

Therapierefraktäre Depressionen therapieren

Prof. Dr. Claus Normann

**Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Freiburg**



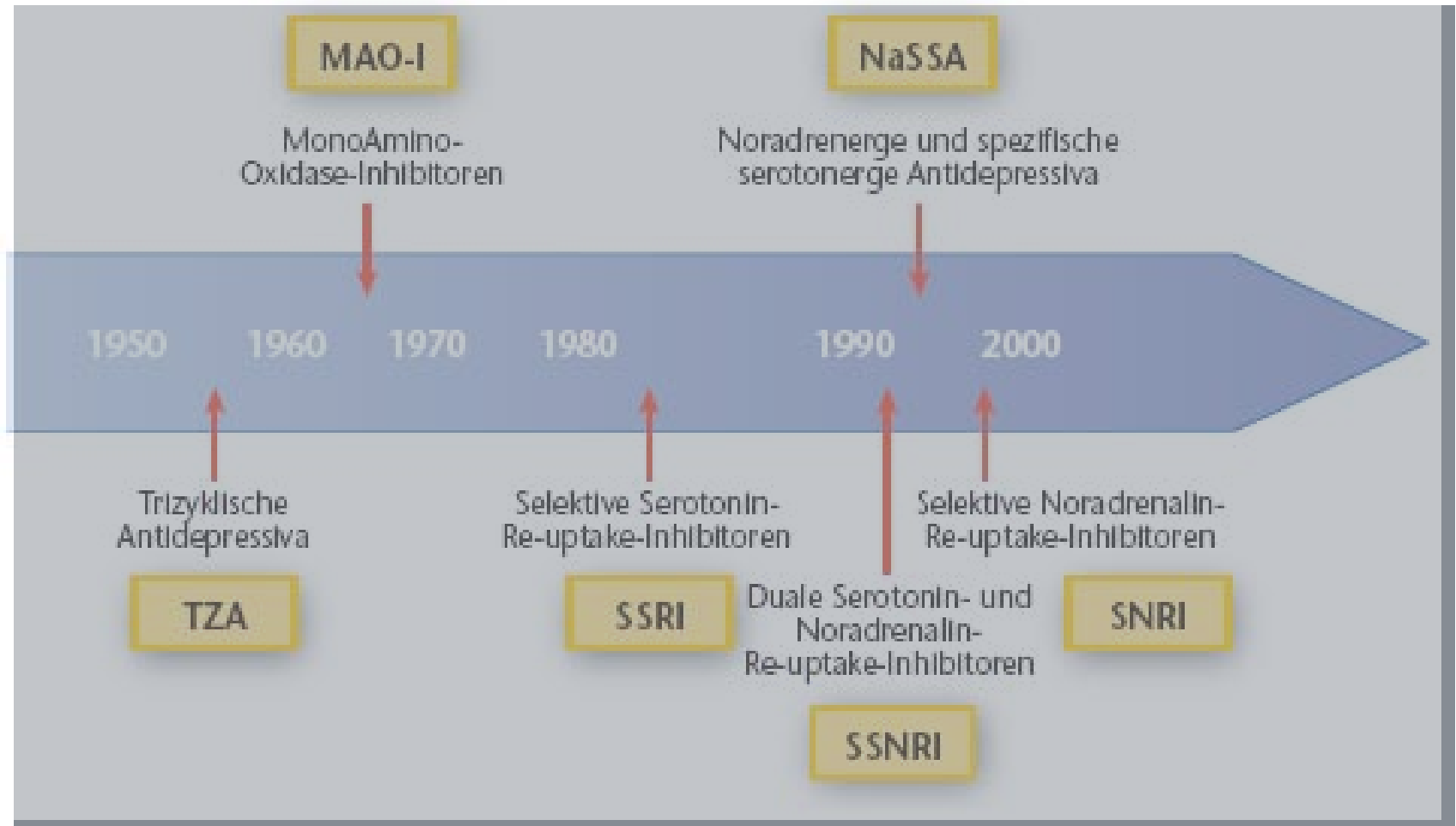
Therapieresistente/chronische Depression

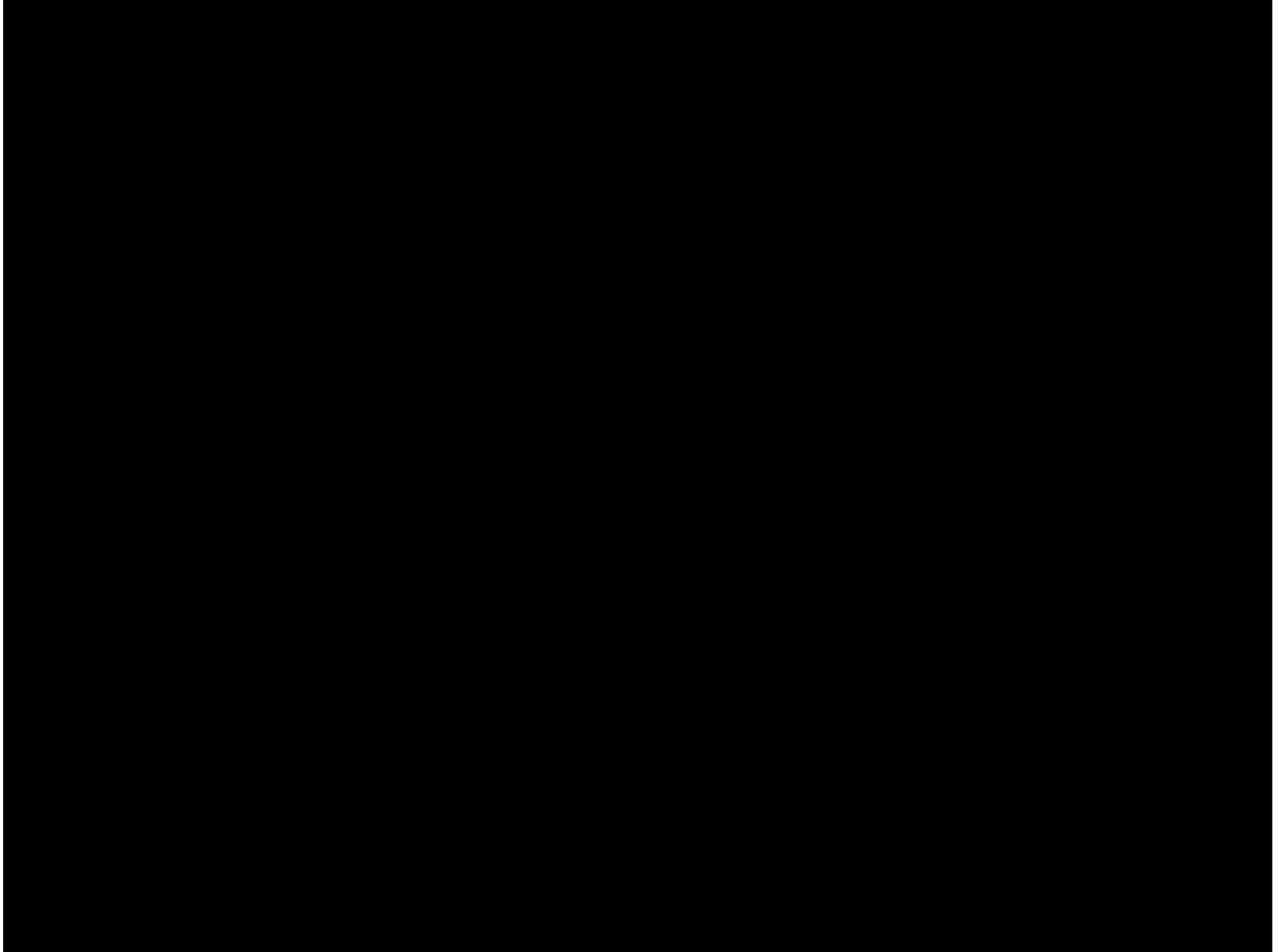
- Das Problem
- Kombination AD/PT
- Störungsspezifische Psychotherapie
- Innovative medikamentöse Ansätze

Therapierefraktäre/chronische Depression

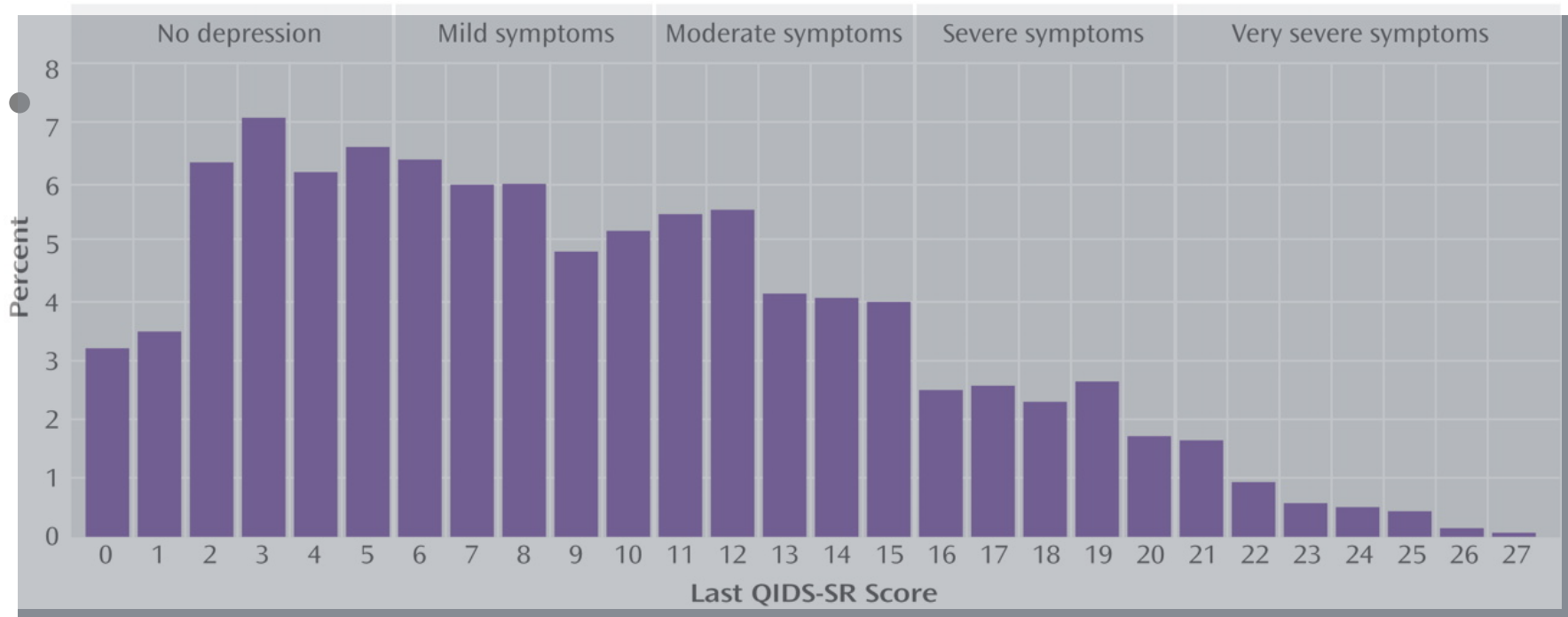
- **Das Problem**
- Therapiealgorithmen
- Augmentationsstrategien
- Kombination AD/PT
- Störungsspezifische Psychotherapie
- Innovative medikamentöse Ansätze

Innovationskrise





Begrenzte Wirksamkeit: STAR*D-Studie



- 2876 ambulante Patienten mit depressiver Episode (HAMD \geq 14, Ø 22)
- Citalopram (Ø 42 mg) für 12 Wochen
- Remission bei 30% der Patienten, Besserung bei 50%

Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration

Irving Kirsch^{1*}, Brett J. Deacon², Tania B. Huedo-Medina³, Alan Scoboria⁴, Thomas J. Moore⁵, Blair T. Johnson³

1 Department of Psychology, University of Hull, Hull, United Kingdom, 2 University of Wyoming, Laramie, Wyoming, United States of America, 3 Center for Health, Intervention, and Prevention, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, United States of America, 4 Department of Psychology, University of Windsor, Windsor, Ontario, Canada, 5 Institute for Safe Medication Practices, Huntingdon Valley, Pennsylvania, United States of America

Funding: The authors received no specific funding for this study..

Competing Interests: IK has received consulting fees from Squibb and Pfizer. BJD, TBH, AS, TJM, and BTJ have no competing interests.

Academic Editor: Phillipa Hay, University of Western Sydney, Australia

Citation: Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et

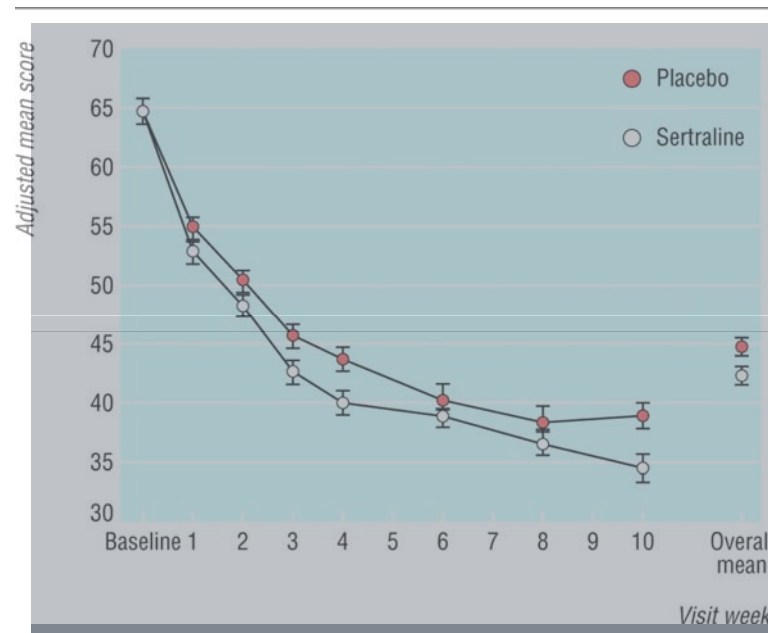
ABSTRACT

Background

Meta-analyses of antidepressant medications have reported only modest benefits over placebo treatment, and when unpublished trial data are included, the benefit falls below accepted criteria for clinical significance. Yet, the efficacy of the antidepressants may also depend on the severity of initial depression scores. The purpose of this analysis is to establish the relation of baseline severity and antidepressant efficacy using a relevant dataset of published and unpublished clinical trials.

A promising new drug for depression failed to clear efficacy tests this year, illuminating a decades-old problem in psychopharmacology that deserves more study, researchers say

Can the Placebo Be the Cure?



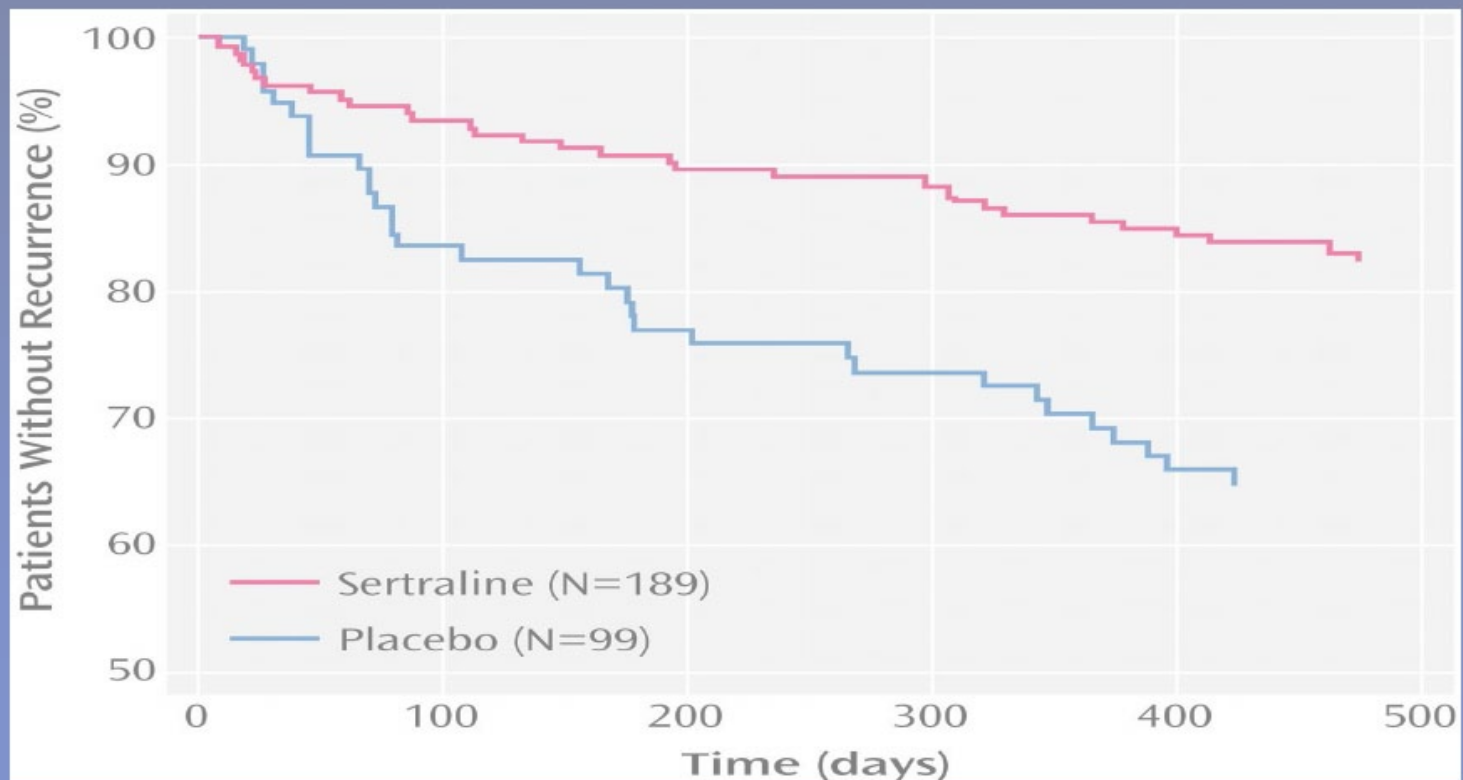
Bsp: Sertralin bei juveniler Depr.

Antidepressiva-Probleme

- Innovationskrise
- Unverstandener Wirkmechanismus
- Begrenzte Wirksamkeit in der Akutbehandlung
- Hohe Placebo-Response in Studien
- Publication Bias

Belegte Wirksamkeit beim Rückfallschutz

Prophylactic Treatment of Patients at High Risk of Depression Relapse



Lepine et al., Am J Psychiatry, 2004

Therapierefraktäre Depression

Nichtansprechen auf 2 unterschiedliche Antidepressiva in ausreichender Dosierung und adäquater Behandlungsdauer (30-40%)

Chronische Depression

Verlauf > 2 Jahre (15-20%)

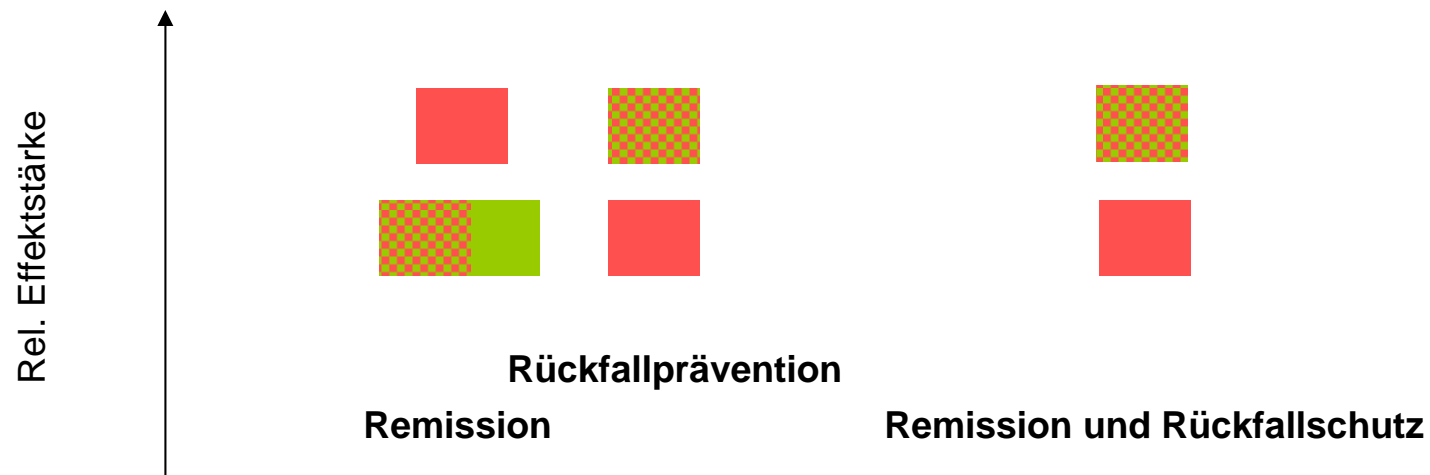
Pseudotherapierefraktäre Depression

inadäquate Therapie, falsche Diagnose, mangelnde Compliance

Therapieresistente/chronische Depression




- Das Problem
- Kombination AD/PT
- Störungsspezifische Psychotherapie
- Innovative medikamentöse Ansätze

Kombination AD/PT - Metaanalysen



Cuipers(2011)
N=4.356
Cohen's d

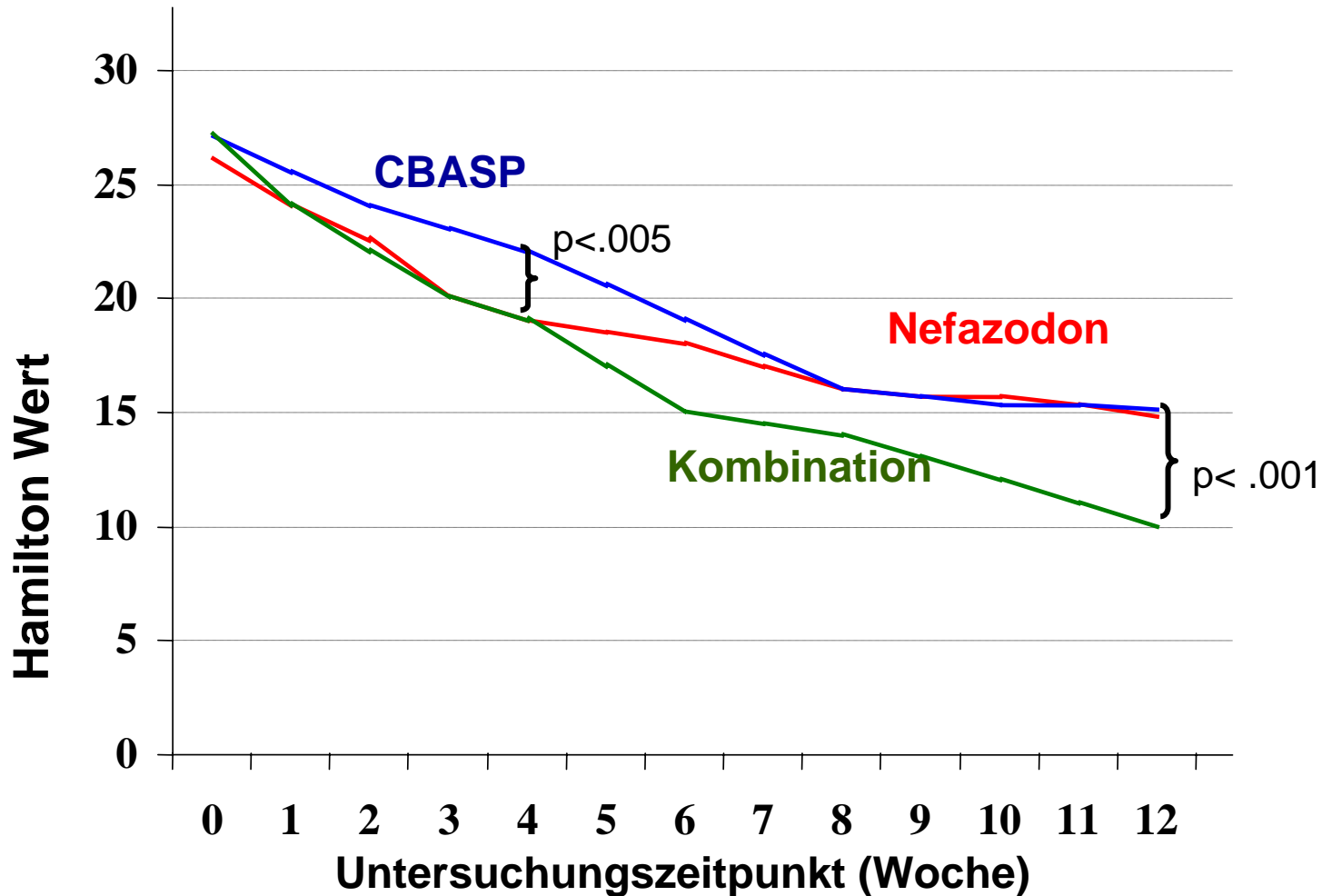
Oestergard (2010)
N=3.267
Cohen's d

-  Psychotherapie
-  Medikamentöse Therapie
-  Kombinationstherapie

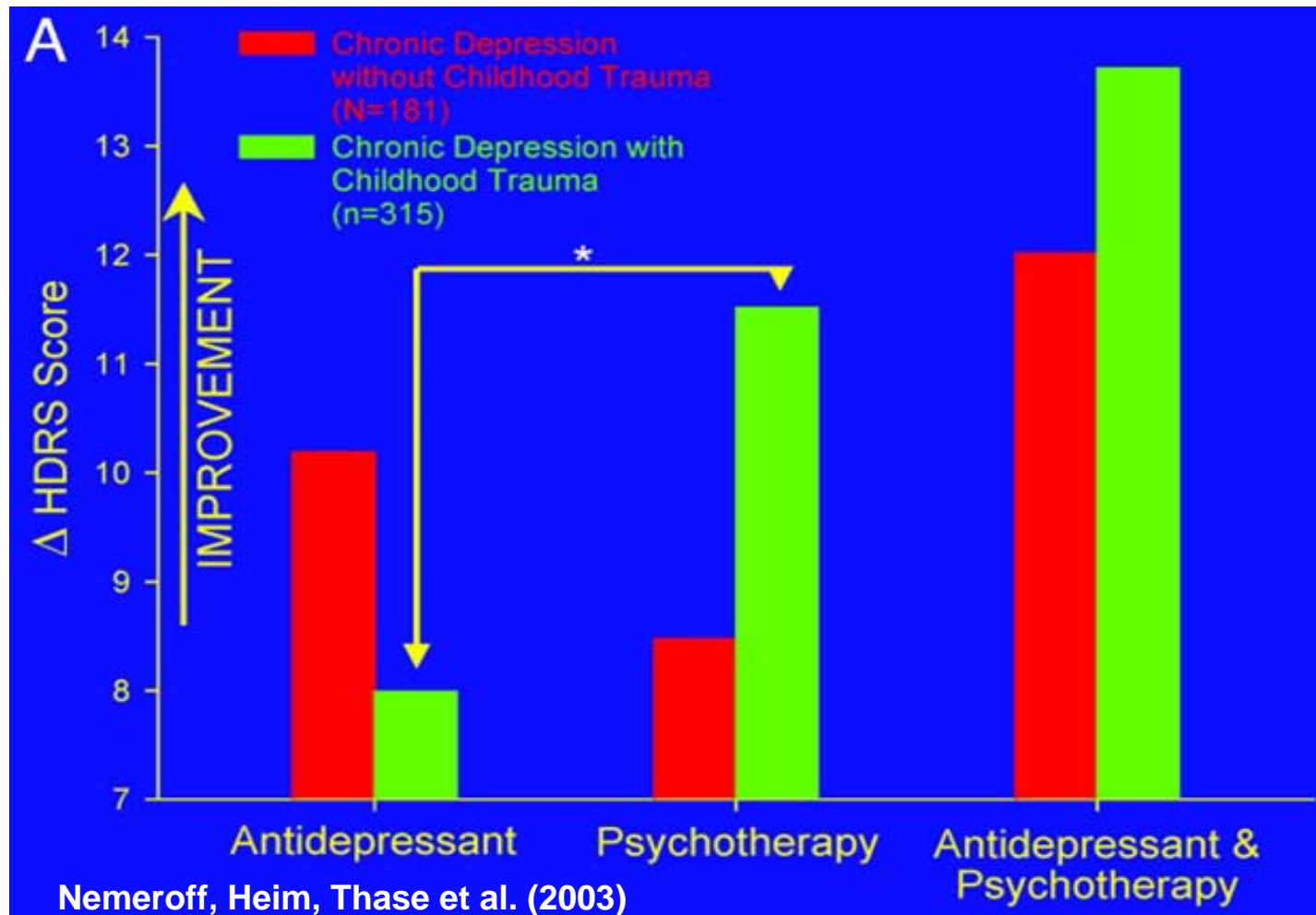
Therapieresistente/chronische Depression

- Das Problem
- Kombination AD/PT
- **Störungsspezifische Psychotherapie**
- Innovative medikamentöse Ansätze

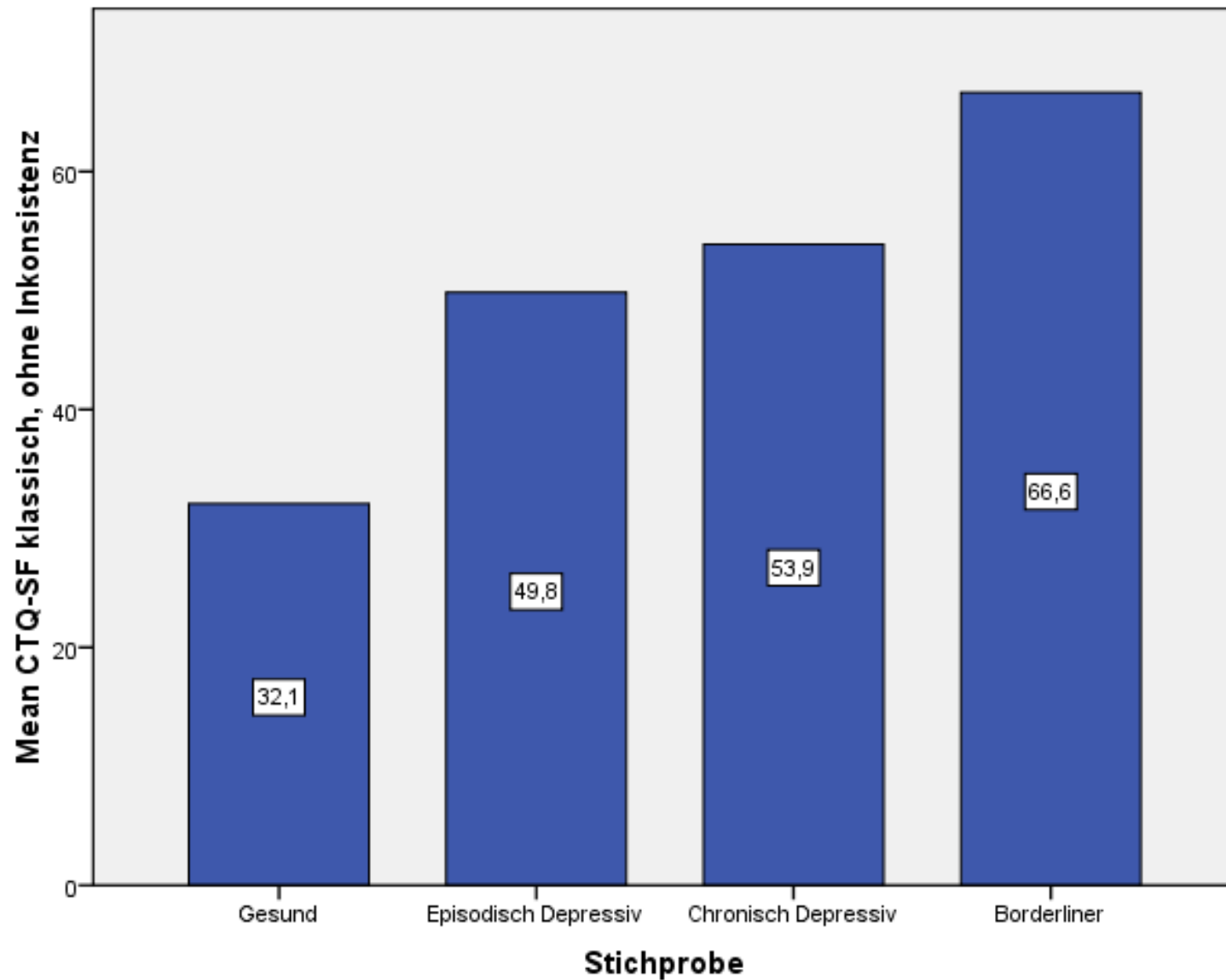
Kombination AD/PT - CBASP



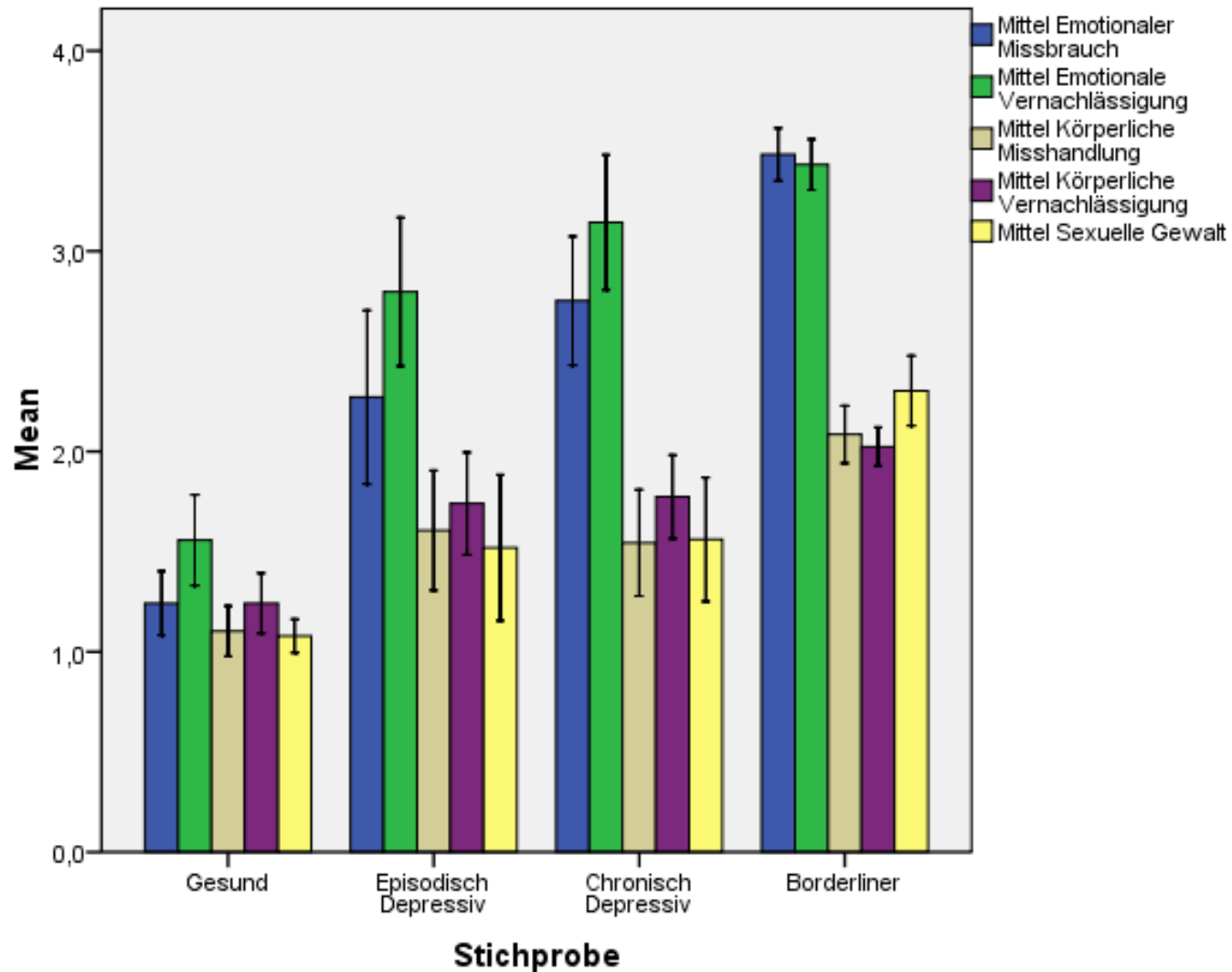
Differentielle Response auf Medikation, CBASP oder Kombination in Abhängigkeit von frühem Trauma (n=496)



Gesamtraumatisierung nach CTQ



Traumatisierungsarten nach CTQ (Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle)



Error bars: 95% CI

Grundannahmen bei CBASP

- **Wahrnehmung chronisch Depressiver ist von Umwelt **entkoppelt****
- **Kognitive und emotionale Entwicklung auf vergleichbarem Niveau wie bei Kindern im **präoperatorischem Stadium** (nach Piaget)**



→ **Pacing: Therapeutisches Tempo an “erwachsene Kinder” anpassen**

Pathologische Phänomenologie des Chronisch Depressiven

- **Präoperatorische Denkweise (nach Piaget) von chronisch Depressiven**

nach McCullough



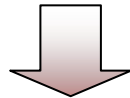
- **monologisierendes Sprechen**
- **präkausale/prälogische Denkweise**
- **Egozentrik**
- **wenig Empathie**
- **Kaum Beeinflussung der Denkweise durch Rückmeldung anderer**
- **wenig emotionale Kontrolle unter Stress**



CBASP-Strategien

Drei Ebenen relevant

**Frühe traumatisierende
Beziehungserfahrungen**



Prägungen (Denkschemata)

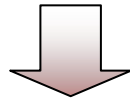
erfasst durch

- Liste prägender Beziehungen**
- Übertragungs-Hypothese(n)**

CBASP-Strategien

Drei Ebenen relevant

**Frühe traumatisierende
Beziehungserfahrungen**



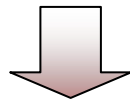
Prägungen (Denkschemata)

‚geheilt‘ durch

- Diszipliniertes
persönliches
Einlassen**
- Interpersonelle
Diskriminations-
übung**

Drei Ebenen relevant

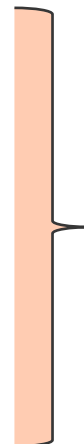
Frühe traumatisierende
Beziehungserfahrungen



Prägungen (Denkschemata)



**Heutige
(interpersonelle)
Probleme**



bearbeitet durch

CBASP-Strategien

- Kiesler Kreis**
- Situationsanalyse
(mit Rollenspielen)**

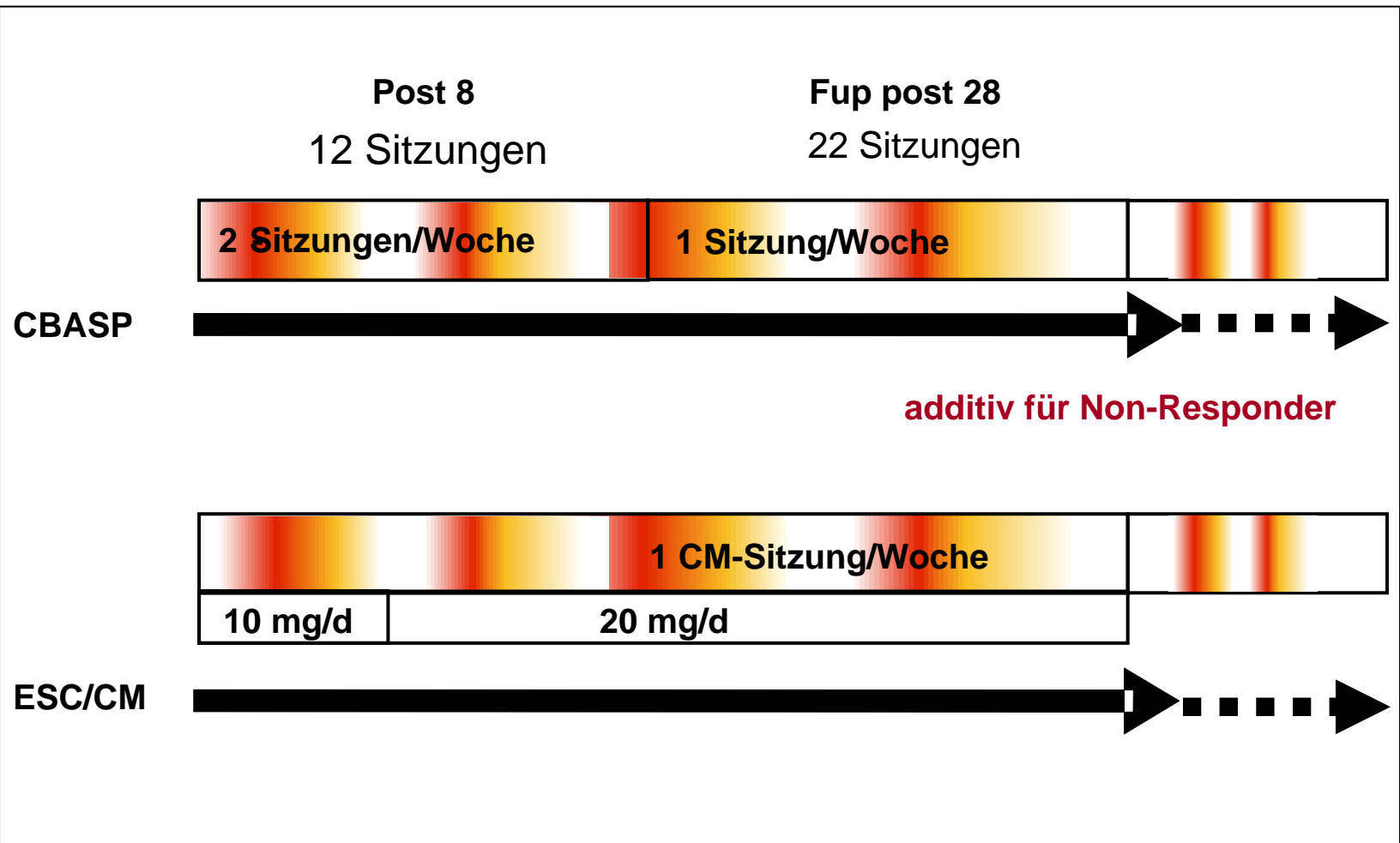
Der Kiesler Kreis



Design ambulante CBASP-Studie

- 60 ambulante Patienten mit chronischer Depression
- medikamentenfrei
- Zuweisung durch niedergelassene Ärzte
- Alter: 18 – 65 Jahre
- Stratifizierte Randomisierung („**early trauma**“)
- **Blinde** Evaluation bei Baseline, Post-8 (nach 8 Wochen), und Follow-up (nach 28 Wochen)
- 2 Studienzentren (Freiburg 2/3, Bonn 1/3)

Studiendesign



Ein- und Ausschlußkriterien

Einschluß:

- Chronische Depression nach DSM-IV (> 1 Jahr) oder rezidivierende depressive Störung (3 oder mehr Episoden, letzte vor weniger als 2,5 Jahren)
- 18-65 Jahre
- MADRS > 18

Ausschluß:

- Akute Suizidalität
- Psychotische Symptome, bipolare Störung, Demenz
- Antisoziale, Schizotype oder Borderline PS
- Schwere Sucht- oder Mißbrauchsanamnese
- Instabile körperliche Erkrankung
- Nonresponse auf Escitalopram/CBASP

- Primärer Endpunkt: Depressive Symptomatik 8 Wochen nach Randomisierung (
- Sekundäre Endpunkte: Depressive Symptomatik (IDS) und Remission (MADRS ≤ 10) 28 Wochen nach Randomisierung

Studienpopulation (N=61)

- 54% Frauen
- Alter: 43.6 Jahre (\pm 10.56), Bereich: 19-62 yrs.

Frühe Traumatisierung

- 90.6% mindestens mittel bis schwer (CTQ)
- 100% (ETI)

Mittlerer MADRS: 26,7 (8.66)

Mittlerer IDS: 37.8 (11.72)

Mittlerer GAF: 53.8 (11.90)

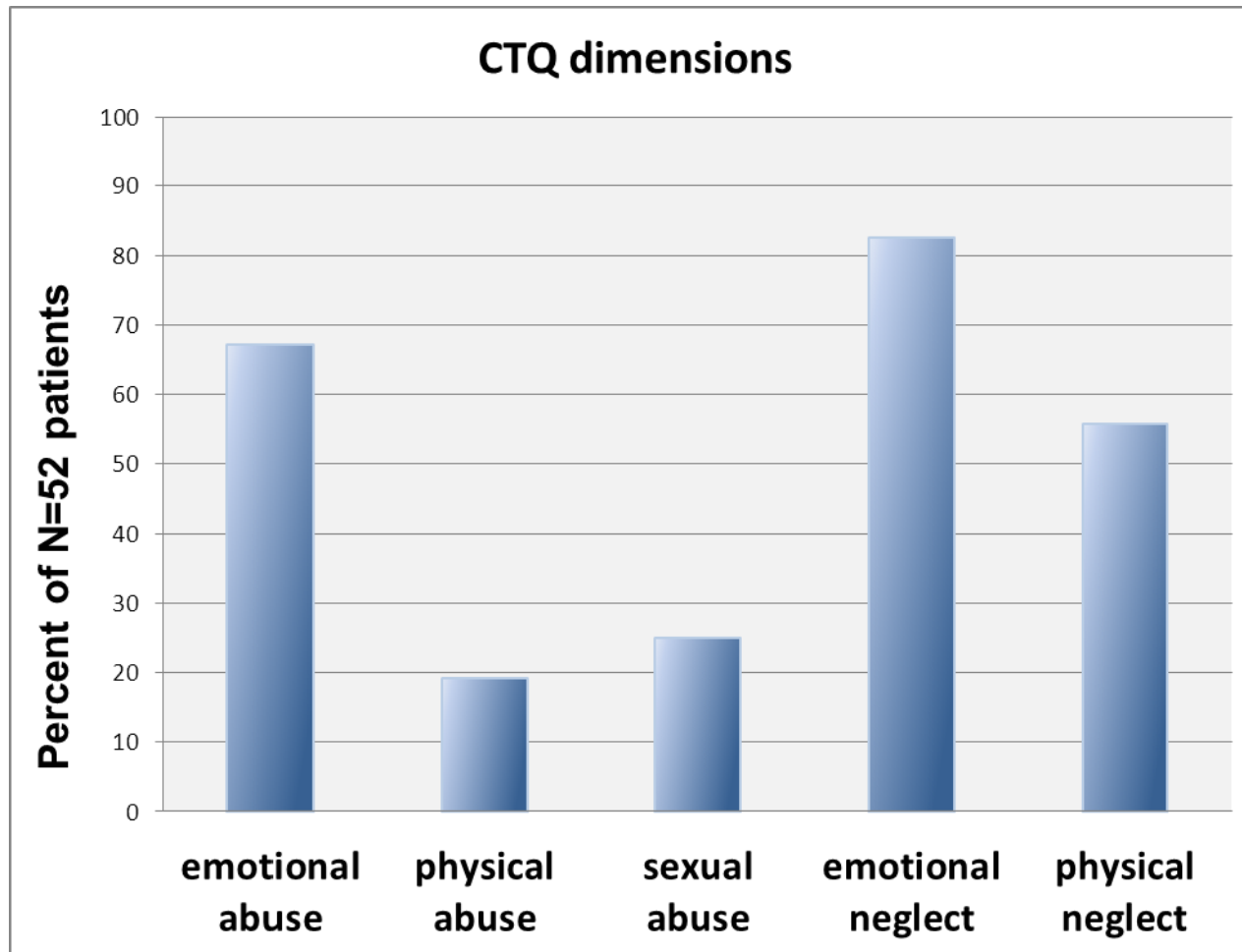
Cross-over (weniger als 20% Verbesserung nach Woche 8):
50% CBASP und 50% ESC+CM Patienten

Drop-out Rate: 9.8% (n=6 incl. 2 Non-Starter)



Frühe Traumatisierung

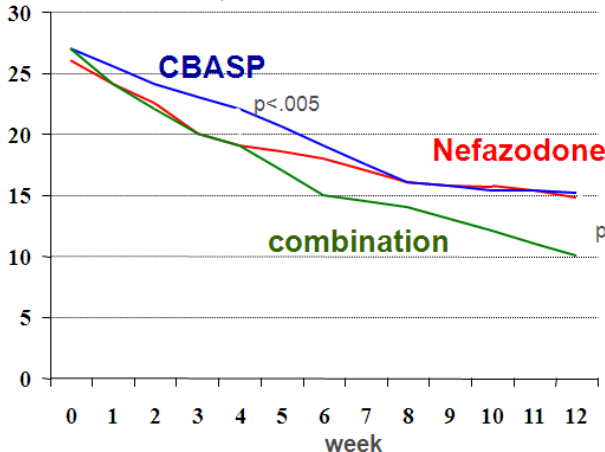
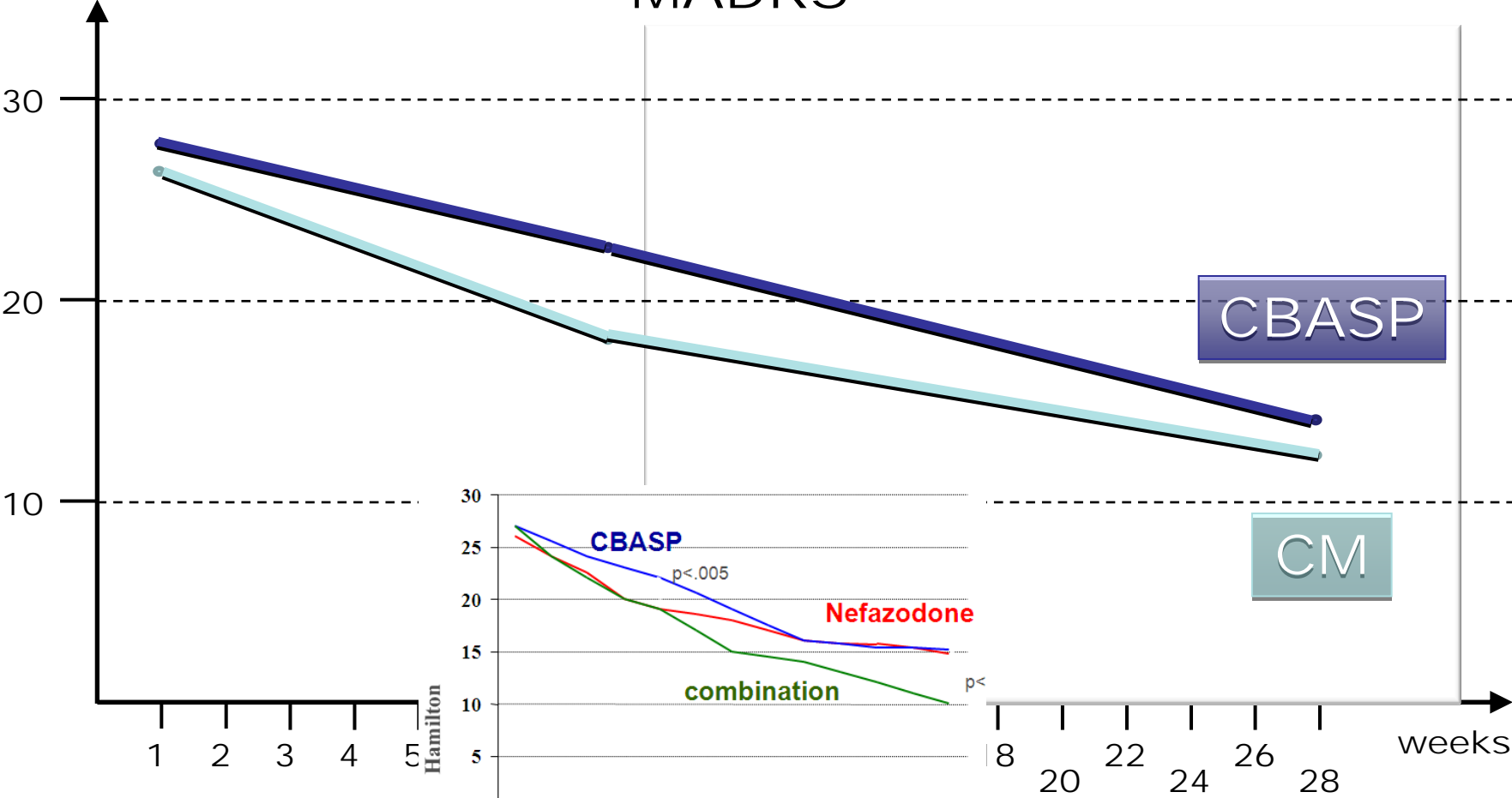
(Trauma Questionnaire/CTQ) mindestens mittel bis schwer



Traumatisiert
Kein Trauma = 9.4%

Ergebnisse: MADRS

MADRS



N = 49

MADRS: pre:

F= 56.297 (2), p=< .001

Ergebnisse: Remissionsraten

MADRS \leq 10 nach 28 Wochen (22 Sitzungen)

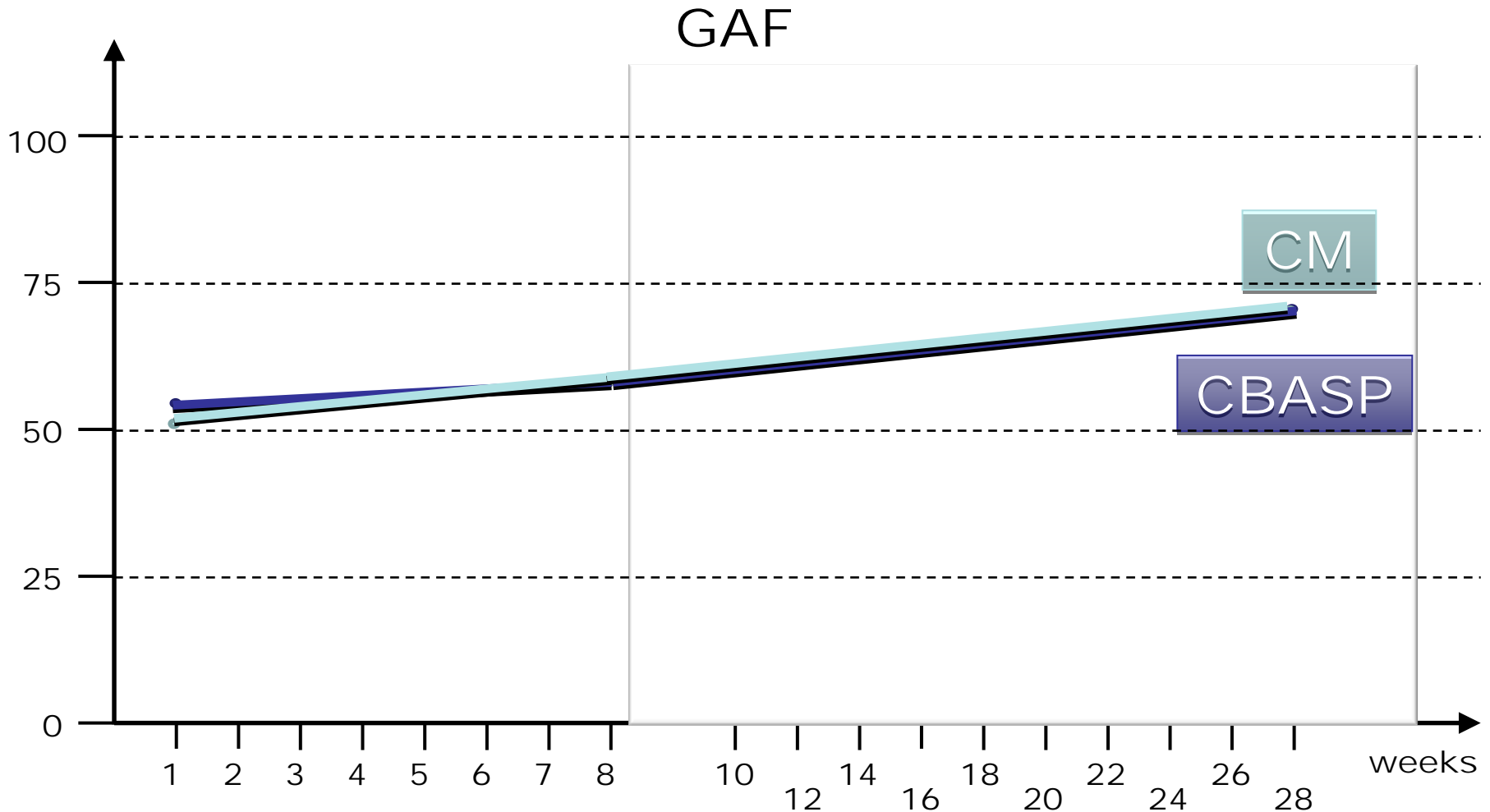
Treatment	n (N _{tot})	%
CBASP	10 (25)	40
Esc. + CM	12 (24)	50

Keller et al. 2000

***Remission
nach 12 Wochen***

- **24% CBASP**
- **22% Nefazodon**
- **42% Combi**

Ergebnisse: GAF (soziale Funktion)

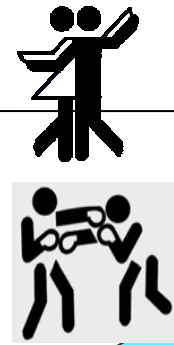


N = 49

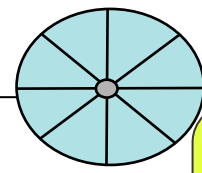
GAF: pre: 53.8 (11.90), post 28: 69.3 (14.33) $F=33.182$ (2) $p < .001$



CBASP-Gestaltungs-therapie



CBASP-Körper- & Bewegungs-therapie



CBASP Gruppen-Therapie DO!



CBASP-Selbsthilfe-gruppen



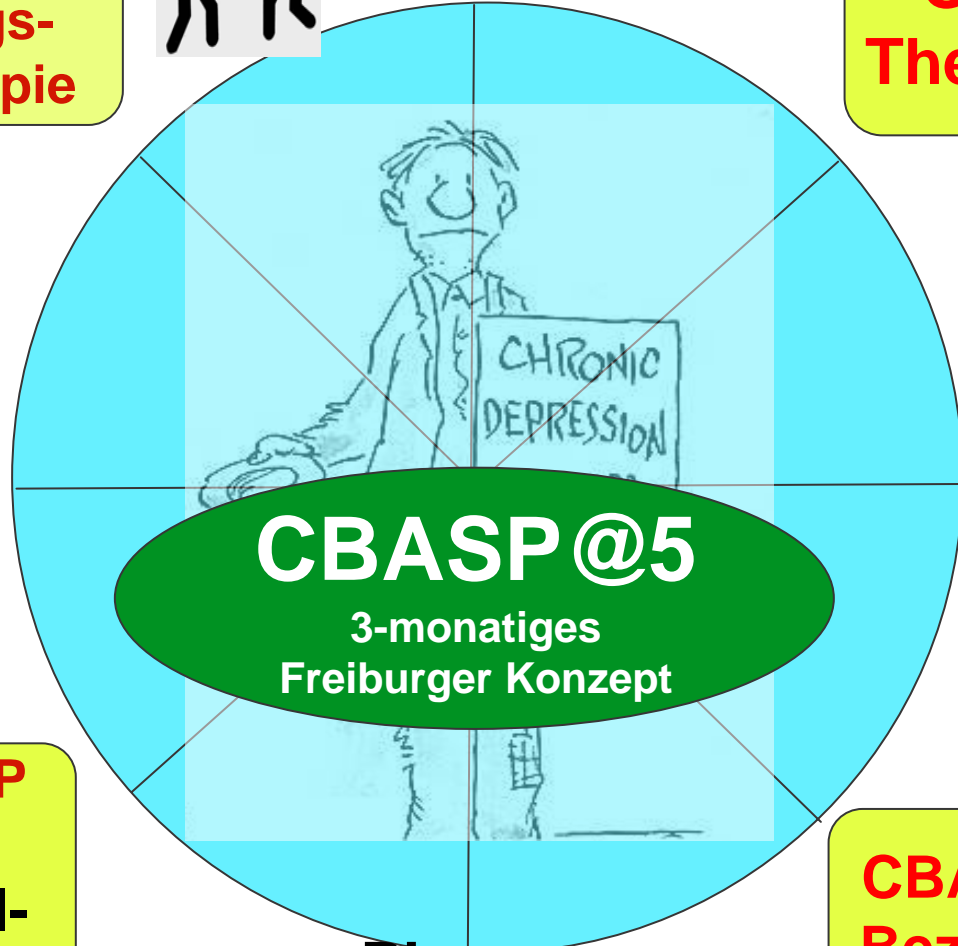
CBASP Einzel-Therapie



CBASP-Bezugs-Pflege



CBASP in der Ergo-therapie



Pharma-ko-therapie

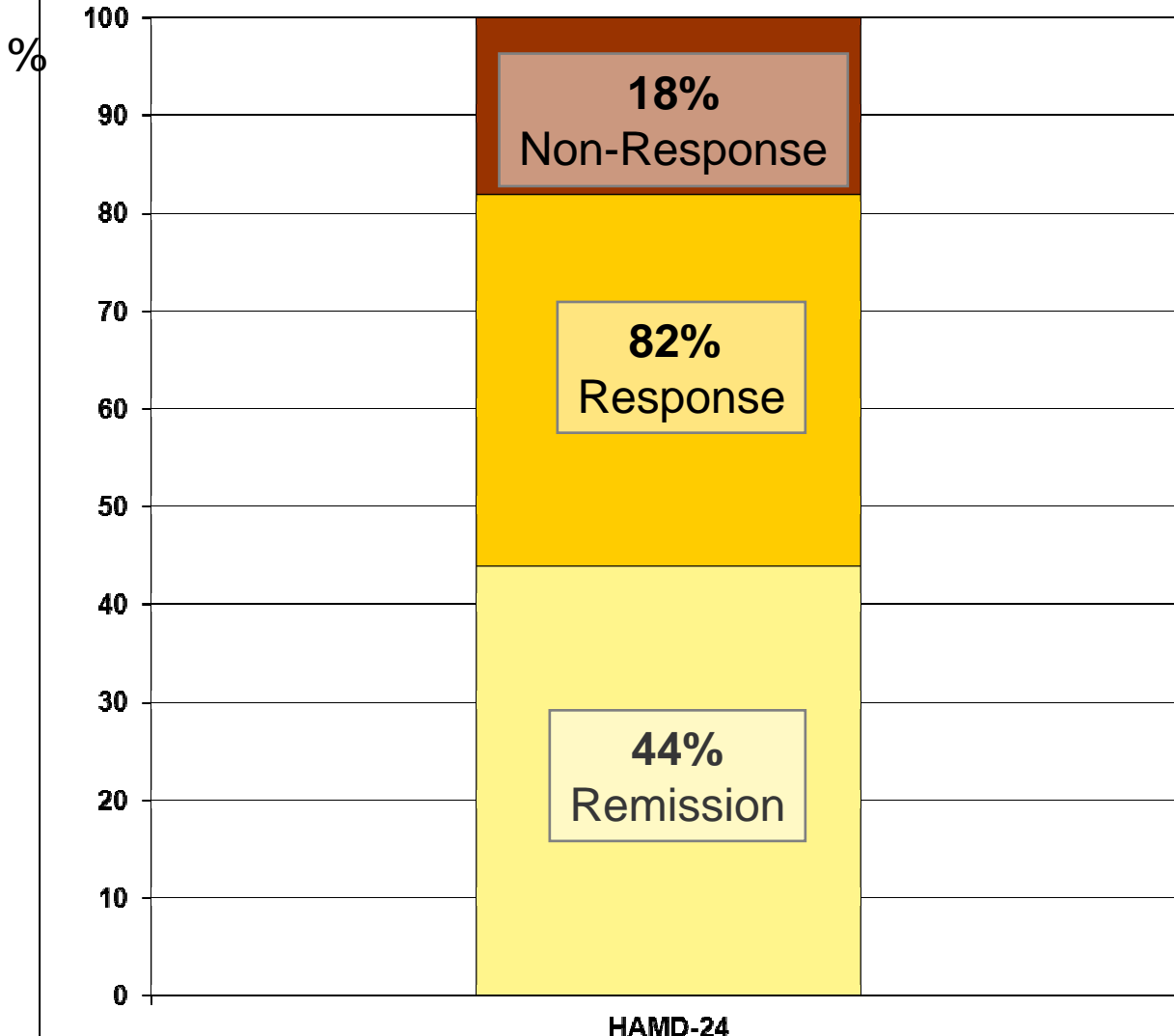


CBASP im Sozial-dienst



Outcome : CBASP@5-Pilotstudie

Outcome Completer-Stichprobe (N=50)



Durchführ- barkeit

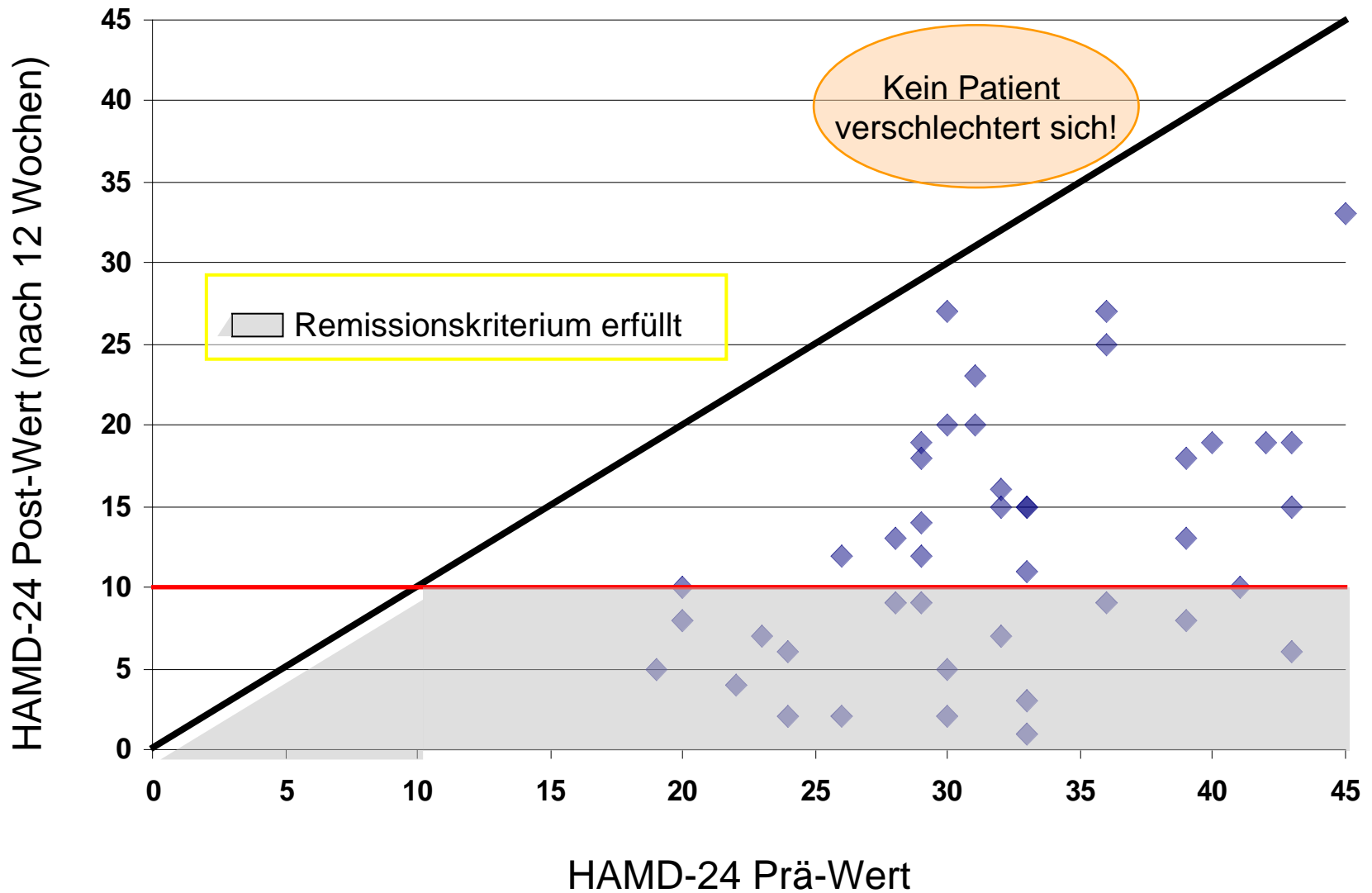
- 7,4% Drop-out (N=4; ITT=54)
- **Hohe Akzeptanz und Zufriedenheit**

Outcome Rückfälle

- Follow up
- **21.8%** Rückfälle nach 6 Monaten
 - **33.3%** Rückfälle nach 12 Monaten
 - **40.2%** nach 24 Monaten

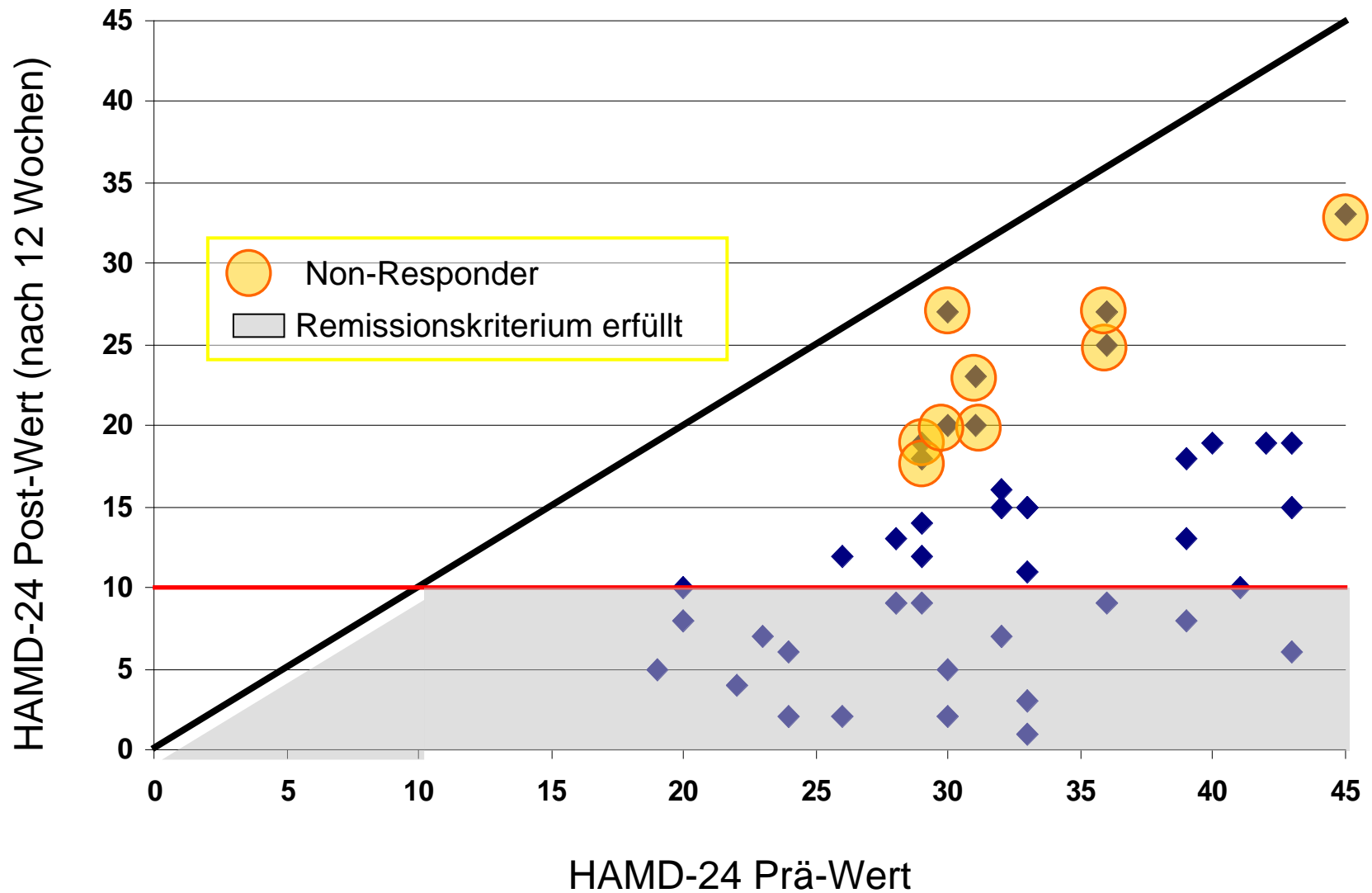
Outcome: CBASP@5-Pilotstudie

Scatter plot der individuellen HAMD-24 Prä und Post-Werte



Outcome: CBASP@5-Pilotstudie

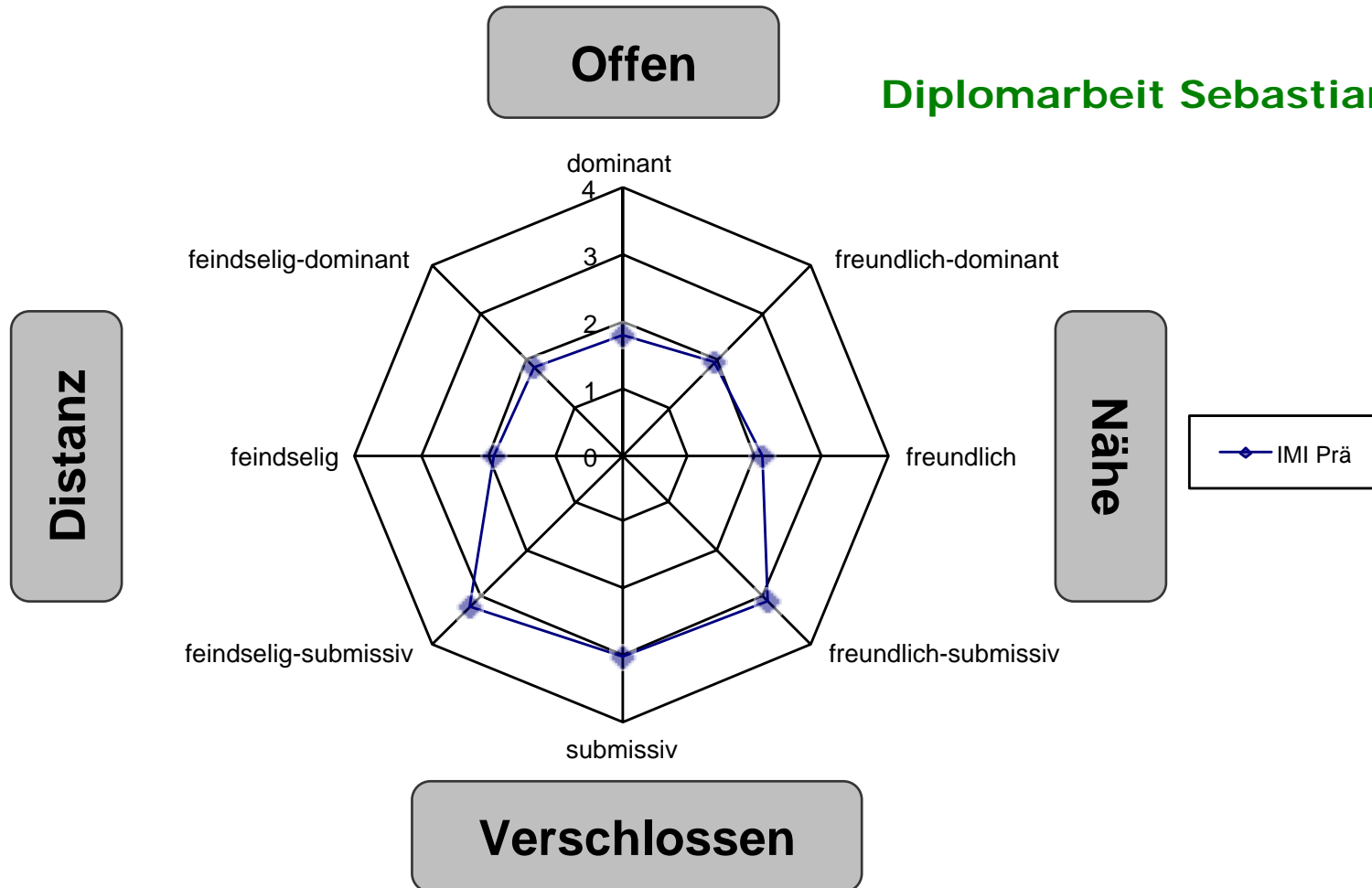
Scatter plot der individuellen HAMD-24 Prä und Post-Werte



Interpersonelle Charakteristika
chronisch depressiver stationärer Patienten (N = 54)

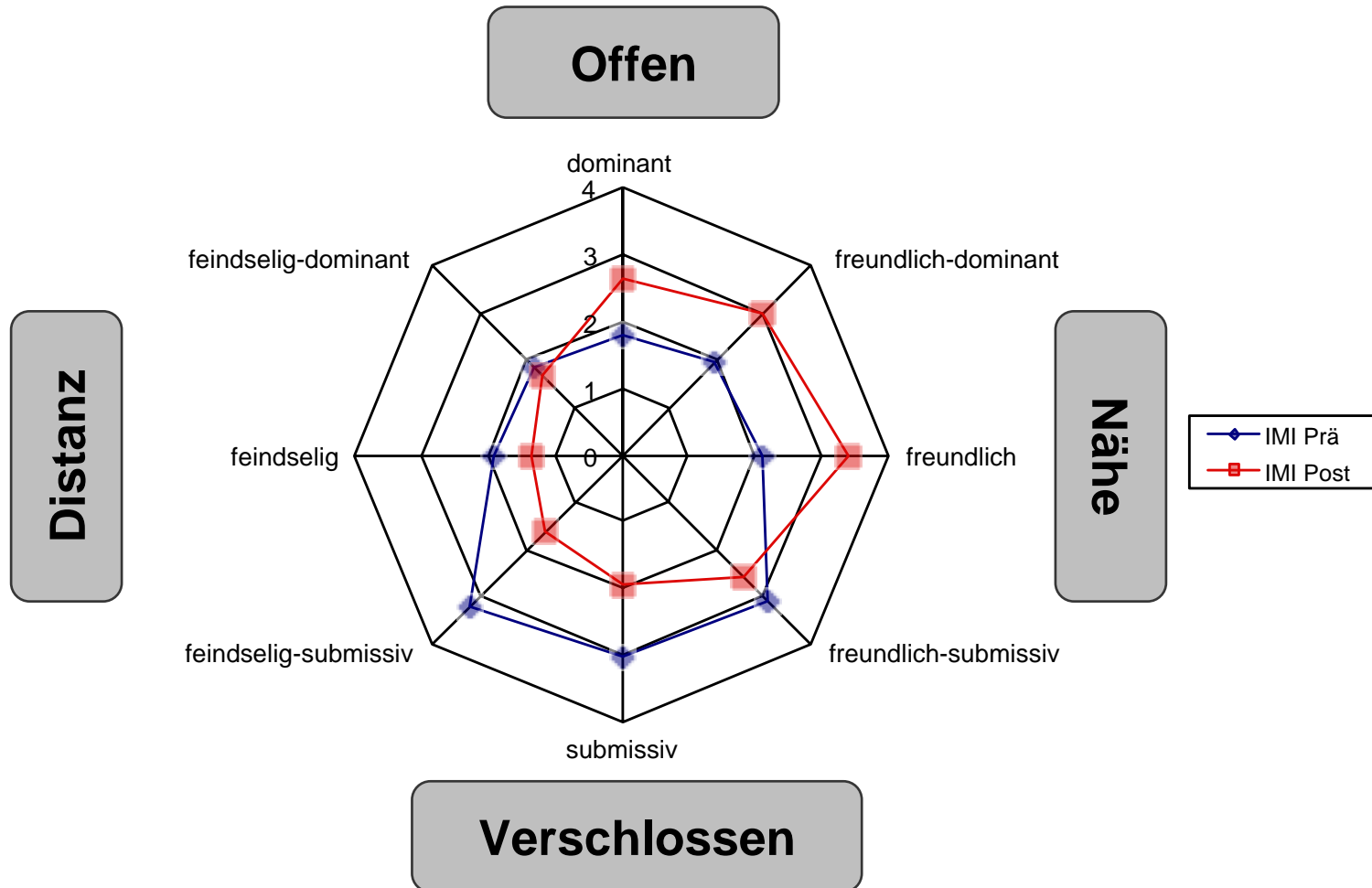
Impact Message Inventory (Caspar, 2002)

Patienten zeigen bei Behandlungsbeginn vor allem
feindseliges und **submissives** Verhalten

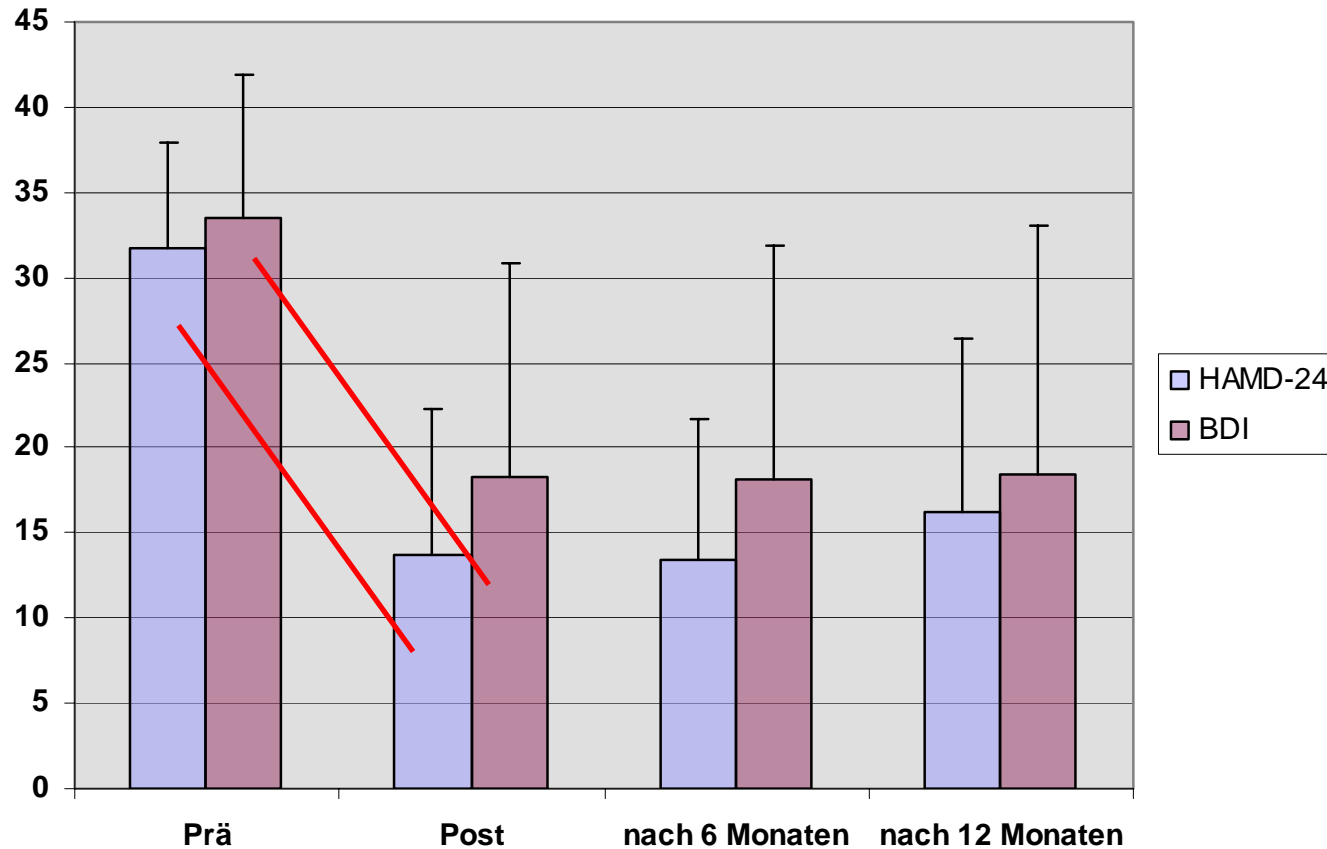


Interpersonelle Charakteristika chronisch depressiver stationärer Patienten (N = 54)

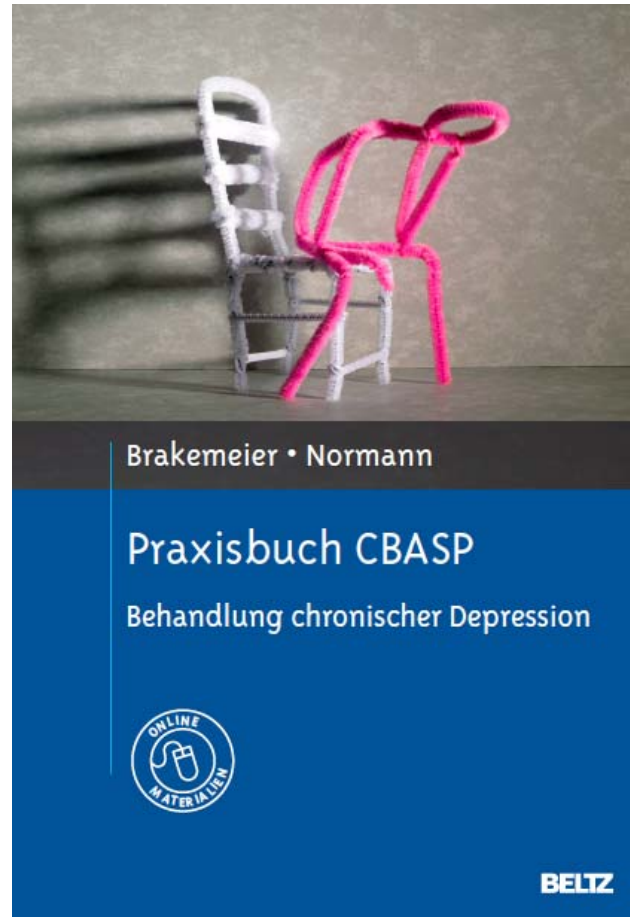
Signifikante Veränderung bzgl. Stimuluscharakter
Patienten zeigen nach Behandlung **mehr freundliches** und **dominantes** und **weniger submissives** Verhalten



Outcome: Depressive Symptomatik im Verlauf



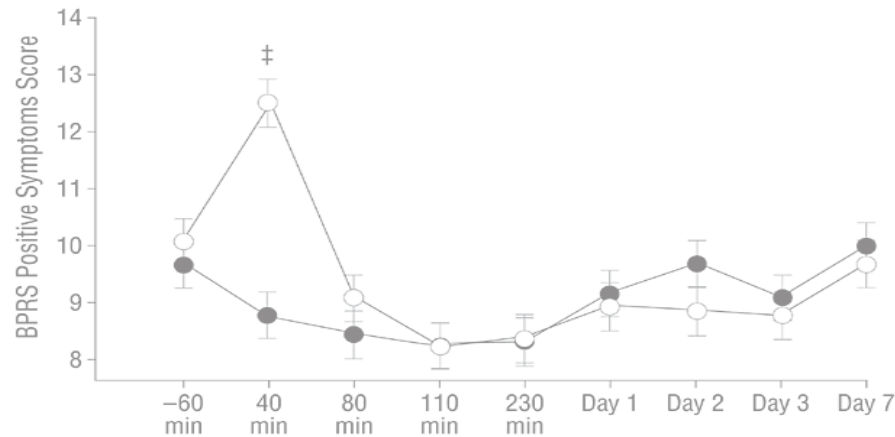
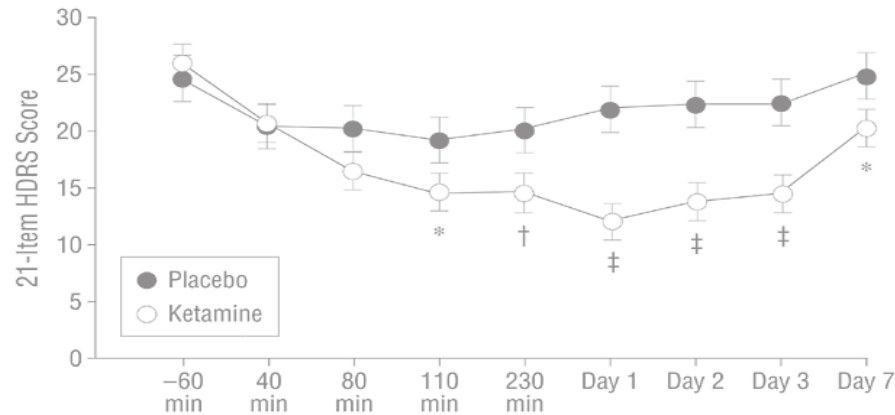
- **Signifikante Verbesserung von Prä zu Post**
- **Effektstärke prä-post HAMD-24 $d = 2.12$ (starker Effekt; Cohen, 1988)**
- **Effektstärke prä-post BDI $d = 1.34$ (starker Effekt; Cohen, 1988)**



Therapieresistente/chronische Depression

- Das Problem
- Kombination AD/PT
- Störungsspezifische Psychotherapie
- **Innovative medikamentöse Ansätze**

Ketamin



- **NMDA-Antagonist**
- **Anästhetikum**
- **0,5 mg/kg i.v. über 30 min**
- **Kurz anhaltende Wirkung**
- **UAW: Dissoziation**

Ketamin

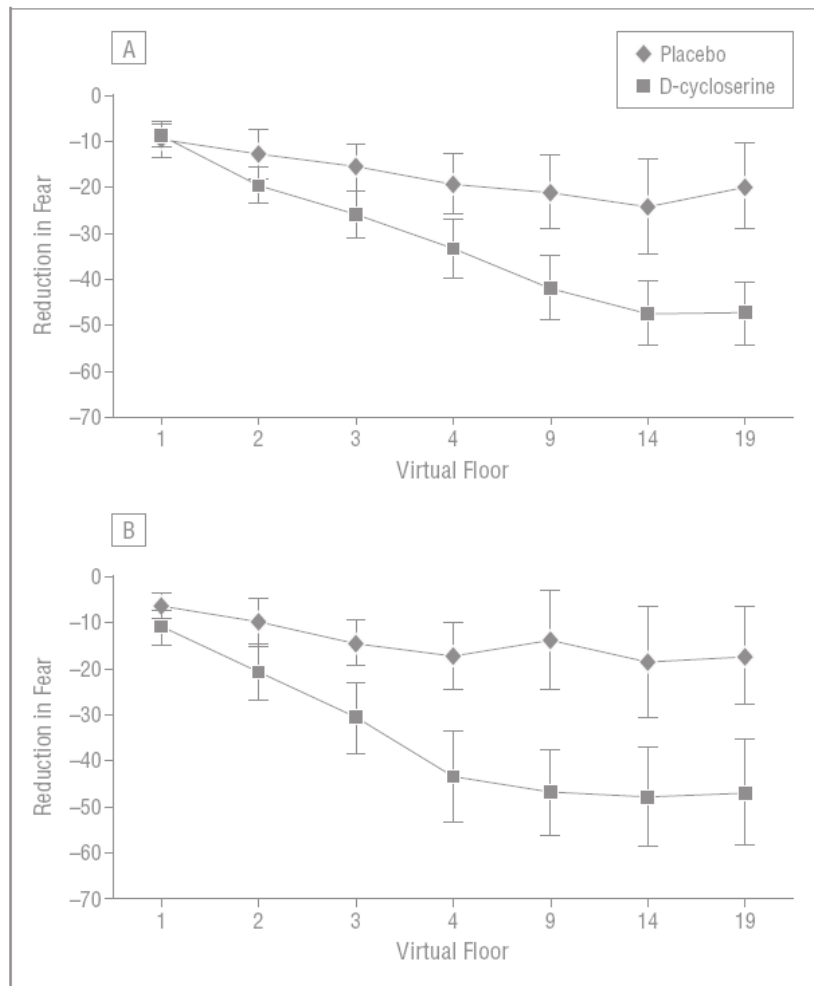
Chancen:

- Schnelle Stimmungsverbesserung (innerhalb von Minuten)

Risiken:

- Kurz anhaltender Effekt
- Aufwendige i.v.-Gabe
- Dissoziative Zustände

Augmentation von Psychotherapie mit D-Cycloserin

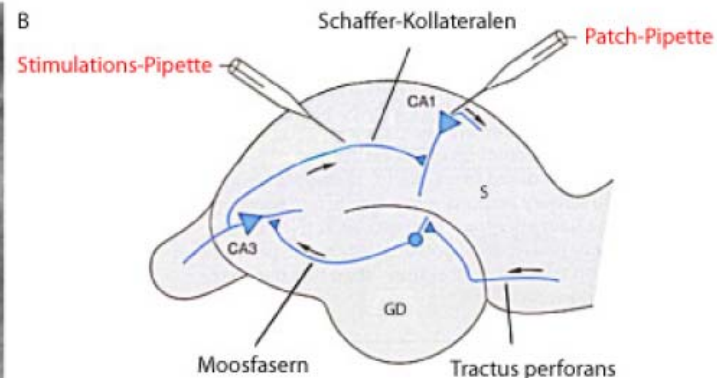
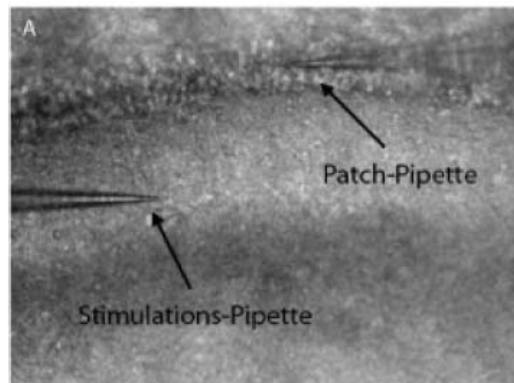
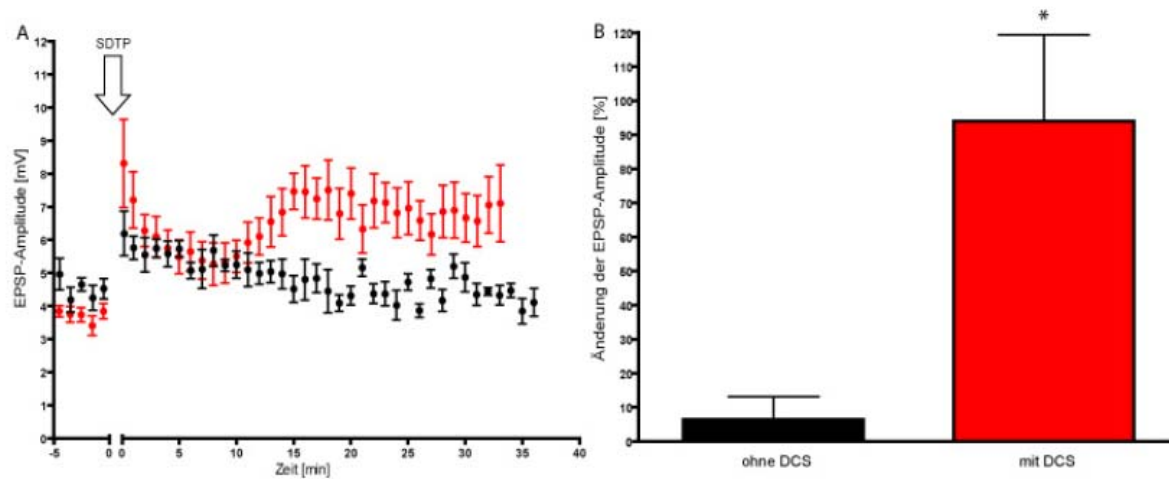


The *N*-Methyl-D-Aspartate Receptor Co-agonist D-Cycloserine Facilitates Declarative Learning and Hippocampal Activity in Humans

Oezguer A. Onur, Thomas E. Schlaepfer, Juraj Kukulja, Andreas Bauer, Haang Jeung, Alexandra Patin, David-Marian Otte, N. Jon Shah, Wolfgang Maier, Keith M. Kendrick, Gereon R. Fink, and René Hurlemann

- **Partieller NMDA-Agonist**
- **Tuberkulostatikum**
- **Neuroenhancer**
- **Augmentation von Expositionsverfahren**

Modulation der synaptischen Plastizität mit D-Cycloserin



D-Cycloserin

Chancen:

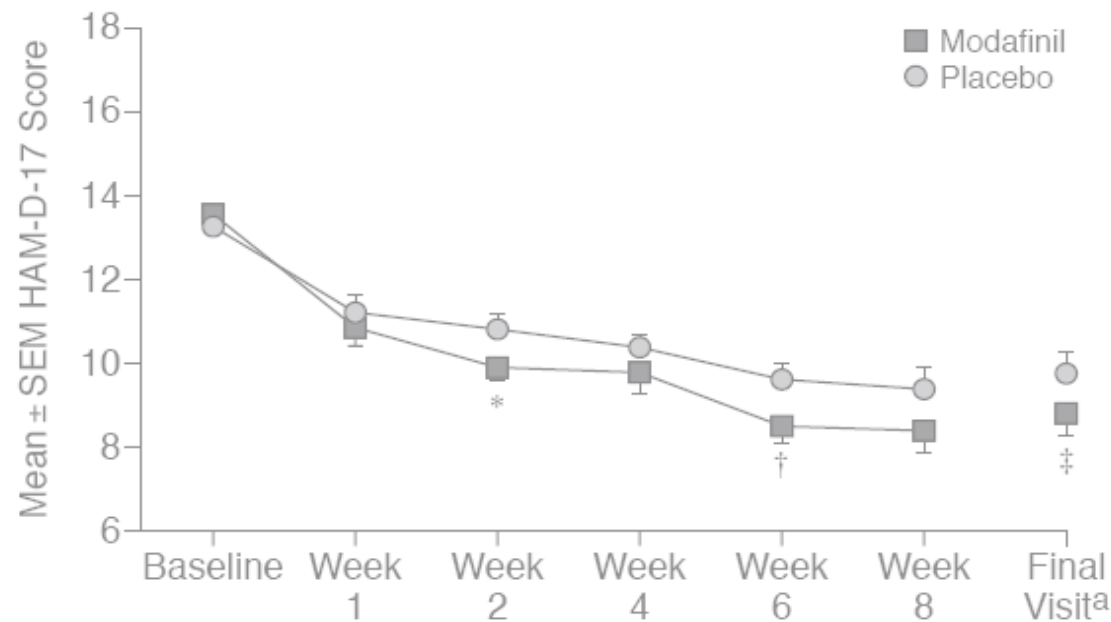
- Neurobiologisch begründetes Enhancement von Lernen und Extinktion
- Kann nach PT-Sitzung verabreicht werden

Risiken:

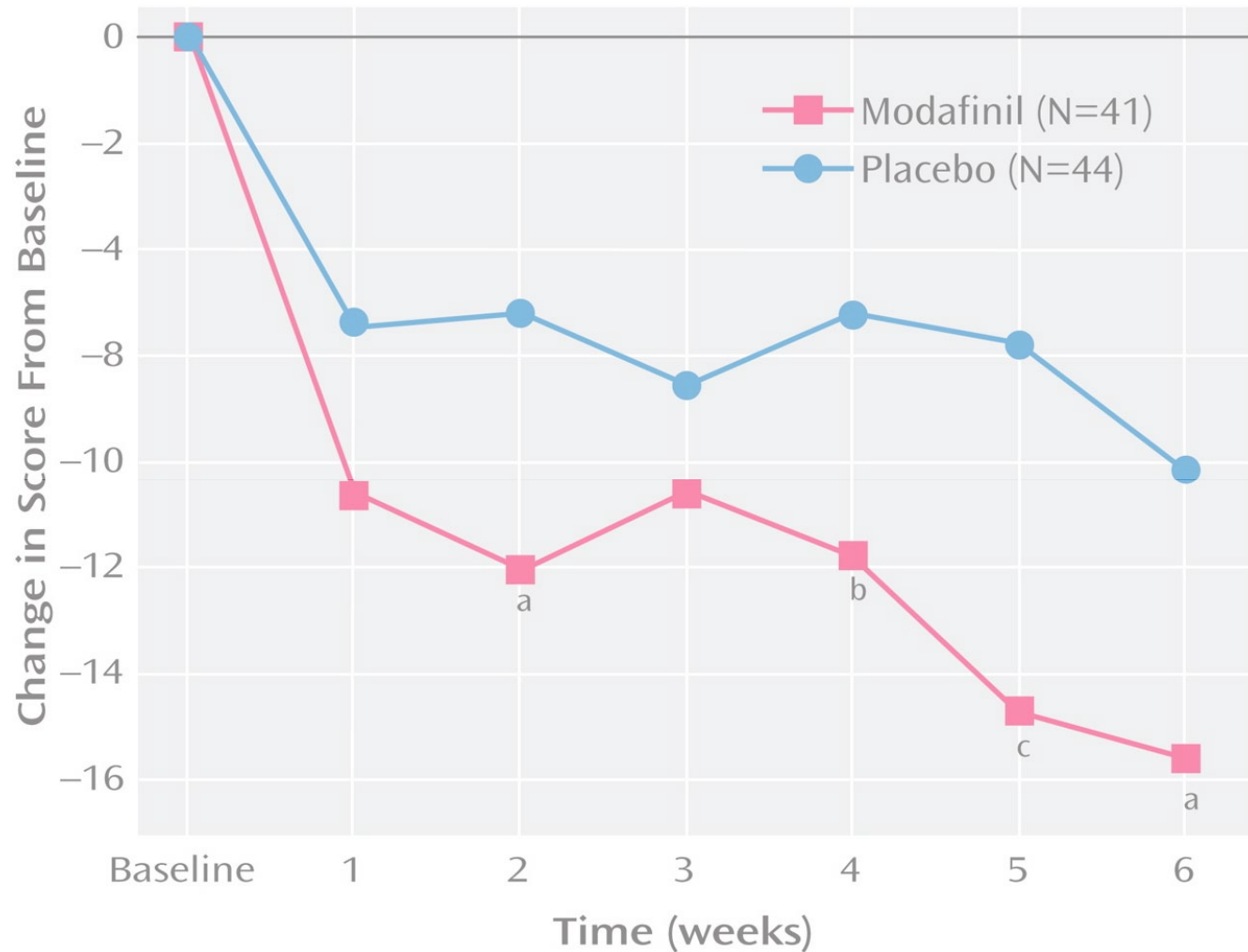
- Nicht zugelassen
- Wirkverlust bei hochfrequenter Einnahme

Modafinil-Augmentation bei unipolarer Depression

Figure 3. Change in 17-Item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) Scores With Modafinil Augmentation Versus Placebo (all patients, baseline to final visit)



Modafinil-Augmentation bei bipolarer Depression



Modafinil

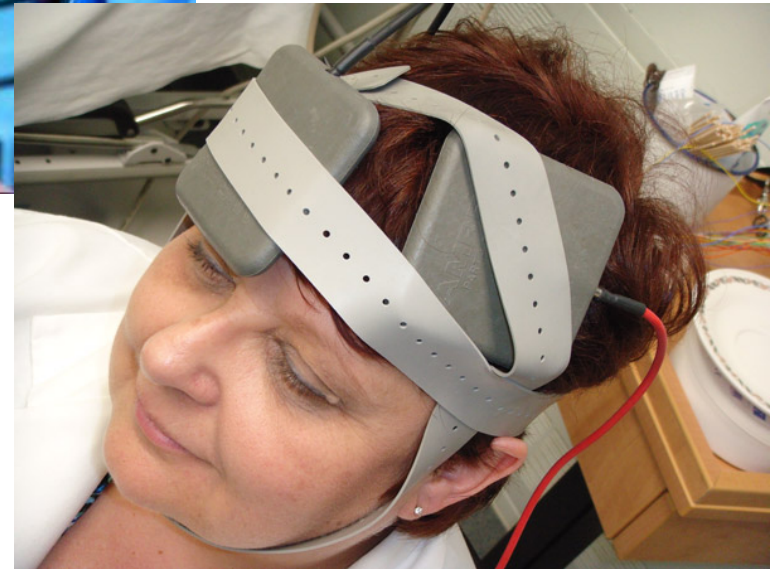
Chancen:

- Schnelle und teilweise hocheffektive Augmentation
- Besserung von Wachheit, Konzentration, Stimmung

Risiken:

- Suizidalität

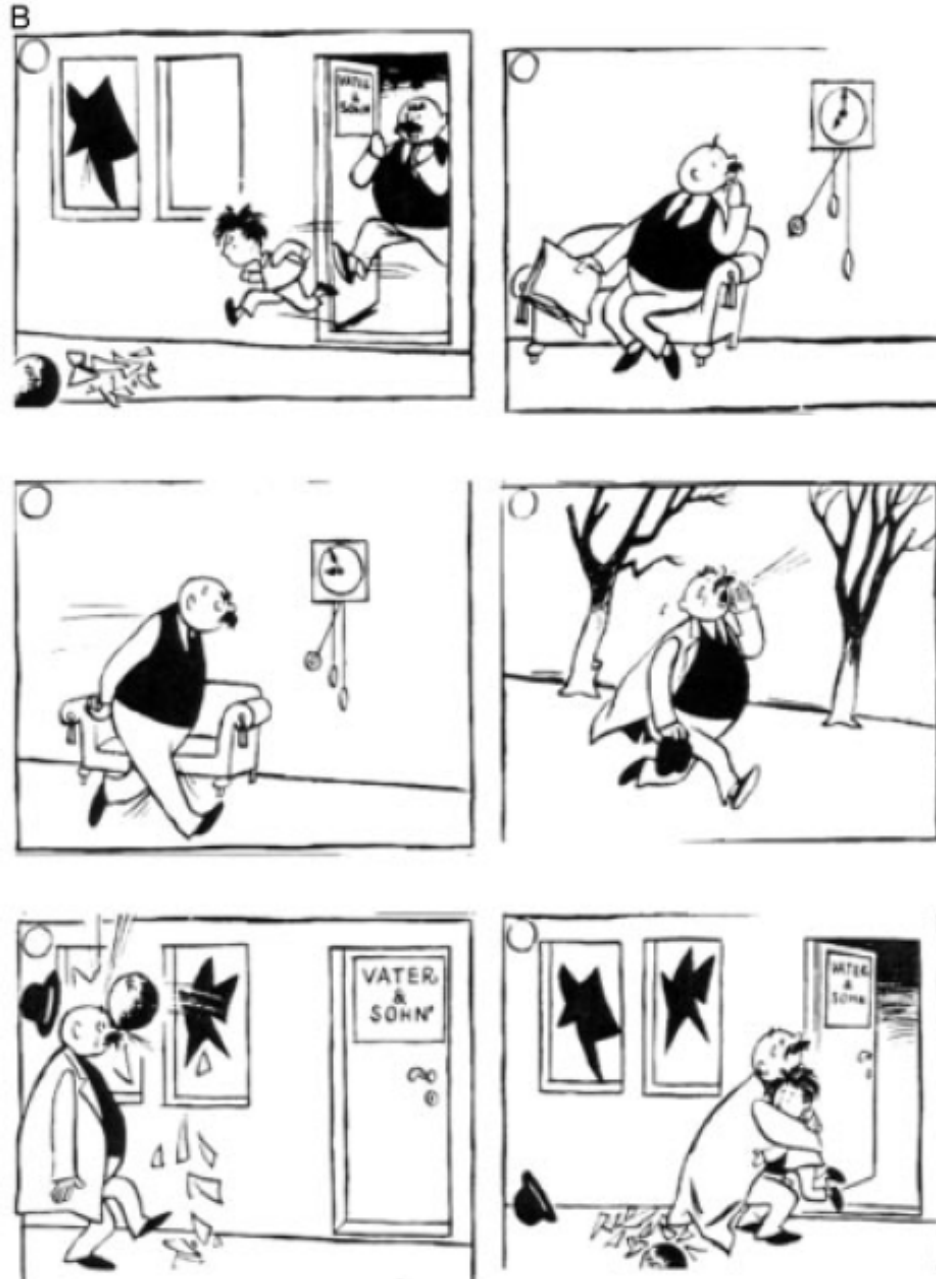
Augmentation durch Stimulationsverfahren



(Chronisch) Depressive haben Defizite bei...

- „Theory of Mind“
- Emotionserkennung
- Empathie
- Emotionaler Regulation
- Vertrauen
- Bindungsfähigkeit





Research Article

THEORY OF MIND DEFICITS IN CHRONICALLY DEPRESSED PATIENTS

Ingo Zobel, D.Clin.Psych.,^{1*} Doris Werden, D.Clin.Psych.,¹ Hans Linster, Ph.D.,² Petra Dykierck, Ph.D.,¹ Tobias Drieling, D.Clin.Psych.,¹ Mathias Berger, M.D.,¹ and Elisabeth Schramm, Ph.D.¹

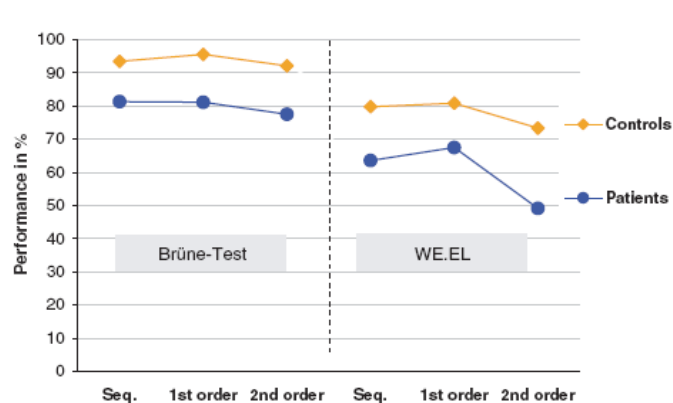


Figure 2. ToM performance in the Brüne-Test and in WE.EL. Seq., sequencing; 1st-order, first-order questions, 2nd-order, second-order questions.

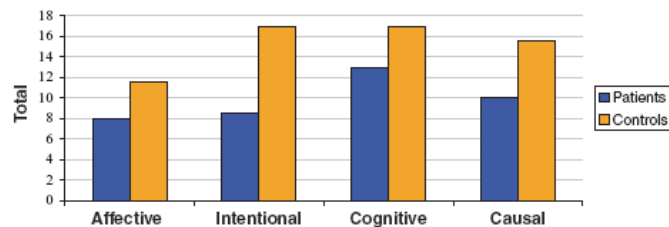


Figure 3. Narrative ToM-performance patients showed significant impairments in all narrative categories (all $P \leq .01$).



„Emotionales Enhancement“ durch Oxytocin

Behavioral/Systems/Cognitive

Oxytocin Enhances Amygdala-Dependent, Socially Reinforced Learning and Emotional Empathy in Humans

René Hurlemann,^{1*} Alexandra Patin,^{1*} Oezguer A. Onur,¹ Michael X. Cohen,² Tobias Baumgartner,¹ Sarah Metzler,¹ Isabel Dziobek,³ Juergen Gallinat,⁴ Michael Wagner,¹ Wolfgang Maier,¹ and Keith M. Kendrick⁵

¹Department of Psychiatry, University of Bonn, 53105 Bonn, Germany, ²Department of Psychology, University of Arizona, Tucson, Arizona 85721,

³Department of Educational Science and Psychology, University of Berlin, 14195 Berlin, Germany, ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine Berlin, 10117 Berlin, Germany, and ⁵Cognitive and Systems Neuroscience, The Babraham Institute, Babraham, Cambridge CB22 3AT, United Kingdom



„Emotionales Enhancement“ durch Oxytocin

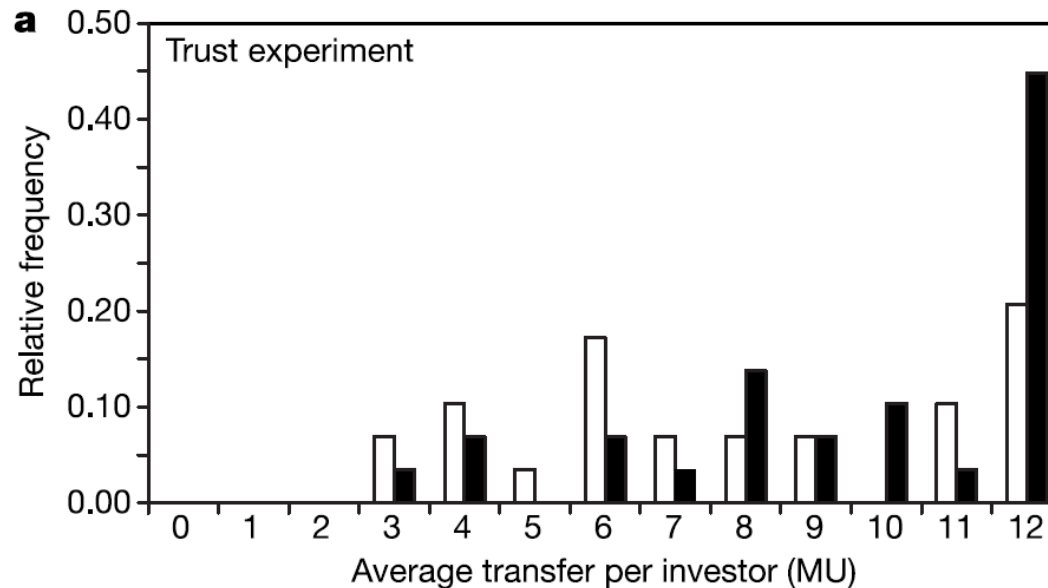
Vol 435|2 June 2005|doi:10.1038/nature03701

nature

LETTERS

Oxytocin increases trust in humans

Michael Kosfeld^{1*}, Markus Heinrichs^{2*}, Paul J. Zak³, Urs Fischbacher¹ & Ernst Fehr^{1,4}



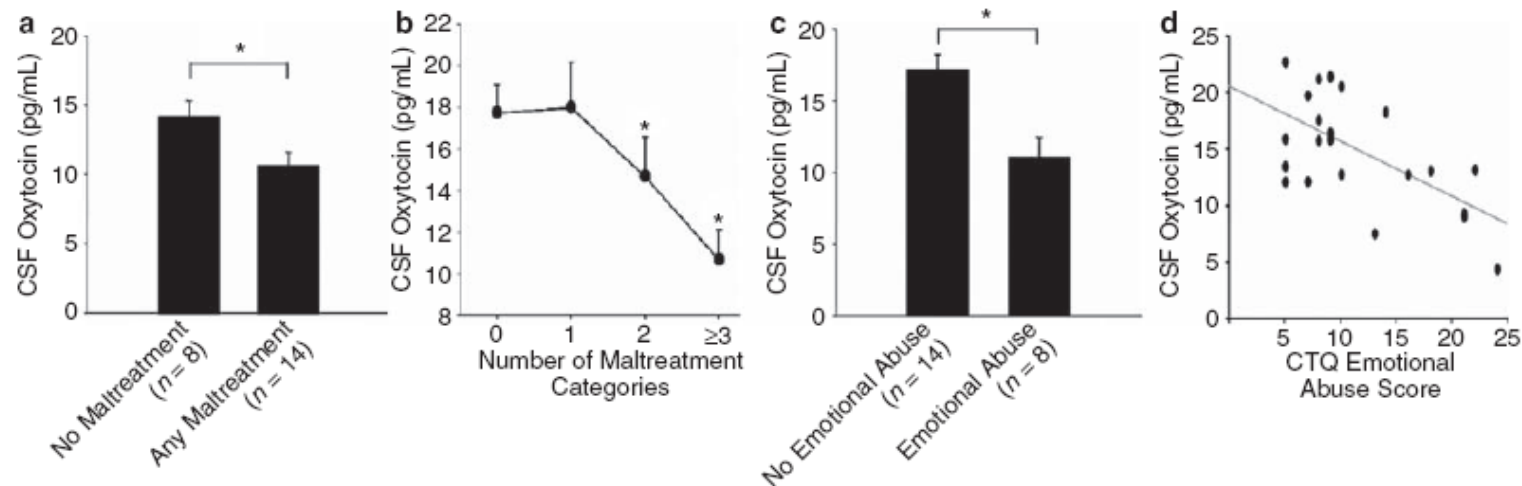


ORIGINAL ARTICLE

Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse

C Heim, LJ Young, DJ Newport, T Mletzko, AH Miller and CB Nemeroff

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, WMRB, Atlanta, GA, USA



- **Eigene neue Studie**
 - 50 chronisch Depressive, 25 gematchte Kontrollen
 - Emotionserkennung mit Eyetracking
 - Dot-Probe mit Eyetracking
 - Fragebögen & Genetik

 - 25 Oxytocin / 25 Placebo



	Group					
	KON (n=20)		PLA (n=24)		OT (n=19)	
	m	s.e.	m	s.e.	m	s.e.
Proximity (AAS)	21.7 _a	.7	15.6 _b	1.0	12.9 _b	1.0
Trust (AAS)	21.6 _a	.7	15.0 _b	.9	13.6 _b	1.0
Anxiety (AAS)	8.4 _a	.6	14.3 _b	.8	13.1 _b	1.2
Subscale Social Skills (AQ)	1.8 _a	.5	5.5 _b	.3	6.1 _b	.5
Subscale Attentional Switching (AQ)	2.6 _a	.5	6.7 _b	.3	5.1 _b	.6
Subscale Attention to Details (AQ)	3.7 _a	.5	4.3 _a	.5	4.3 _a	.7
Subscale Communication (AQ)	1.0 _a	.3	3.6 _b	.4	3.7 _b	.5
Subscale Imagination (AQ)	2.2 _a	.4	4.9 _b	.4	4.2 _b	.4
Autism (AQ)	11.3 _a	1.5	25.0 _b	1.2	23.3 _b	1.7
Perspective-taking (IRI)	18.9 _a	1.1	14.3 _b	1.0	16.7 _{a,b}	1.2
Fantasy (IRI)	14.7 _a	.9	11.6 _a	.8	13.6 _a	1.3
Empathic concern (IRI)	19.4 _a	.6	19.0 _a	.8	18.6 _a	1.2
Personal distress (IRI)	6.9 _a	.8	15.3 _b	1.0	12.8 _b	1.0
Summenwert IRI	57.5 _a	1.8	58.8 _a	2.4	59.8 _a	3.0
NEO - Neuroticism - mean score	1.0 _a	.2	2.9 _b	.1	2.7 _b	.2
NEO - Extraversion - mean score	2.6 _a	.2	1.4 _b	.1	1.2 _b	.2
NEO - Openness - mean score	2.8 _a	.2	2.3 _a	.1	2.3 _a	.2
NEO - Agreeableness - mean score	3.1 _a	.1	2.8 _a	.1	2.8 _a	.1
NEO -Conscientiousness - mean score	3.2 _a	.1	2.6 _b	.1	2.7 _b	.1
SIAS - sum score	13.8 _a	1.9	36.2 _b	2.9	38.2 _b	4.3
Openness sum score (FPI-R)	4.8 _a	.8	5.6 _a	.5	6.1 _a	.5
Trait Anxiety	34.4 _a	1.9	59.5 _b	1.8	62.7 _b	1.8
Trait Anger	17.6 _a	1.0	21.3 _a	1.0	20.4 _a	1.6

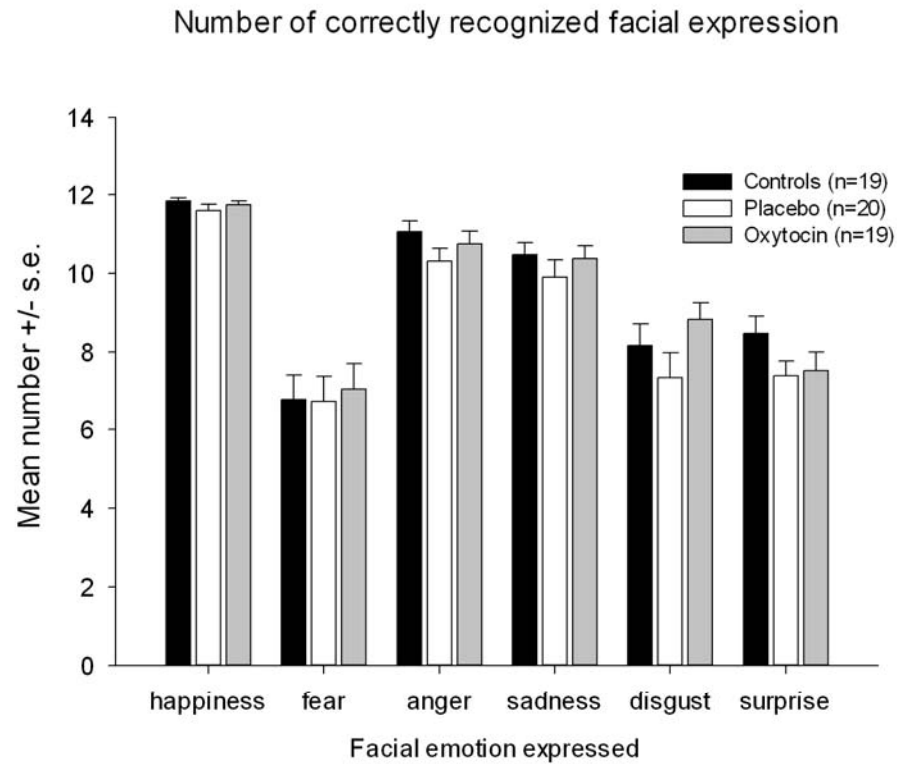
Comparative study of emotion recognition in 50 chronic depressives with and without Oxytocin and healthy controls

Press button as soon as you
recognize emotion!

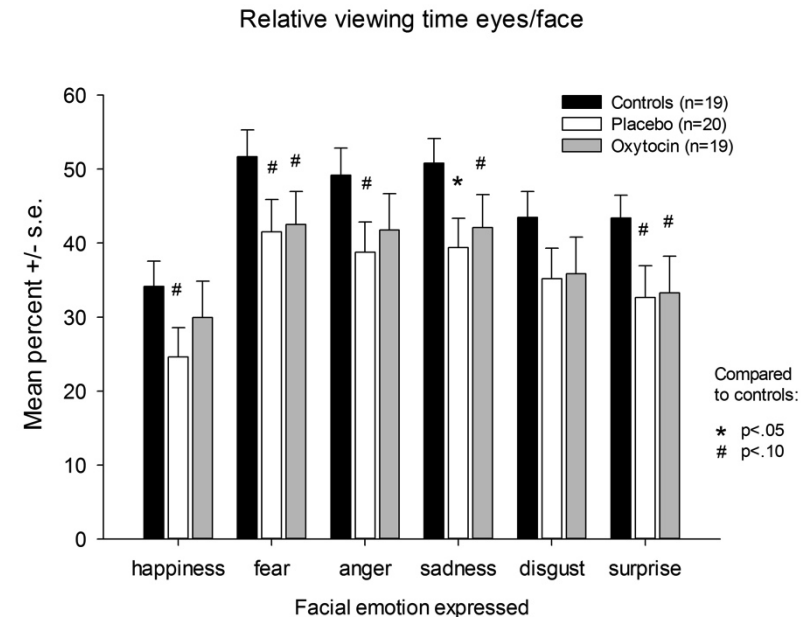
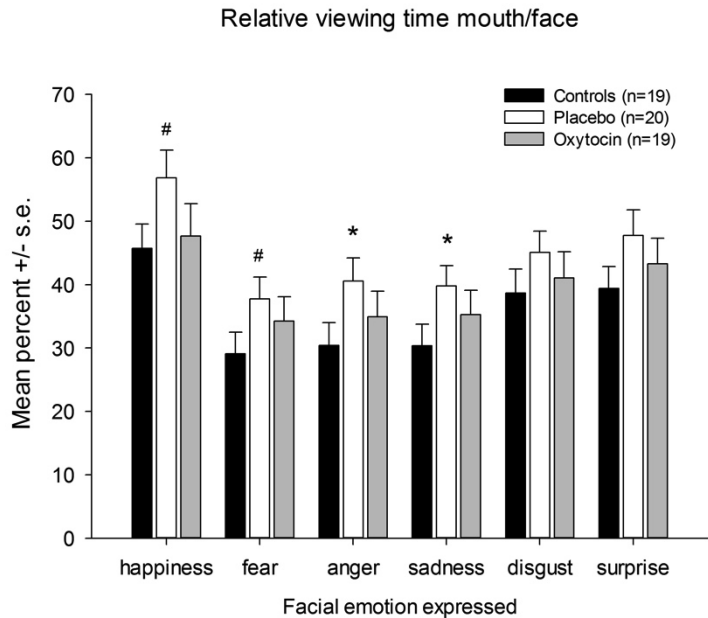


Label the emotion!

surprise fear anger sadness happiness disgust

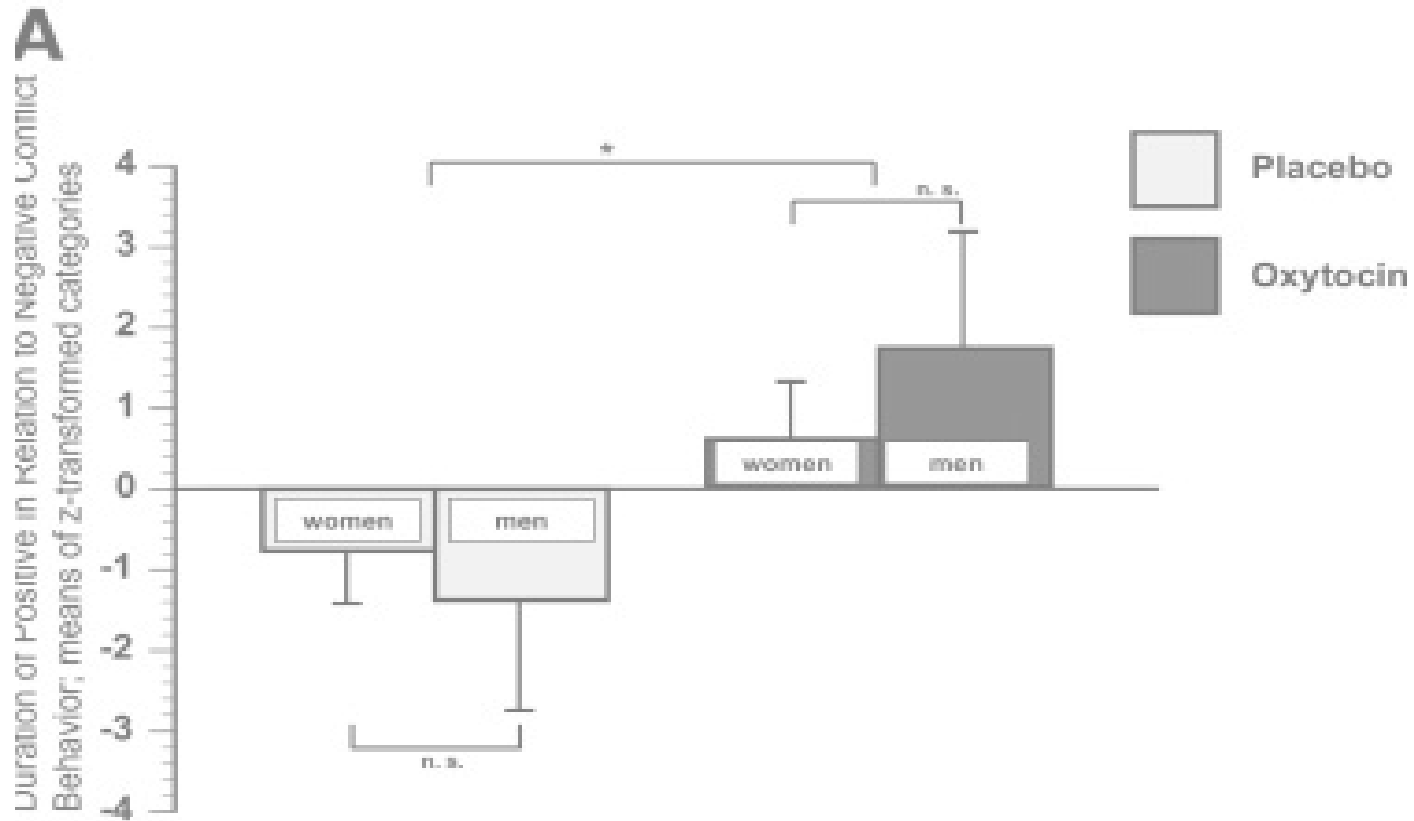


Emotionen werden in allen Gruppen gleich gut erkannt



Chronisch depressive Patienten wenden „autistische“ Strategien zur Emotionserkennung an

Augmentation von Psychotherapie mit Oxytocin



Oxytocin

Chancen:

- Greift in Bereiche ein, die für viele psychiatrische Erkrankungen von zentraler Bedeutung sind

Risiken:

- Keine abgeschlossenen Studien
- Unpraktische Applikation als Nasenspray

Zusammenfassung

- **Wirksamkeitsdefizit von AD in der Akutbehandlung**
- **Hohe Rate an therapierefraktären/chronischen Depressionen**
- **Kombination PT/AD sinnvoll**
- **Störungsspezifische Psychotherapie sinnvoll**
- **Medikamentöse Augmentation von Psychotherapie/Lernverstärkung als innovativer Therapieansatz**