorliegenden Studie abgebildeten Verteilung ausgeht) eine vorgeschlagene Gesamtstichprobengröße von $n = 550$ ($n_1=204$, $n_2=346$), um eine Power von 0.8 zu erreichen. Dies entspricht in etwa 4-mal der Größe der Stichprobe in der vorliegenden Arbeit.

Therapieeffekt der KVT anhand des Medikationsstatus

Bezüglich des Therapieeffektes (prozentuale Differenz) der KVT anhand des Medikationsstatus ergab die Poweranalyse bei einer Effektstärke von $d = -.184$ und einem Verteilungsverhältnis von 1/1,9 (wenn man von einer wie in der vorliegenden Studie abgebildeten Verteilung ausgeht) eine vorgeschlagene Gesamtstichprobengröße von $n = 810$ ($n_1=279$, $n_2=531$), um eine Power von 0.8 zu erreichen. Dies entspricht in etwa 10-mal der Größe der Stichprobe in der vorliegenden Arbeit.

Insgesamt ist die Stichprobengröße für die vorliegende Fragestellung zu klein. Dies liegt vor allem daran, dass die Studie ursprünglich für eine andere Fragestellung designt wurde. Eine zu kleine Stichprobe kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, die Wirkung einer Intervention nicht zu erkennen (Fehler 2. Art) sowie eine Wirkung zu erkennen, die in Wirklichkeit nicht existiert (Fehler 1. Art). Es könnte somit sein, dass ein in Wirklichkeit bestehender statistisch signifikanter Unterschied in vorliegender Untersuchung aufgrund der zu kleinen Stichprobe nicht entdeckt wurde. Große Studienpopulationen reduzieren den Einfluss von zufälligen Schwankungen und erhöhen dadurch die

statistische Power (Dechartres et al., 2013, Haas, 2012). Für Folgeuntersuchungen der vorliegenden Fragestellung sollte nach einer Power-Analyse auf eine ausreichend große Stichprobengröße der gesamten Studienpopulation sowie der eventuell zu vergleichenden Untergruppen geachtet werden.

4.1.2 Inhaltliche Limitationen

Studienpopulation

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische Studie. Monozentrische Studien zeichnen sich im Gegensatz zu multizentrischen Studien durch eine meist geringere Probandenanzahl aus. Um verlässliche wissenschaftliche Aussagen treffen zu können, sind jedoch je nach Fragestellung meist Stichprobenumfänge von mehreren hundert bis tausend Teilnehmenden erforderlich (Santis und Steininger, 2014). Bei zu geringer Stichprobenzahl steigt das Risiko, einen tatsächlich vorhandenen Unterschied nicht finden zu können (Fehler 2. Art) (Field, 2009). Eine höhere Stichprobenanzahl verteilt auf mehrere Zentren schmälert dieses Risiko.

Zudem besteht bei einer monozentrischen Studie eine hohe Homogenität der Probandinnen und Probanden. In vorliegender Studie war der Anteil an Teilnehmenden mit Fachhochschulreife oder höherem Abschluss erhöht, dies kann zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Mit 25% der Teilnehmenden ohne Fachhochschulreife ergibt sich hier eine sehr kleine Stichprobengröße bezüglich des niedrigen Bildungsniveaus, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Die Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung kann somit eingeschränkt sein. Im Rahmen von multizentrischen Studien können heterogenere Patientengruppen mit möglichen Subgruppenanalysen besser betrachtet werden und somit die Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung gesteigert werden (Berelowitz et al., 2011, Localio et al., 2001).

Bei den Studienteilnehmenden überwog zudem der Anteil der Teilnehmerinnen. Der hohe Frauenanteil in der Studienpopulation deckt sich mit der höheren Prävalenz von Depressionen beim weiblichen Geschlecht in der Gesellschaft. Allerdings stellen sich Depressionen bei Frauen teilweise anders dar als bei Männern und unterliegen oft hormonellen Schwankungen. Auch kann es beim Ansprechen auf Antidepressiva noch nicht genau erforschte geschlechtsspezifische Unterschiede geben (Grigoriadis und Robinson, 2007). Dieser Faktor könnte ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Medikation

Hierbei ist vor allem eine uneinheitliche Selbstauskunft der Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer Medikation zu erwähnen, die ohne eine ärztliche Verifizierung erfolgte. Vor Einschluss der Angaben in diese Arbeit erfolgte eine erneute Sichtung der Medikamente auf ihre Wirkstoffe und Wirkstoffklassen und ein Ausschluss der Nicht-Antidepressiva.

Während der psychotherapeutischen Sitzungen fand eine regelmäßige Anamnese bezüglich der laufenden antidepressiven Therapie statt. Hierbei wurde ein mögliches Ab- oder Neuansetzen der Medikation, eine unregelmäßige Einnahme oder eine Veränderung der Dosis durch die Patientinnen und Patienten dokumentiert. Dies erfolgte allerdings nicht einheitlich und es fehlten bei vielen Teilnehmenden durchgängige Daten. Für die vorliegende Analyse wurde von einer regelmäßigen und einer bezüglich der bei Studienbeginn vorliegenden Medikation unveränderten Einnahme ausgegangen, was möglicherweise zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnte.

Dadurch, dass die Verordnung der ADM nicht im Rahmen der Studie erfolgte, ist auch denkbar, dass die Ergebnisse der Kombinationstherapie zu einem großen Teil nur auf die medikamentöse Therapie zurückzuführen sind. Die Effekte der einzelnen Psychotherapien ließen sich somit nicht abbilden.

4.2 Schlussfolgerung

Die Depression ist eine Erkrankung, welche zu den häufigsten psychischen Störungen in Deutschland zählt und auch in Zukunft eine maßgebliche Rolle in der Gesundheitsversorgung spielen wird. Die Behandlungsoptionen der Erkrankung umfassen ein heterogenes Spektrum an Therapiemöglichkeiten, wobei bis heute kein Therapieverfahren existiert, das bei jeder Patientin und bei jedem Patienten zuverlässig hilft. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von Studien wie dieser, um die Wirksamkeit neuer Therapieverfahren und die Kombination von etablierten Therapien zu untersuchen, um das Behandlungsspektrum zu erweitern.

Expertinnen und Experten beobachten einen drastischen Anstieg der ambulant verordneten Antidepressiva in den letzten Jahren. Gleichzeitig werden „aber nur bei jedem fünften bis sechsten Versicherten [...] psychotherapeutische Verfahren abgerechnet“ (Ärzteblatt.de, 2018). Dies entspricht nicht den aktuellen Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Behandlung von Depressionen. Ein Grund dafür könnte die limitierte Verfügbarkeit von ambulanten Psychotherapieplätzen sein. Infolgedessen ist davon auszugehen, dass eine zunehmende Anzahl von Patientinnen und Patienten bei Beginn einer Psychotherapie bereits eine ADM einnimmt. Der Einfluss dieser Begleitmedikation wurde bereits vielfach auf die KVT jedoch nicht auf die HT untersucht. Mehrere Studien konnten einen positiven Einfluss der HT auf die Behandlung von Depressionen nachweisen. Daher könnte diese in den kommenden Jahren eine größere Rolle in der Behandlung darstellen. Die vorliegende Arbeit widmete sich der Untersuchung des Einflusses einer ADM auf die KVT und die HT. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Teilnehmenden innerhalb der HT-Gruppe ohne ADM statistisch signifikant höhere Therapieerfolge erzielten als diejenigen mit ADM. In der KVT-Gruppe schienen die Teilnehmenden mit ADM mehr zu profitieren als diejenigen ohne ADM.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse könnte man mit Vorsicht schlussfolgern, dass bei bestehender ADM und einer Auswahl zwischen KVT und HT die KVT

als Therapieverfahren präferiert werden sollte. Auch liefert die vorliegende Arbeit Hinweise, dass die Erwartungshaltung, die Schwere der Depression sowie der Bildungsstand Auswirkungen auf den Erfolg der beiden Therapieverfahren haben könnten. Allerdings ist aufgrund der angewandten Methoden die Schlussfolgerung, dass eine Kombinationstherapie mit ADM und HT im Vergleich zur alleinigen HT grundsätzlich zu einem geringeren Therapieerfolg führt, nicht möglich.

Die Studie wurde primär dafür designt, die HT im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsstudie mit der KVT zu vergleichen. Für die Untersuchung des Einflusses einer ADM auf die Psychotherapie müssten weitere Studien einen direkten Vergleich der Symptomverbesserung innerhalb einer Gruppe von Teilnehmenden unter HT bzw. KVT zwischen denjenigen mit ADM und denen ohne vornehmen. Die Begleitmedikation sollte sich hierbei auf ein oder zwei Präparate beschränken und auch die bisherige Einnahmedauer bzw. die Anzahl der vorangegangenen Präparatewechsel sollte beschränkt sein, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Lässt sich der gefundene Effekt auch in weiteren Studien statistisch signifikant nachweisen, sollten die Therapieempfehlungen hierzu angepasst werden.

Weiterer Forschungsgegenstand könnte zudem sein, mögliche Moderatoren zu detektieren, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten bzw. die eine bestimmte Therapie begünstigen oder erschweren. Diese könnten in Zukunft bei der Auswahl zwischen mehreren Therapieverfahren als prognostische Entscheidungshilfe hinzugezogen werden. Hierzu zählen neben dem Medikationsstaus auch der Bildungsstand, die Schwere der aktuellen depressiven Episode sowie die Erwartungshaltung an die Therapie.

5 Zusammenfassung

Studien konnten bereits zeigen, dass bei der Behandlung von Depressionen die Kombination einer Psychotherapie mit einer antidepressiven Medikation (ADM) mit einem höheren Therapieerfolg einhergeht als eine Monotherapie. Jedoch sind die Studienergebnisse insgesamt sehr heterogen und der Einfluss einer antidepressiven Medikation auf die Hypnotherapie wurde bislang nicht betrachtet. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit im Rahmen einer Studie zur Wirksamkeit der Hypnotherapie (HT) im Vergleich zur kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei leichten bis mittelgradigen Depressionen der Einfluss einer medikamentösen Begleitmedikation bei den beiden Psychotherapieverfahren untersucht. Die 152 Studienteilnehmenden mit einer leichten bis mittelgradigen Depression, von denen 56 (36.8%) zu Beginn und während der Studie eine antidepressive Dauermedikation einnahmen, wurden jeweils zur Hälfte in die Gruppe der KVT und die Gruppe der HT randomisiert. Anschließend durchliefen sie eine individuelle Psychotherapie mit 16-20 je 50-minütigen ambulanten Einzelsitzungen über einen Zeitraum von sechs Monaten. Der Therapieerfolg wurde anhand der absoluten und individuellen prozentualen Differenz in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) prä-post bestimmt. Der Vergleich zwischen den Gruppen wurde mittels t-Tests vorgenommen. In der KVT-Gruppe mit ADM konnte keine statistisch signifikant höhere Symptomverbesserung als ohne ADM beobachtet werden. In der HT-Gruppe erzielten die Teilnehmenden ohne ADM statistisch signifikant höhere Therapieerfolge als diejenigen mit ADM. Die genaue Ursache der verminderten Therapieantwort bei einer Kombinationstherapie mit ADM und HT kann nur spekuliert werden. Zu fokussieren ist eine mögliche Interaktion der ADM mit der Hypnotherapie, die beide in den gleichen Gehirnarealen bislang noch unzureichend erforschte Prozesse bewirken. Somit könnte eine HT unter ADM nur erschwert möglich sein. Letztendlich könnte man mit Vorsicht schlussfolgern, dass bei vorbestehender ADM und einer Auswahl zwischen KVT und HT die KVT als Therapieverfahren präferiert werden sollte. In weiteren Studien sollte versucht werden, das Ergebnis zu reproduzieren und mögliche Ursachen einer verminderten Therapieantwort in der Gruppe der HT mit ADM zu finden.

6 Literaturverzeichnis

- Aberson, C. L. (2011). *Applied power analysis for the behavioral sciences*, 1-16, Routledge Taylor & Francis Group New York, NY; Hove, East Sussex
- Abramson, L. Y., Metalsky, G. I. & Alloy, L. B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 96, 358-372.
- Aerzteblatt.De. (2018). *Experten beklagen hohe Zahl verordneter Antidepressiva* [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/98188/Experten-beklagen-hohe-Zahl-verordneter-Antidepressiva> [Accessed 17.04.2023].
- Alladin, A. (2010). Evidence-based hypnotherapy for depression. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 58, 165-85.
- Alladin, A. & Alibhai, A. (2007). Cognitive hypnotherapy for depression: an empirical investigation. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 55, 147-66.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed.
- Barbier, E. (2013). The hypnotherapist guides the patient towards his internal resources. *Soins G erontologie*, 16.
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects*. New York: Harper and Row.
- Beck, A. T. 1974. The development of depression: A cognitive model. *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Oxford, England: John Wiley & Sons.
- Beck, A. T. & Haigh, E. A. (2014). Advances in cognitive theory and therapy: the generic cognitive model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 1-24.
- Beck, A. T., Hollon, S. D., Young, J. E., Bedrosian, R. C. & Budenz, D. (1985). Treatment of Depression With Cognitive Therapy and Amitriptyline. *Archives of General Psychiatry*, 42, 142-148.
- Beesdo-Baum, K., Knappe, S., Asselmann, E., Zimmermann, P., Br uckl, T., H ofler, M., Behrendt, S., Lieb, R. & Wittchen, H. U. (2015). The 'Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP) study': a 20-year review of methods and findings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50, 851-66.
- Beesdo-Baum, K. & Wittchen, H.-U. (2020). *Depressive St orungen: Major Depression und Persistierende Depressive St örung (Dysthymie)*, 1027-1072, Springer Berlin, Heidelberg
- Bellani, M., Dusi, N., Yeh, P.-H., Soares, J. C. & Brambilla, P. (2011). The effects of antidepressants on human brain as detected by imaging studies. Focus on major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 1544-1552.
- Benkert, H. (2020). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, Springer.
- Berelowitz, K., Wolf, C. & T aubel, J. (2011). Benefits of a single versus multicenter approach in early-phase patient studies. A case study of multiple sclerosis patients. *New Horizon Clinical Research*, 25, 21-25.
- Berger, M. (2018). *Psychische Erkrankungen*, Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Blackburn, I. M., Bishop, S., Glen, A. I., Whalley, L. J. & Christie, J. E. (1981). The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *British Journal of Psychiatry*, 139, 181-9.
- Borkovec, T. D. & Nau, S. D. (1972). Credibility of analogue therapy rationales. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 3, 257-260.

- Brockmann, A.-L. (2023). *Prädiktoren für den Therapieerfolg einer kognitiven Verhaltenstherapie oder einer Hypnotherapie bei leichten bis mittelgradigen Depressionen*. Medizinische Dissertation, Universität Tübingen.
- Buckman, J. E. J., Saunders, R., Stott, J., Cohen, Z. D., Arundell, L. L., Eley, T. C., Hollon, S. D., Kendrick, T., Ambler, G., Watkins, E., Gilbody, S., Kessler, D., Wiles, N., Richards, D., Brabyn, S., Littlewood, E., Derubeis, R. J., Lewis, G. & Pilling, S. (2022). Socioeconomic Indicators of Treatment Prognosis for Adults With Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79, 406-416.
- Bundesgesundheitsministerium, D. (2022). *Depressionen* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/depression.html> [Accessed 20.01.2023].
- Butler, A. C., Chapman, J. E., Forman, E. M. & Beck, A. T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*, 26, 17-31.
- Casarotto, P. C., Girysh, M., Fred, S. M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., Biojone, C., Cannarozzo, C., Sahu, M. P., Kaurinkoski, K., Brunello, C. A., Steinzeig, A., Winkel, F., Patil, S., Vestring, S., Serchov, T., Diniz, C. R. a. F., Laukkanen, L., Cardon, I., Antila, H., Rog, T., Piepponen, T. P., Bramham, C. R., Normann, C., Lauri, S. E., Saarma, M., Vattulainen, I. & Castrén, E. (2021). Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*, 184, 1299-1313.e19.
- Caspar, F., Pjanic, I. & Westermann, S. (2018). *Klinische Psychologie - Depression und bipolare Störungen*, 55-63, Springer. Wiesbaden
- Castrén, E. (2013). Neuronal network plasticity and recovery from depression. *JAMA Psychiatry*, 70, 983-9.
- Chiu, L., Lee, H. W. & Lam, W. K. (2018). The Effectiveness of Hypnotherapy in the Treatment of Chinese Psychiatric Patients *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 66, 315-330.
- Clarke, D. M. & Currie, K. C. (2009). Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Medical Journal of Australia*, 190, S54-S60.
- Cole & Dendukuri (2003). Risk Factors for Depression Among Elderly Community Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1147-1156.
- Cosci, F. & Fava, Giovanni a. (2021). Prescribing Pharmacotherapy for Major Depressive Disorder: How Does a Clinician Decide? *Biomedicine Hub*, 6, 118-121.
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A. & Dobson, K. S. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58, 376-85.
- Cuijpers, P., Miguel, C., Harrer, M., Plessen, C. Y., Ciharova, M., Ebert, D. & Karyotaki, E. (2023). Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry*, 22, 105-115.
- Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A. & Furukawa, T. A. (2020). A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*, 19, 92-107.

- De Jonghe, F., Kool, S., Van Aalst, G., Dekker, J. & Peen, J. (2001). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 217-229.
- Dechartres, A., Trinquart, L., Boutron, I. & Ravaud, P. (2013). Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ*, 346, f2304.
- Derubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., Young, P. R., Salomon, R. M., O'reardon, J. P., Lovett, M. L., Gladis, M. M., Brown, L. L. & Gallop, R. (2005). Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Archives Of General Psychiatry*, 62, 409-16.
- Destatis. (2022). *Krankheitskosten Depressionen in Deutschland* [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0003&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-F32-F34&transponieren=true#abreadcrumb> [Accessed 28.06.2023].
- Dgppn, Bäk, Kbv & Awmf. Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, Version 3.0. 2022 [Accessed 27.01.2023]. 10.6101/AZQ/000493. www.leitlinien.de/depression.
- Driessen, E., Fokkema, M., Dekker, J. J. M., Peen, J., Van, H. L., Maina, G., Rosso, G., Rigardetto, S., Cuniberti, F., Vitriol, V. G., Andreoli, A., Burnand, Y., López Rodríguez, J., Villamil Salcedo, V., Twisk, J. W. R., Wienicke, F. J. & Cuijpers, P. (2022). Which patients benefit from adding short-term psychodynamic psychotherapy to antidepressants in the treatment of depression? A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Psychological Medicine*, 1-12.
- Edinoff, A. N., Raveendran, K., Colon, M. A., Thomas, B. H., Trettin, K. A., Hunt, G. W., Kaye, A. M., Cornett, E. M. & Kaye, A. D. (2022). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Associated Bleeding Risks: A Narrative and Clinical Review. *Health Psychology Research*, 10, 39580.
- Erickson, M. H. & Rossi, E. L. (1976). Two level communication and the microdynamics of trance and suggestion. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 18, 153-71.
- Erickson, M. H., Rossi, E. L. & Rossi, S. L. (2009). *Hypnose: Induktion, psychotherapeutische Anwendung, Beispiele*, Klett-Cotta.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, 1149-1160.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS - Third Edition 740-741*, SAGE Publications Ltd London, California, New Delhi, Singapore
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon Miriam, W., & Janet, B. W. (1997). Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders: SCID-I: clinical version: scoresheet.
- Fredman, L., Weissman, M. M., Leaf, P. J. & Bruce, M. L. (1988). Social functioning in community residents with depression and other psychiatric disorders: results of the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Journal of Affective Disorders*, 15, 103-112.
- Fuhr, K., Meisner, C., Broch, A., Cynry, B., Hinkel, J., Jaberg, J., Petrasch, M., Schweizer, C., Stiegler, A., Zeep, C. & Batra, A. (2021). Efficacy of hypnotherapy compared to cognitive behavioral therapy for mild to moderate depression - Results of a randomized controlled rater-blind clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 286, 166-173.
- Fuhr, K., Schweizer, C., Meisner, C. & Batra, A. (2017). Efficacy of hypnotherapy compared to cognitive-behavioural therapy for mild-to-moderate depression:

- study protocol of a randomised-controlled rater-blind trial (WIKI-D). *BMJ Open* 2017;7:e016978. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016978
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B. & Wittchen, H. (1997). *SKID II. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Interviewheft. Eine deutschsprachige, erw. Bearb. d. amerikanischen Originalversion d. SKID-II von: MB First, RL Spitzer, M. Gibbon, JBW Williams, L. Benjamin, 1-36*, Hogrefe Göttingen
- Gaertner, Busch M, Scheidt-Nave C & J, F. (2019). Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens im Alter in Deutschland und der EU – Ergebnisse des European Health Interview Survey (EHIS) 2. *Journal of Health Monitoring*, 4(4), 52–61.
- Geissel, W. (2019). Der Hypothalamus ist bei Depressiven vergrößert. *CME*, 16, 36-36.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S. & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives Of General Psychiatry*, 61, 34-41.
- Greenberg, R., Constantino, M. & Bruce, N. (2006). Are expectations still relevant for psychotherapy process and outcome? *Clinical Psychology Review*, 26, 657-78.
- Grigoriadis & Robinson (2007). Gender Issues in Depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 19, 247-255.
- Guhl, J. K. (2021). *Einfluss von Hypnotherapie und Kognitiver Verhaltenstherapie bei leichter und mittelschwerer Depression auf die Hypnotisierbarkeit und Herzratenvariabilität*. Medizinische Dissertation, Universität Tübingen.
- Haas, J. P. (2012). Sample size and power. *American Journal of Infection Control*, 40, 766-7.
- Haupt, A., Rosenbaum, D., Fuhr, K., Giese, M., Batra, A. & Ehlis, A.-C. (2022). The effects of hypnotherapy compared to cognitive behavioral therapy in depression: a NIRS-study using an emotional gait paradigm. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272, 729-739.
- Hautzinger, M. (2013). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen, 1-289*, Beltz. Weinheim Basel
- Hengartner, M. P., Jakobsen, J. C., Sørensen, A. & Plöderl, M. (2020). Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS One*, 15, e0229381.
- Jacobi, F., Klose, M. & Wittchen, H. U. (2004). Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 47, 736-744.
- Jakobsen, J. C., Katakam, K. K., Schou, A., Hellmuth, S. G., Stallknecht, S. E., Leth-Møller, K., Iversen, M., Banke, M. B., Petersen, I. J., Klingenberg, S. L., Krogh, J., Ebert, S. E., Timm, A., Lindschou, J. & Gluud, C. (2017). Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*, 17, 58.
- Jensen, M. P. (2011). *Hypnosis for chronic pain management: Therapist guide*, Oxford University Press.
- Jiang, H., White, M. P., Greicius, M. D., Waelde, L. C. & Spiegel, D. (2017). Brain Activity and Functional Connectivity Associated with Hypnosis. *Cereb Cortex*, 27, 4083-4093.
- Judd, L. L., Paulus, M. P., Wells, K. B. & Rapaport, M. H. (1996). Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a

- sample of the general population. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1411-1417.
- Kamenov, K., Twomey, C., Cabello, M., Prina, A. M. & Ayuso-Mateos, J. L. (2017). The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47, 414-425.
- Karyotaki, E., Efthimiou, O., Miguel, C., BERPohl, F. M. G., Furukawa, T. A., Cuijpers, P., Riper, H., Patel, V., Mira, A., Gemmil, A. W., Yeung, A. S., Lange, A., Williams, A. D., Mackinnon, A., Geraedts, A., Van Straten, A., Meyer, B., Björkelund, C., Knaevelsrud, C., Beevers, C. G., Botella, C., Strunk, D. R., Mohr, D. C., Ebert, D. D., Kessler, D., Richards, D., Littlewood, E., Forsell, E., Feng, F., Wang, F., Andersson, G., Hadjistavropoulos, H., Christensen, H., Ezawa, I. D., Choi, I., Rosso, I. M., Klein, J. P., Shumake, J., Garcia-Campayo, J., Milgrom, J., Smith, J., Montero-Marin, J., Newby, J. M., Bretón-López, J., Schneider, J., Vernmark, K., Bücken, L., Sheeber, L. B., Warmerdam, L., Farrer, L., Heinrich, M., Huibers, M. J. H., Kivi, M., Kraepelien, M., Forand, N. R., Pugh, N., Lindefors, N., Lintvedt, O., Zagorscak, P., Carlbring, P., Phillips, R., Johansson, R., Kessler, R. C., Brabyn, S., Perini, S., Rauch, S. L., Gilbody, S., Moritz, S., Berger, T., Pop, V., Kaldo, V., Spek, V. & Forsell, Y. (2021). Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78, 361-371.
- Katona, C., Hansen, T. & Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 27, 215-23.
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J., Markowitz, J. C., Nemeroff, C. B., Russell, J. M., Thase, M. E., Trivedi, M. H., Blalock, J. A., Borian, F. E., Jody, D. N., Debattista, C., Koran, L. M., Schatzberg, A. F., Fawcett, J., Hirschfeld, R. M. A., Keitner, G., Miller, I., Kocsis, J. H., Kornstein, S. G., Manber, R., Ninan, P. T., Rothbaum, B., Rush, A. J., Vivian, D. & Zajecka, J. (2000). A Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy, and Their Combination for the Treatment of Chronic Depression. *New England Journal of Medicine*, 342, 1462-1470.
- Kennedy, S. H., M.D., F.R.C.P., Evans, K. R., Ph.D., Krüger, S., M.D., Mayberg, H. S., M.D., F.R.C.P., Meyer, J. H., M.D., F.R.C.P., McCann, S., B.Sc., Arifuzzman, A. I., B.A., Houle, S., M.D., Ph.D. And Vaccarino, F. J., Ph.D. (2001). Changes in Regional Brain Glucose Metabolism Measured With Positron Emission Tomography After Paroxetine Treatment of Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 899-905.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E. & Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder-Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289, 3095-3105.
- Kirsch, I. (2019). Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, 10.
- König, H.-H., Luppá, M. & Riedel-Heller, S. (2010). Die Kosten der Depression und die Wirtschaftlichkeit ihrer Behandlung. *Psychiatrische Praxis*, 37, 213-215.
- Kossak, H.-C. (1993). *Lehrbuch Hypnose*, Psychologie Vlg's Union.,
- Kube, T., Schwarting, R., Rozenkrantz, L., Glombiewski, J. A. & Rief, W. (2020). Distorted cognitive processes in major depression: A predictive processing perspective. *Biological psychiatry*, 87, 388-398.

- Larisch, R., Kley, K., Nikolaus, S., Sitte, W., Franz, M., Hautzel, H., Tress, W. & Müller, H.-W. (2004). Depression and anxiety in different thyroid function states. *Hormone and Metabolic Research*, 36, 650-653.
- Lazarus, A. A. (1971). *Behavior Therapy and Beyond*. New York: McGraw Hill.
- Leucht, S., Fennema, H., Engel, R. R., Kaspers-Janssen, M., Lepping, P. & Szegedi, A. (2017). What does the MADRS mean? Equipercetile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. *Journal of Affective Disorders*, 210, 287-293.
- Lewinsohn, P. M. 1975. The Behavioral Study and Treatment of Depression. In: Hersen, M., Eisler, R. M. & Miller, P. M. (eds.) *Progress in Behavior Modification*. Elsevier.
- Leykin, Y., Amsterdam, J. D., Derubeis, R. J., Gallop, R., Shelton, R. C. & Hollon, S. D. (2007). Progressive resistance to a selective serotonin reuptake inhibitor but not to cognitive therapy in the treatment of major depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75, 267-276.
- Li, J. M., Zhang, Y., Su, W. J., Liu, L. L., Gong, H., Peng, W. & Jiang, C. L. (2018). Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 268, 243-250.
- Lobbestael, J., Leurgans, M. & Arntz, A. (2011). Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 18, 75-79.
- Localio, A. R., Berlin, J. A., Ten Have, T. R. & Kimmel, S. E. (2001). Adjustments for Center in Multicenter Studies: An Overview. *Annals of Internal Medicine*, 135, 112-123.
- Lopez-Gomez, I., Lorenzo-Luaces, L., Chaves, C., Hervas, G., Derubeis, R. J. & Vazquez, C. (2019). Predicting optimal interventions for clinical depression: Moderators of outcomes in a positive psychological intervention vs. cognitive-behavioral therapy. *General Hospital Psychiatry*, 61, 104-110.
- Löwe, B., Kroenke, K. & Gräfe, K. (2005). Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 163-171.
- Mahoney, M. J. (1974). *Cognition and behavior modification*, Ballinger. Oxford, England
- Maier, A., Riedel-Heller, S. G., Pabst, A. & Luppa, M. (2021). Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PLoS One*, 16, e0251326.
- Meichenbaum, D. W. (1979). *Kognitive Verhaltensmodifikation* BeltzPVU.
- Mentzos, S. (2011). *Lehrbuch der Psychodynamik*, Vandenhoeck & Ruprecht. Göttingen
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P. & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-9.
- Papakostas, G. I., Petersen, T., Mahal, Y., Mischoulon, D., Nierenberg, A. A. & Fava, M. (2004). Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *General Hospital Psychiatry*, 26, 13-17.
- Ramondo, N., Gignac, G. E., Pestell, C. F. & Byrne, S. M. (2021). Clinical Hypnosis as an Adjunct to Cognitive Behavior Therapy: An Updated Meta-Analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 69, 169-202.
- Reinhardt, F.-A. (2018). *Einnahme und Effekte von Antidepressiva im Rahmen einer randomisierten Psychotherapievergleichsstudie zur ambulanten Behandlung chronisch Depressiver*. Medizinische Dissertation, Universität Tübingen

- Revenstorf, D. 1993. Technik der Hypnose. In: Revenstorf, D. (ed.) *Klinische Hypnose*. Berlin: Springer.
- Revenstorf, D. (2003). *Expertise zur Beurteilung der wissenschaftlichen Evidenz des Psychotherapieverfahrens Hypnotherapie*, Privatdruck Dirk Revenstorf Tübingen
- Rief, W. (2020). Die Rolle von Placebo- und Nocebomechanismen bei depressiven Erkrankungen und ihrer Therapie. *Der Nervenarzt*, 91, 675-683.
- Rief, W. & Joormann, J. (2019). Revisiting the Cognitive Model of Depression: The Role of Expectations. *Clinical Psychology in Europe*, 1, 1-19.
- Rößler, A. (2022). *Die Serotonin-Hypothese wackelt* [Online]. Pharmazeutische Zeitung Available: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/die-serotonin-hypothese-wackelt-134512/> [Accessed 24.07.2023].
- Rush, A., M.D., Trivedi, M., M.D., Wisniewski, S., Ph.D., Nierenberg, A., M.D., Stewart, J., M.D., Warden, D., Ph.D., M.B.A., Niederehe, G., Ph.D., Thase, M., M.D., Lavori, P., Ph.D., Lebowitz, B., Ph.D., Mcgrath, P., M.D., Rosenbaum, J., M.D., Sackeim, H., Ph.D., Kupfer, D., M.D., Luther, J., M.A. & Fava, M., M.D. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1905-1917.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Ninan, P. T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M. E., Kocsis, J. H. & Keller, M. B. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 54, 573-83.
- Santis, M. D. & Steininger, T. 2014. Monozentrische Studie. In: Lenk, C., Duttge, G. & Fangerau, H. (eds.) *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., Dai, X., Dangel, W. J., Dapper, C., Deen, A., Erickson, M., Ewald, S. B., Flaxman, A. D., Frostad, J. J., Fullman, N., Giles, J. R., Giref, A. Z., Guo, G., He, J., Helak, M., Hulland, E. N., Idrisov, B., Lindstrom, A., Linebarger, E., Lotufo, P. A., Lozano, R., Magistro, B., Malta, D. C., Månsson, J. C., Marinho, F., Mokdad, A. H., Monasta, L., Naik, P., Nomura, S., O'halloran, J. K., Ostroff, S. M., Pasovic, M., Penberthy, L., Reiner Jr, R. C., Reinke, G., Ribeiro, A. L. P., Sholokhov, A., Sorensen, R. J. D., Varavikova, E., Vo, A. T., Walcott, R., Watson, S., Wiysonge, C. S., Zigler, B., Hay, S. I., Vos, T., Murray, C. J. L., Whiteford, H. A. & Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398, 1700-1712.
- Saveanu, R. & Nemeroff, C. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*, 35, 51-71.
- Schneider, F. (2017). *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*, Springer.
- Schumann, M., Marschall, J., Hildebrandt, S., Nolting, Hd (2022). *Gesundheitsreport 2022 Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten - Risiko Psyche: Wie Depressionen, Ängste und Stress das Herz belasten*, DAK-Gesundheit Hamburg
- Seligman, M. E. 1974. Depression and learned helplessness. *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Oxford, England: John Wiley & Sons.

- Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-62.
- Thase, M. E., Greenhouse, J. B., Frank, E., Reynolds, C. F., Iii, Pilkonis, P. A., Hurley, K., Grochocinski, V. & Kupfer, D. J. (1997). Treatment of Major Depression With Psychotherapy or Psychotherapy-Pharmacotherapy Combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1009-1015.
- Thom, J., Kuhnert, R, Born, S, Hapke, U (2017). 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland. *Journal of Health Monitoring, Robert Koch-Institut, Berlin* 2(3), 72-78.
- Vogel, P. A., Hansen, B., Stiles, T. C. & Götestam, K. G. (2006). Treatment motivation, treatment expectancy, and helping alliance as predictors of outcome in cognitive behavioral treatment of OCD. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 37, 247-255.
- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Chen, A. Z., Coggeshall, M., Cornaby, L., Dandona, L., Dicker, D. J., Dilegge, T., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., Fullman, N., Gething, P. W., Goldberg, E. M., Graetz, N., Haagsma, J. A., Hay, S. I., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Kawashima, T., Kemmer, L., Khalil, I. A., Kinfu, Y., Kyu, H. H., Leung, J., Liang, X., Lim, S. S., Lopez, A. D., Lozano, R., Marczak, L., Mensah, G. A., Mokdad, A. H., Naghavi, M., Nguyen, G., Nsoesie, E., Olsen, H., Pigott, D. M., Pinho, C., Rankin, Z., Reinig, N., Salomon, J. A., Sandar, L., Smith, A., Stanaway, J., Steiner, C., Teeple, S., Thomas, B. A., Troeger, C., Wagner, J. A., Wang, H., Wanga, V., Whiteford, H. A., Zoeckler, L., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abraham, B., Abubakar, I., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Ackerman, I. N., Adebisi, A. O., Ademi, Z., Adou, A. K., Afanvi, K. A., Agardh, E. E., Agarwal, A., Kiadaliri, A. A., Ahmadi, H., Ajala, O. N., Akinyemi, R. O., Akseer, N., Al-Aly, Z., Alam, K., Alam, N. K. M., Aldhahri, S. F., Alegretti, M. A., Alemu, Z. A., Alexander, L. T., Alhabib, S., Ali, R., Alkerwi, A. A., Alla, F., Allebeck, P., Al-Raddadi, R., Alsharif, U., Altirkawi, K. A., Alvis-Guzman, N., Amare, A. T., et al. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388, 1545-1602.
- Weissman, M. M., Prusoff, B. A., Dimascio, A., Neu, C., Goklaney, M. & Klerman, G. L. (1979). The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *American Journal of Psychiatry*, 136, 555-8.
- Whiteford, H. A., Harris, M. G., Mckeon, G., Baxter, A., Pennell, C., Barendregt, J. J. & Wang, J. (2013). Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43, 1569-1585.
- Who (2008). *The global burden of disease: 2004 update*, 40-51, World Health Organization (WHO).
- Wilhelm-Gößling, S., Dürr, Fuhr, Revenstorf (2020). *Hypnotherapie bei Depressionen - Ein Manual für Psychotherapeuten*, Kohlhammer Verlag
- Wittchen, H., Jacobi, F, Klose, M, Ryl, L (2010). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Themenheft 51 „Depressive Erkrankungen“*, 18-26 Berlin
- Zhang, Z., Zhang, L., Zhang, G., Jin, J. & Zheng, Z. (2018). The effect of CBT and its modifications for relapse prevention in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 18, 50.

7 Anhang

7.1 MADRS

Die Bewertung sollte nach einem Interview durchgeführt werden, das von mehr allgemeinen Fragen ausgeht und zu detaillierten Symptomen führt, um eine genaue Bewertung des Schweregrades zu erreichen. Der Untersucher muss sich entscheiden, ob seine Beurteilung mit der genauen Beschreibung der Stufen 0, 2, 4, 6 übereinstimmt oder dazwischen liegt (1, 3, 5). Depressive Patienten, die nicht nach den folgenden 10 Items beurteilt werden können, sind extrem selten! Wenn vom Patienten selbst keine genauen Antworten zu erhalten sind, sollte sich die Beurteilung auf alle relevanten Anhaltspunkte und Informationen aus anderen Quellen in Übereinstimmung mit der üblichen klinischen Erfahrung stützen.

1. Sichtbare Traurigkeit

Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache, Mimik und Haltung ausdrückende Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung.

0	Keine Traurigkeit
1	
2	Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeiten aufzuheitern
3	
4	Wirkt die meiste Zeit über traurig und unglücklich
5	
6	Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit

2. Berichtete Traurigkeit

Beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschließlich Entmutigung, Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äußere Ereignisse.

0	Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen
1	
2	Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzuheitern
3	
4	Intensives Gefühl der Traurigkeit und Hoffnungslosigkeit. Die Stimmung ist jedoch immer noch durch äußere Umstände beeinflussbar
5	
6	Andauernde oder unveränderliche Traurigkeit, Mutlosigkeit oder Hoffnungslosigkeit

3. Innere Spannung

Ggf. nachfragen: Hatten Sie ein Gefühl von Gereiztheit, Unruhe oder innerer Erregung letzte Woche? Ging das soweit, dass Sie Angst und Panik empfunden haben? Wenn JA: Wie stark war diese Panik ausgeprägt?

Beinhaltet sowohl ein schwerdefinierbares Gefühl von Missbehagen als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zu Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und dem Ausmaß, in dem Beruhigung gesucht wird.

0	Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung
1	
2	Gelegentlich Gefühl von Missbehagen und Gereiztheit
3	
4	Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht
5	
6	Nicht beherrschbare Angst oder Erregung. Überwältigende Panik

4. Schlaflosigkeit

Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder –tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten.

0	Schläft wie gewöhnlich
1	
2	Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen. Oberflächlicher, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer
3	
4	Schlaf mindestens 2 Stunden verkürzt oder unterbrochen
5	
6	Weniger als 2 bis 3 Stunden Schlaf

5. Appetitverlust

Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder dem zum Essen benötigten Zwang.

0	Normaler oder verstärkter Appetit
1	
2	Geringfügige Appetitminderung
3	
4	Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack
5	
6	Nur mit Überredung zum Essen zu bewegen

6. Konzentrationsschwierigkeiten

Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration.

0	Keine Konzentrationsschwierigkeiten
1	
2	Gelegentliche Schwierigkeiten die eigenen Gedanken zu sammeln
3	
4	Schwierigkeiten sich zu konzentrieren und einen Gedanken festzuhalten
5	
6	Nicht in der Lage ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen

7. Untätigkeit

Ggf. nachfragen: Hatten Sie letzte Woche Schwierigkeiten, in Schwung zu kommen oder aktiv zu werden? Hatten Sie den Eindruck, Ihre alltäglichen Arbeiten nur mit Mühe ausführen zu können? Wenn JA: War es sogar so, dass Sie völlig untätig waren und nur mit Hilfe anderer Personen etwas bewältigen konnten?

Beinhaltet Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“ oder Verlangsamung bei Beginn oder Durchführung der täglichen Arbeiten.

0	Nahezu keine Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“. Keine Trägheit
1	
2	Schwierigkeiten, aktiv zu werden
3	
4	Schwierigkeiten einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen, Ausführung nur mit Mühe
5	
6	Vollständige Untätigkeit. Unfähig ohne Hilfe etwas zu tun

8. Gefühllosigkeit

Ggf. nachfragen: Hatten Sie auch den Eindruck, Gefühle nicht mehr empfinden zu können, eine Art Gefühllosigkeit zu erleben? Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.

0	Normales Interesse für Umgebung oder andere Menschen
1	
2	Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten
3	
4	Verlust des Interesses für die Umgebung. Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige
5	
6	Erfahrung der Gefühllosigkeit. Unfähig Ärger, Trauer oder Freude zu empfinden. Vollständiger oder schmerzhaft empfundener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde

9. Pessimistische Gedanken

Ggf. nachfragen (falls mehr selbstanklagend siehe Item Nr. 2 QIDS): Haben Sie sich letzte Woche auch Selbstvorwürfe gemacht? Hatten Sie solche Gedanken, dass Sie versagt haben? Waren Sie eher pessimistisch oder optimistisch gestimmt in Bezug auf Ihre Zukunft? Glaubten Sie, die Dinge würden sich für Sie zum Besseren wenden? Falls pessimistisch: Oder haben Sie sich schuldig gefühlt für Dinge, die Sie getan oder auch nicht getan hatten? Ging das sogar so weit, dass Sie den Eindruck hatten, Sünden oder frühere Fehler nie wieder gut machen zu können? Wenn JA: Können Sie mir mehr dazu sagen?

Beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Versündigungs-ideen, Reuegefühle und Verarmungs-ideen.

0	Keine pessimistischen Gedanken
1	
2	Zeitweise Gedanken „versagt zu haben“, Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen
3	
4	Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Versündigungs-ideen. Zunehmend pessimistisch in Bezug auf die Zukunft
5	
6	Verarmungswahn, Reuegefühl nicht wiedergutzumachende Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch unkorrigierbar sind

10. Selbstmordgedanken

Beinhaltet das Gefühl, das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Bewertung nicht direkt beeinflussen.

0	Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen
1	
2	Lebensmüde. Nur zeitweise Selbstmordgedanken
3	
4	Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten
5	
6	Deutliche Selbstmordpläne und –absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord

Summenwert: _____

Datum

Unterschrift des Diagnostikers

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie unter der Betreuung von Professor Dr. A. Batra durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. A. Batra, die Durchführung und Umsetzung wurde von Dr. K. Fuhr koordiniert. Die Eingabe der Daten erfolgte durch Mitarbeitende _____ am _____ Projekt. Die Literaturrecherche sowie die Erarbeitung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte nach Rücksprache und Anleitung von Dr. K. Fuhr durch mich.

Ich versichere, dass ich die vorgelegte Dissertationsarbeit selbstständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe. Ich erkläre weiterhin, dass mir die Satzung der Eberhard Karls Universität Tübingen zur guten wissenschaftlichen Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser verpflichte.

9 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Anil Batra für die Bereitstellung des Promotionsthemas und für die Betreuung der Dissertation.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Kristina Fuhr für ihre große Unterstützung und die stets umgehende und kompetente Beantwortung meiner Fragen und Anliegen.

Meinen Eltern sowie Großeltern möchte ich ganz besonderen Dank aussprechen, dass sie mir das Medizinstudium und somit auch diese Arbeit ermöglicht haben. Meiner Familie und meinen Freundinnen danke ich für die gesamte vielseitige Unterstützung während dieser Zeit.

Für die große emotionale Unterstützung möchte ich mich besonders bei meinem Partner Mischa bedanken, der mir mit wertvollen Anregungen und beständigem Interesse an meiner Arbeit zur Seite stand. Danke für deine Geduld und deine stetigen Ermutigungen.