

Aus der Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendpsychosomatik
des Zentrums für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. Michael Schulte-Markwort

**Antidepressive Pharmakotherapie
im Kindes- und Jugendalter**

Eine Anwendungsbeobachtung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von
Lena Wohlleben
aus Hamburg

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 5.9.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. M. Schulte-Markwort**

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: **Prof. Dr. P. Götze**

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: **Prof. Dr. K. Wiedemann**

In der Arbeit verwendete Abkürzungen:

MADR-S	Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale
DIKJ	Depressions-Inventar für Kinder und Jugendliche
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser (Skandinavische Nebenwirkungs-Erfassungs-Skala)
MAO-Inhibitoren	Monoaminoxidase-Inhibitoren (-Hemmer)
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NA	Noradrenalin
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Vorbemerkung zu sprachlichen Konventionen in dieser Arbeit:

Zur Bezeichnung eines Kollektivs von Personen beiderlei Geschlechts wird im Folgenden der Plural der männlichen Form gewählt, um sprachliche Umständlichkeiten zu vermeiden (z. B.: „Therapeuten“ oder „Patienten“).

Inhalt

1.	Einleitung	6
1.1.	Problemstellung	6
1.2.	Literaturrecherche	6
1.3.	Theoretische Annäherung	7
1.4.	Empirische Forschungsergebnisse	8
1.4.1.	Grundlagen der antidepressiven Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen	8
1.4.2.	Wirkungsspektrum und unerwünschte Wirkungen im Einzelnen	10
1.4.2.1.	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	10
1.4.2.2.	Serotonin-Noradrenalin-selektive Antidepressiva (SNRI)	12
1.4.2.3.	Johanniskrautpräparate (<i>Hypericum perforatum</i>)	13
1.4.2.4.	Trizyklische Antidepressiva (TZA)	14
1.4.2.5.	MAO-Inhibitoren	15
1.5.	Diskussion des Forschungsstands	16
1.6.	Fragestellung und Hypothesen	17
1.7.	Ziel der Arbeit	18
2.	Methode	19
2.1.	Wahl des Forschungsdesigns	19
2.2.	Wahl des Datenerhebungsverfahrens	19
2.3.	Variablenauswahl und -definition	19
2.4.	Funktionelle Variablenzuordnung	21
2.5.	Operationalisierung	21
2.6.	Stichprobenansatz	21
2.7.	Datenerhebung	22
2.8.	Vortest	24
2.9.	Auswertungsverfahren	25
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Darstellung der Stichprobe	26
3.1.1.	Gruppe aller untersuchten Patienten	26
3.1.1.1.	Beschreibung	26

3.1.1.2.	Alle Patienten nach Geschlechterverteilung	27
3.1.1.3.	Alle Patienten nach Altersverteilung	28
3.1.2.	In die Studie aufgenommene Patienten	29
3.1.2.1.	Altersverteilung in den Studiengruppen	29
3.1.2.2.	Geschlechterverteilung in den Studiengruppen	31
3.1.2.3.	Drop-outs	31
3.2.	Hauptergebnisse	31
3.3.	Nebenergebnisse	39
4.	Diskussion	41
4.1.	Ergebnisdiskussion	41
4.2.	Methodische Kritik	46
4.3.	Zusammenfassung und Ausblick	47
5.	Anhang	51
	Einzelverläufe	51
	Für Johanniskraut und SSRI modifizierte UKU	72
6.	Literatur	74
	Lebenslauf	80
	Danksagung	81
	Erklärung	82

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Zur antidepressiven Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter: Im Kindes- und Jugendalter werden die im Erwachsenenbereich bewährten Antidepressiva eingesetzt. Jedoch mangelt es bisher bei allen Substanzgruppen an Studien, die statistisch valide eine Wirksamkeit in dieser Altersgruppe beweisen würden. Für Trizyklika und SSRI gibt es einige Untersuchungen, die eine Wirksamkeit annehmen lassen, für SSRI auch einige wenige Studien, die eine Wirksamkeit im Vergleich zum Placebo nachweisen. Für SNRI und Johanniskrautextrakt fehlen solche Untersuchungen noch. Johanniskrautextrakt, SSRI und SNRI könnten aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils eine geeignete Behandlungsalternative zu den herkömmlichen trizyklischen Antidepressiva im Kindes- und Jugendalter darstellen.

1.2. Literaturrecherche

Datenquellen:

- Medline
- Embase
- Psyn dex (keine Ergebnisse)
- Psychlit (keine Ergebnisse)
- Aktuelle Erscheinungen:
Janssen-Cilag-Onkologie (e-mail-Service)
amedeo.com (e-mail-Service)

Strategie:

- Stichwortsuche im Internet, aktuelle abstracts per e-mail-Service

Suchwörter:

- **SSRI:** SSRI, selective serotonin-reuptake inhibitors, kombiniert mit: child, adolescent, (children, adolescents), depression, pharmacotherapy
- **Johanniskrautextrakt:** St-John's-wort, Johanniskrautextrakt, Hypericum perforatum, kombiniert mit: depression, child, adolescent, (children, adolescents), pharmacotherapy

Literaturarten

- Zeitschriftenartikel
- Bücher

Jahrgänge: 1990 bis Januar 2005

1.3. Theoretische Annäherung

Theorien/ Modelle:

Bei depressiven Störungen wird ein Transmitter-Ungleichgewicht (Dysbalance) angenommen. Antidepressiva sollen durch Hemmung der Rückresorption oder des enzymatischen Abbaus bestimmter Transmitter (Serotonin, Noradrenalin) die Konzentration dieser Transmitter erhöhen, um deren Wirkung zu verstärken. Des Weiteren wird vermutet, dass Antidepressiva langfristig die Erregbarkeit bestimmter Rezeptoren verändern, was den häufig um Wochen verzögerten Wirkungseintritt erklären könnte (Machleidt u. a. 1999).

Wirkungsmechanismus der trizyklischen Antidepressiva (TZA): TZA wirken hauptsächlich hemmend auf die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. In unterschiedlicher Ausprägung sind TZA Antagonisten an Muscarin-Rezeptoren, α_1 -Rezeptoren und H_1 - und H_2 -Rezeptoren. Diese Effekte haben keinen Einfluss auf die Wirkung, sind jedoch vermutlich Auslöser einer Reihe von unerwünschten Wirkungen wie Sedation, Verwirrtheit, orthostatischer Hypotonie und Akzentuierung dementieller Symptome. Es kann eine chinidinartige Wirkung bei hoher Dosierung auftreten, die zu Herzrhythmusstörungen bei gefährdeten Patienten führen kann (Schönhofer u. Schwabe, 2001).

Wirkungsmechanismus MAO-Inhibitoren: MAO-Inhibitoren hemmen die Monoaminoxidase und damit die zum Abbau erforderliche oxidative Desaminierung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Es gibt sowohl reversible als auch irreversible MAO-Inhibitoren. Unspezifische MAO-Inhibitoren hemmen sowohl die MAO_A und die MAO_B, spezifische nur die MAO_A.

Wirkungsmechanismus SSRI: SSRI hemmen selektiv den Serotonintransport in die präsynaptischen Nervenendigungen und bewirken damit einen Anstieg der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. SSRI haben aufgrund ihrer Selektivität weniger sedierende und anticholinerge Wirkungen als die TZA, sind deshalb

besser verträglich und werden als risikoärmer in der Anwendung bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung angesehen (Schönhofer u. Schwabe, 2001). Über die Langzeitwirkung und -nebenwirkungen der SSRI ist bisher noch wenig bekannt.

Wirkungsmechanismus SNRI: SNRI hemmen bevorzugt den Serotonin-Transport, außerdem den Noradrenalin-Transport. Sie haben also ein etwas breiteres Wirkungsspektrum als SSRI. Sie haben ebenso wie SSRI kaum anticholinerge Wirkungen (Schönhofer u. Schwabe, 2001).

Wirkungsmechanismus Johanniskrautextrakt: Johanniskrautextrakt besteht aus vielen verschiedenen Einzelsubstanzen, deren jeweilige Wirkung noch nicht endgültig erforscht ist. Der Johanniskrautextrakt beinhaltet verschiedene biologisch aktive Substanzen, z. B. Naphtodiantrone (u. a. Hypericin), Flavonoide, Biflavonoide, Phenylpropanoide, Phloroglucinole (u. a. Hyperforin), Xanthone, Gerbstoffe und ätherische Öle (Linde u. a. 1996). Welche dieser Substanzen für den klinisch beobachtbaren antidepressiven Effekt verantwortlich sind, konnte noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Die synaptosomale Aufnahme von Serotonin und Noradrenalin wurde durch den Gesamtextrakt in vitro signifikant gehemmt (Perovic 1995). Des Weiteren bewirkt der Extrakt eine Herabsetzung der Expression von Serotonin-Rezeptoren (Müller, Rossol 1993). Es wird davon ausgegangen, dass neben den verschiedenen Bestandteilen, deren Wirkung noch nicht ausreichend erforscht ist, das Hyperforin einen wichtigen Wirkstoff des Hypericum-Extraktes darstellt. Vermutlich ist die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung auf die Wirkung dieses Inhaltsstoffes zurück zu führen und könnte die antidepressive Wirkung von JKE erklären (Kaul 2000). Hyperforinreicher Extrakt zeigte in vivo eine signifikant höhere antidepressive Wirksamkeit als hyperforinärmer Extrakt (Chatterjee u. a. 1998).

1.4. Empirische Forschungsergebnisse

1.4.1. Grundlagen der antidepressiven Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen

Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter sind schwer einteilbar, es gibt viele verschiedene Formen, oft liegt eine Komorbidität verschiedener Krankheitsbilder vor. In Anbetracht dieser Tatsachen sind klinische und epidemiologische Daten häufig uneinheitlich und schwanken nicht unbeträchtlich (Knölker u. a. 2000). Bei Major Depression wurde in einer Studie eine Prävalenz von 2 % bei Kindern und 4 bis 8 % bei Jugendlichen festgestellt (Renaud u. a. 1999).

Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Antidepressiva unterscheiden sich in ihren Wirkungsspektren und sind deshalb bei den einzelnen Störungsbildern unterschiedlich gut wirksam. Im Kindes- und Jugendalter werden sie vor allem bei depressiven Störungen, Angst- und Zwangsstörungen eingesetzt. Gerade in dieser Altersgruppe, in der verschiedene Krankheitsbilder nicht immer klar voneinander abzugrenzen sind, richtet sich die antidepressive Pharmakotherapie mehr nach der Symptomatik, die Frage nach der Ätiologie rückt hier in den Hintergrund (Knölker u. a. 2000). Zur Auswahl eines Antidepressivums sollten verschiedene Kriterien herangezogen werden, wie das klinische Erscheinungsbild (Schwere der Erkrankung, Art der Schlafstörungen, Unruhe, Zwangssymptomatik) aber auch das Nebenwirkungsprofil (vor allem bei Risikopatienten) und die Akzeptanz der Familie hinsichtlich des Medikaments. Die Einteilung der Antidepressiva nach psychomotorischer Wirkung ist nur für kurzfristige Begleitwirkung, nicht für Langzeitbehandlung validiert und sollte deshalb kein Entscheidungskriterium bei der Wahl der Medikation sein (Kielholz-Schema siehe Tabelle 1, Einteilung nach Wirkmechanismen siehe Tabelle 2). Es hat sich in Untersuchungen gezeigt, dass bei der Therapie von Heranwachsenden sehr zurückhaltend mit der antidepressiven Psychopharmakotherapie umgegangen wird. Hier könnten Therapiemöglichkeiten eventuell besser ausgeschöpft werden (Strober u. a. 1998).

Die Medikation sollte ausreichend hoch dosiert werden (die mittlere Dosierungsempfehlung für Erwachsene in Relation zum Körpergewicht) und wegen des verzögerten Wirkungseintritts sollte sie über mindestens 6 Wochen erfolgen, bevor ein Absetzen des Medikaments wegen ausbleibender Besserung der Symptomatik erwogen wird. Das Risiko für in den ersten Tagen auftretende Nebenwirkungen lässt sich durch einen einschleichenden Therapiebeginn verringern. Bei der antidepressiven Pharmakotherapie sollte generell beachtet werden, dass antriebssteigernde Medikamente morgens und dämpfende Medikamente abends eingenommen werden sollten (Machleidt u. a. 1999).

Tabelle 1: Einteilung der Antidepressiva nach psychomotorischer Wirkung (Kielholz-Schema, z. B. in Küttler 1999)

Aktivierend	Psychomotorisch neutral	Sedierend
	trizyklische Antidepressiva	
Desipramin	Clomipramin	Amitriptilin
Nortriptylin	Imipramin	Amitriptilioxid
	Lofepramin	Doxepin
	Dibenzepin	Dothiepin
		Trimipramin
	tetrazyklische Antidepressiva	
		Maproletin
		Mianserin
	Selektive Antidepressiva	
Reboxetin	Citalopram	Mirtazapin
Viloxazin	Fluoxetin	Nefazodon
	Fluvoxamin	
	Paroxetin	
	Sertralin	
	Venlafaxin	
	Hypericum	
	MAO-Inhibitoren	
		Moclobemid
		Tranlycypromin

Tabelle 2: Einteilung der Antidepressiva nach Wirkmechanismen (nach Laux 2000)

Antidepressivum	Wirkmechanismus
Trizyklische Antidepressiva	NA- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung sowie Effekte auf andere Rezeptoren
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmung
Reboxetin	NA-Wiederaufnahmehemmung
Venlafaxin	Serotonin- und NA-Wiederaufnahmehemmung
Mirtazapin	Serotonin (5-HT _{2,3}) und α_2 -Rezeptorblockade
Nefazodon	Serotonin-Wiederaufnahmehemmung und 5-HT ₂ -Rezeptorblockade
Tranlycypromin	Monoaminoxodasehemmung: nichtselektiv, irreversibel
Moclobemid	Monoaminoxidasehemmung: selektiv, reversibel
Hypericum perforatum	Genauer Wirkmechanismus nicht bekannt

1.4.2. Wirkungsspektrum und unerwünschte Wirkungen im Einzelnen

1.4.2.1. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Wirkungsspektrum und Anwendungsgebiete: Im Erwachsenenbereich haben die SSRI in den letzten 10 Jahren eine große Verbreitung gefunden und werden aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit und einfacheren Dosierung (1 Tablette pro Tag) vermehrt auch von fachfremden Ärzten verschrieben. SSRI werden sowohl bei depressiven Krankheitsbildern, vor allem bei leichten bis mittelschweren Depressionen,

als auch bei Zwangssymptomatikern eingesetzt (Machleidt u. a. 1999). In ihrer Effektivität haben sich SSRI als ähnlich wirksam wie Trizyklika erwiesen (Geddes u. a. 2001).

Nebenwirkungsprofil: Die Compliance ist wegen der besseren klinischen Verträglichkeit im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva höher. Bei bestehender Suizidalität sollte beachtet werden, dass die antriebssteigernde Wirkung häufig vor der antidepressiven Wirkung einsetzt. Die einzelnen SSRI unterscheiden sich in ihrem Nebenwirkungsprofil kaum, es bestehen jedoch erhebliche Unterschiede in ihrer Halbwertszeit durch teilweise aktive Metaboliten. Die anticholinergen Nebenwirkungen von SSRI sind im Vergleich zu denen der Trizyklika zu vernachlässigen. Am häufigsten als Nebenwirkungen der SSRI beschrieben werden gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe oder Obstipation. Weiterhin als Nebenwirkungen können Unruhe, Schwitzen, Nausea, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Tremor und sexuelle Dysfunktion auftreten (Ruhrmann 1997). In Studien hatte die Behandlung mit SSRI bisher keine großen Auswirkungen auf die Laborwerte und lebenswichtige Körperfunktionen zur Folge (Claghorn u. a. 1992). Unter SSRI können aber auch schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten wie beispielsweise das lebensbedrohliche Serotonin-Syndrom. Dieses kann vor allem bei Kombination mit MAO-Inhibitoren auftreten, weshalb diese Kombination kontraindiziert ist (Knölker u. a. 2000; Machleidt u. a. 1999). Inzwischen wurden einige Warnungen vor der Anwendung von SSRI im Kindes- und Jugendalter veröffentlicht. 2004 warnte die FDA (Food and Drug Administration, US-amerikanische Arzneimittelbehörde) vor Anwendung von SSRI in dieser Altersgruppe, aufgrund von Berichten über verstärkte Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen. Im April 2004 veröffentlichten Whittington u. a. eine Studie mit der Schlussfolgerung, dass außer Fluoxetin alle untersuchten SSRI mit negativen Ereignissen assoziiert waren. 2005 empfiehlt die EMEA (European Medicines Agency) den Zulassungsbehörden die Einführung von stärkeren Warnhinweisen bei SSRI und SNRI für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, vor allem der Hinweis auf das Risiko von Suizidversuchen oder –gedanken sowie feinseligem Verhalten wie Aggression, oppositionellem Verhalten oder Wut.

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter: In den deutschen AWMF-Leitlinien gelten nach wie vor im Kindes- und Jugendalter trizyklische Antidepressiva als Mittel der ersten Wahl, während in vielen Ländern SSRI als Standard-Antidepressiva in dieser Altersgruppe eingesetzt werden. SSRI werden jedoch auch hier zunehmend in dieser Altersgruppe erfolgreich eingesetzt (Knölker u. a. 2000).

Ein antidepressiver Effekt von SSRI in dieser Altersgruppe konnte erstmalig 1997 im Rahmen einer placebokontrollierten Studie von Emslie u. a. nachgewiesen werden, was in einer weiteren Studie von Emslie u. a. 2002 bestätigt wurde. Die meisten kontrollierten Wirksamkeitsstudien im Kindes- und Jugendalter vergleichen SSRI mit herkömmlichen Antidepressiva (Trizyklika) und zeigen für beide Substanzgruppen gleichwertige Ergebnisse. Diese Studienergebnisse müssen jedoch kritisch bewertet werden, da auch die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva in dieser Altersgruppe noch nicht nachgewiesen werden konnte. In einigen weiteren Studien mit ähnlichem Design wie die Studien von Emslie u. a. (Simenon u. a. 1990, Mandoki u. a. 1997) zeigte sich allenfalls ein leichter positiver Effekt. SSRI scheinen im Kindes- und Jugendalter also effektiv zu sein, es gibt aber immer noch insgesamt zu wenig gesicherte Erkenntnisse in dieser Altersgruppe (Ambrosini 2000). Vor allem fehlen Studien über Pharmakokinetik und Langzeit-Nebenwirkungen in dieser Altersgruppe (Renaud u. a. 1999). SSRI werden im Kindes- und Jugendalter vor allem bei depressiven Störungen, Angst- und Zwangsstörungen eingesetzt, aber es gibt auch Anwendungsberichte bei vielen anderen Krankheitsbildern wie Autismus, Tourette-Syndrom, Anorexie, Konzentrationsstörungen und Hyperaktivität, sozialen Phobien, Prader-Willi-Syndrom, Lesch-Nyhan-Syndrom und Enuresis (Stilke 1997; DeVane u. Salle 1996).

Es sind kaum ernstere Komplikationen bei Überdosierung von SSRI bei Kindern und Jugendlichen bekannt, sie erweisen sich damit sicherer als trizyklische Antidepressiva (Myers u. Krenzelok 1997). Es gibt Einzelfallberichte über verschiedene unter der Therapie mit SSRI bei Kindern und Jugendlichen aufgetretene Störungen, im Einzelnen: sexuelle Funktionsstörungen (1 Fall, Carek 1996), manische Symptome (mehrere Fälle, Grubbs 1997; Diler und Avci 1999), Auftreten von Hämatomen und Nasenbluten (mehrere Fälle, Lake u. a. 2000), Auftreten von Tachyarrhythmien bei Kombination mit Amphetaminen (1 Fall, Gracious 1999).

1.4.2.2. Serotonin-Noradrenalin-selektive Antidepressiva (SNRI)

Wirkungsspektrum und Anwendungsgebiete: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind eine Weiterentwicklung der SSRI, sie kamen in der zweiten Hälfte der 90er Jahre auf den Markt. Sie hemmen selektiv Serotonin- und Noradrenalin-Rezeptoren, weisen also im Vergleich zu SSRI ein erweitertes Wirkungsspektrum auf. Deshalb sollen sie auch ein breiteres Spektrum an depressiven Patienten erreichen, außerdem wird sich ein schnellerer Wirkungseintritt erhofft (Guelfi u. a. 1995, Rickels u. a. 1995, Benkert u. a. 1996).

Nebenwirkungsprofil: Hinsichtlich der Nebenwirkungen ähneln die Beschwerden denen unter SSRI. Unter höherer Dosierung kann es durch die noradrenerge Wirkung zu einer leichten Blutdrucksteigerung kommen (Sinclair u. a. 1998).

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter: Im Kindes- und Jugendalter sind diese Substanzen bisher nur in einer kontrollierten Studie zu Venlafaxin von Mandoki u. a. (1997) untersucht worden. In dieser Studie konnte die deutliche Abnahme depressiver Symptome unter SNRI (gemessen mit HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, CBCL: Child Behaviour Checklist) nicht auf die Medikation zurückgeführt werden, wobei beachtet werden muss, dass in dieser Studie eine relativ niedrige Dosis eingesetzt wurde. Über Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter ist bei SNRI noch wenig bekannt.

1.4.2.3. Johanniskrautpräparate (*Hypericum perforatum*)

Wirkungsspektrum und Anwendungsgebiete: Johanniskrautextrakt gehört in Deutschland inzwischen zu den meist verordneten Antidepressiva im Erwachsenenbereich, nicht selten wird es auch in Selbstmedikation eingenommen. Es wird in großem Umfang bei leichten und mittelschweren Depressionen, psychovegetativen Verstimmungszuständen, Ängsten und nervöser Unruhe eingesetzt. Johanniskrautextrakt zeigte sich in mehreren randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten Studien bei Erwachsenen als wirksamer als Placebos und ähnlich wirksam wie SSRI und TZA mit deutlich weniger Nebenwirkungen (Käufeler u. a. 2001; Linde u. Mulrow, 2001; Linde u. a. 1996; Müller u. a. 2000; Gaster u. Holroyd, 2000, Sommer 1993, Hängsen u. a. 1993, Schrader 2000).

Nebenwirkungsprofil: Bei Johanniskrautextrakt wurden in vielen Studien deutlich weniger und weniger ernsthafte Nebenwirkungen festgestellt als bei den herkömmlichen Antidepressiva, es wurden bisher auch keine Auswirkungen auf Blutwerte und EKG festgestellt (Käufeler u. a. 2001). Auch während einer längeren Beobachtung über 3 Monate zeigten sich keine signifikanten Nebenwirkungen, Johanniskrautextrakt scheint in der Langzeittherapie deutlich besser verträglich als in der Akuttherapie (Schmidt u. a. 1999). Das Nebenwirkungsprofil besteht im Einzelnen hauptsächlich aus gastrointestinalen Beschwerden, allergischen Reaktionen, Müdigkeit und Unruhe (Woelk u. a. 1993). In einer Untersuchung an gesunden Probanden zur Photosensibilität bei Johanniskrauteinnahme konnten Brockmöller u. a. (1997) eine Reduktion der Schwelle für die Entwicklung eines Sonnenbrands um 21 % feststellen. Bisher sind keine schädigenden Wirkungen in der Schwangerschaft bekannt,

es gibt bis jetzt allerdings nur wenig Berichte darüber (Grush u. a. 1998). Es gibt mehrere Berichte über die Senkung des Cyclosporin A-Spiegels bei transplantierten Patienten unter Johanniskrautextrakt (Breidenbach u. a. 2000). Auch scheint Johanniskrautextrakt einen Einfluss auf die Plasmaspiegel des Prolaktins (Senkung) und des Wachstumshormons (Anstieg) zu haben (Franklin u. a. 1999).

Besonderheiten im Kindes und Jugendalter: Im Kindes- und Jugendalter sind bisher keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit des Johanniskrautextrakts durchgeführt worden. Offene Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Kindern und Jugendlichen bestätigen die vermutete Wirksamkeit und gute Verträglichkeit der Präparate (Walter u. Rey 1999). Zu Nebenwirkungen sind im Kindes- und Jugendalter noch keine gesicherten Erkenntnisse vorhanden. In mehreren Fallberichten ist eine gute Verträglichkeit im Kindes- und Jugendalter beschrieben worden (Walter u. Rey, 1999).

1.4.2.4. Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Wirkungsspektrum und Anwendungsgebiete: Trizyklische Antidepressiva gehören zu den klassischen Antidepressiva, ihre ersten Vertreter waren Imipramin und Amitriptylin. Innerhalb der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva gibt es sowohl Substanzen mit einer eher sedierenden Hauptwirkung (z. B. Amitriptylin), als auch solche mit antriebssteigernder Wirkung (z. B. Desipramin). Auch bei Zwangsstörungen können trizyklische Antidepressiva (Imipramin, Clomipramin) angewendet werden (Machleidt 1999).

Nebenwirkungsprofil: Im Vergleich zu neueren Antidepressiva zeigen Trizyklika ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Im Vordergrund bei den Nebenwirkungen der Trizyklika stehen die anticholinergen Wirkungen, die atropinartige Nebenwirkungen hervorrufen. Dazu gehören z. B. Tachykardie, Mundtrockenheit, Mydriasis (cave: Glaukom), Obstipation, Sedierung, Akkomodations- und Miktionsstörungen (cave: Prostatahypertrophie), Tremor und erniedrigte Krampfschwelle und Störungen der Schweißregulation. Des Weiteren können Trizyklika epigastrische Beschwerden und Leberfunktionsstörungen auslösen. Zu den ernsthaften Nebenwirkungen zählen auch kardiovaskuläre Wirkungen (Tachykardie, Schwindel, orthostatische Dysregulation) sowie die Kardiotoxizität in hoher Dosierung, insbesondere Herzmuskelschäden und Schäden am Reizleitungssystem (Kutcher u. a. 1994).

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter: Trizyklische Antidepressiva werden seit Jahrzehnten auch im Kindes- und Jugendalter sowohl bei depressiven Syndromen als auch bei Zwangsstörungen und enuretischer Symptomatik eingesetzt. Die Anwendung von trizyklischen Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen zeigt nicht die gleichen Erfolge wie im Erwachsenenbereich (Knölker u. a. 2000). Trizyklika sind die meist untersuchtesten Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen. Meta-Analysen ergaben allenfalls einen marginalen antidepressiven Effekt trizyklischer Substanzen. Kontrollierte Studien zu diesem Patientenkollektiv sind erst Anfang der achtziger Jahre durchgeführt worden, allerdings mit kleinen Fallzahlen. Die erste doppelblind-placebokontrollierte Studie ist 1987 von Puig-Antich u. a. publiziert worden und untersucht die Wirksamkeit von Imipramin bei 38 Patienten im Alter zwischen 6 und 14 Jahren. Im Laufe der nächsten 10 Jahre wurden fast ein Dutzend vergleichbarer Studien zu Amitriptylin, Clomipramin und Nortriptylin veröffentlicht. Die Ergebnisse zeigen im Kindes- und Jugendalter keine Überlegenheit trizyklischer Antidepressiva gegenüber Placebos. Andere Studien zeigten ebenfalls keine Überlegenheit von Trizyklika gegenüber Placebos im Kindes- und Jugendalter (Campbell und Cueva 1995; Kutcher 1997; Hammen u. a. 1999; Ambrosini 2000).

1.4.2.5. MAO-Inhibitoren

Wirkungsspektrum und Anwendungsgebiete: Es gibt irreversible MAO-Inhibitoren und als deren Weiterentwicklung die reversiblen MAO-Inhibitoren, die selektiv nur die MAO_A hemmen. Die Entwicklung der reversiblen MAO_A-Inhibitoren (in Deutschland ist momentan Moclobemid zugelassen) hat die für die irreversiblen MAO-Inhibitoren erforderlichen Diätrestriktionen unnötig werden lassen. Auch aufgrund der durch das Wirkungsprofil (hauptsächlich antriebssteigernd) bedingten erhöhten Suizidgefahr werden die irreversiblen MAO-Inhibitoren heute kaum noch verordnet.

Nebenwirkungsprofil: Bei den irreversiblen MAO-Inhibitoren muss eine besondere tyraminarme Diät eingehalten werden, da durch die erhöhte Katecholaminwirkung schon bei Zufuhr tyraminhaltiger Nahrung eine Wirkungsverstärkung und dadurch Blutdruckkrisen ausgelöst werden können. Bei den reversiblen, MAO_A-spezifischen MAO-Inhibitoren ist keine spezielle Diät mehr erforderlich. Hier ist als häufigste Nebenwirkung Übelkeit beschrieben worden, bei Überdosierung können EKG-Veränderungen auftreten (QT-Verlängerung, T-Wellen-Verbreiterung) (Küttler 1999). Wegen des Risikos der Auslösung eines Serotonin-Syndroms dürfen MAO-

Inhibitoren nicht mit SSRI kombiniert werden (Knölker u. a. 2000; Machleidt u. a. 1999).

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter: Bis vor einiger Zeit galten MAO-Inhibitoren aufgrund der Notwendigkeit der Einhaltung einer spezifischen Diät (Vermeidung von tyraminhaltigen Nahrungsmitteln) und möglicher schwerer Nebenwirkungen als kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen. Durch die Einführung von Moclobemid hat sich diese Kontraindikation relativiert (Knölker u. a. 2000). MAO-Inhibitoren zeigen bei therapieresistenten Depressionen gute Wirksamkeit und es liegen positive Erfahrungsberichte auch bei Kindern und Jugendlichen (auch im Zusammenhang mit dem hyperkinetischen Syndrom) vor (Ryan u. a. 1988). Kontrollierte Studien bezüglich der Anwendung von reversiblen MAO-Inhibitoren im Kindes- und Jugendalter gibt es bisher nicht. Aus diesem Grunde gibt es auch noch keine gesicherten Erkenntnisse über Nebenwirkungen in dieser Altersgruppe.

1.5. Diskussion des Forschungsstands

Durch die Entwicklung neuer antidepressiv wirksamer Substanzen wie SSRI und SNRI ist es im Erwachsenenbereich in den letzten Jahren zu einem deutlichen Wandel der antidepressiven Pharmakotherapie gekommen. Die neueren Substanzen haben sich vor allem in ihrer Verträglichkeit und Anwendbarkeit durch unkomplizierte Dosierung verbessert. Serotonin-selektive und Noradrenalin-selektive Antidepressiva gelten inzwischen als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung depressiver Syndrome bei Erwachsenen. Auch Johanniskrautpräparate werden vor allem im deutschsprachigen Raum immer häufiger zur antidepressiven Therapie eingesetzt.

Zur Frage nach der Wirksamkeit von antidepressiver Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter besteht jedoch noch sehr viel Forschungsbedarf. Eine antidepressive Wirksamkeit in dieser Altersgruppe konnte bisher nur für SSRI placebokontrolliert belegt werden. Ursachen für den fehlenden Nachweis der antidepressiven Wirkung sind jedoch nicht nur in der Tatsache der relativ wenigen Studien mit vergleichsweise geringen Fallzahlen zu suchen, sondern auch und vor allem in den besonderen Gegebenheiten bei depressiven Kindern und Jugendlichen. Unterschiede zu erwachsenen depressiven Patienten können sich auf verschiedene Weisen äußern:

- Es besteht eine stärkere Fluktuation depressiver Symptome bei Kindern und Jugendlichen.

- Es wurden höhere Placebo-Response-Raten in dieser Altersgruppe beobachtet (Nissen u. a. 1998; Keck u. a. 2000; Campbell u. Cueva 1995).
- Es gibt eine vom Erwachsenen unterschiedliche Pharmakodynamik und Metabolisierung von Antidepressiva bei präpubertären Patienten (Wagner u. Ambrosini 2001), eventuell erfolgt eine schnellere Elimination der trizyklischen Antidepressiva bei Kindern (Wilson u. a. 1995).

Gerade im Kindes- und Jugendalter besteht hoher Forschungsbedarf in der antidepressiven Pharmakotherapie, wobei der Schwerpunkt auf die anscheinend besser verträglichen neueren Substanzen gelegt werden sollte.

1.6. Fragestellung und Hypothesen

Fragestellungen:

- Zeigt die antidepressive Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen einen antidepressiven Effekt?
- Wenn ja, welcher Art und von welcher Intensität ist dieser Effekt und gibt es darin Unterschiede zwischen den verschiedenen eingesetzten Substanzen?
- Rufen die eingesetzten Antidepressiva Nebenwirkungen hervor?
- Wenn ja, welcher Art und von welcher Intensität sind diese Nebenwirkungen und gibt es darin Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen?
- Wie sieht die mögliche Verwendung der Messinstrumente für eine spätere, größer angelegte Studie aus?

Hypothesen:

- Es wird ein antidepressiver Effekt von der angewendeten Pharmakotherapie erwartet.
- Es werden bei den eingesetzten SSRI geringe Nebenwirkungen erwartet.
- Es wird erwartet, dass die in dieser Studie eingesetzten Fragebögen als Messinstrumente für Vergleichsstudien von Medikamenten im Kindes- und Jugendalter geeignet sind.

1.7. Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es, vorläufige Erkenntnisse in der antidepressiven Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen zu gewinnen. Dadurch könnten neue Behandlungsmöglichkeiten mit besser verträglichen Medikamenten eröffnet werden. Da diese Studie als Anwendungsbeobachtung konzipiert ist, können nur Hinweise auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geliefert werden. Dies soll hier sowohl in Form von statistischer Auswertung der erhobenen Daten erfolgen, als auch in Form von Einzelfallverlaufsberichten. Ein Schwerpunkt dieser Studie ist der Entwurf eines Modells für eine spätere, groß angelegte eventuell doppelblind-placebokontrollierte Studie, die dann notwendige wissenschaftliche Belege liefern könnte. Des Weiteren sollen in dieser Studie die Messinstrumente (DIKJ, MADR-Skala, modifizierte UKU) auf ihre Anwendbarkeit bei späteren randomisierten und multizentrischen Studien überprüft werden. Ziel ist also, mehr Möglichkeiten zu schaffen, den immensen Forschungsbedarf in diesem Bereich zu decken.

2. Methode

2.1. Wahl des Forschungsdesigns

Diese Studie ist eine Pilotstudie, es handelt sich um eine begleitende Evaluierung der klinischen Behandlung. Die Frage nach der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen ließe sich wissenschaftlich fundiert nur in einem doppelblind-randomisiertem Design beantworten. Die Ergebnisse werden deshalb als Sammlung von Erfahrungen mit den eingesetzten Pharmaka und Messinstrumenten bewertet werden. Die Studie ist konzipiert als empirisch-quantitative, prospektive Längsschnittstudie. Die Studie umfasst insgesamt 8 Messzeitpunkte.

2.2. Wahl des Datenerhebungsverfahrens

Folgende Datenerhebungsverfahren finden in dieser Studie Anwendung:

- Fragebögen im Selbst- und Fremdurteil
- Basisdokumentationsdaten
- Physiologische Messungen

2.3. Variablenauswahl und -definition

Merkmale mit möglichem Einfluss auf die abhängige Variable:

- Antidepressivum (verschiedene Dosierungen der eingesetzten antidepressiven Pharmakotherapie, keine Medikation): Wird festgelegt, beeinflusst die abhängigen Variablen: *unabhängige Variable*.
- Ausmaß der Depressivität (kontinuierlich): Wird durch andere Faktoren beeinflusst, soll in der Studie gemessen werden: *abhängige Variable*.
- Nebenwirkungen (Beschwerden kontinuierlich, Blutbildveränderungen kontinuierlich): Wird beeinflusst, soll erfasst werden: *abhängige Variable*.
- Einnahme weiterer Medikamente: Kann die abhängigen Variablen beeinflussen, soll erhoben werden und ist unerwünscht: *Störvariable*.
- Settingwechsel (Aufnahme, Entlassung): Kann die zu messende Depressivität beeinflussen: *Störvariable*.
- Ausmaß der psychotherapeutischen Behandlung: Beeinflusst die Depressivität, die gemessen werden soll: *Störvariable*.
- Spontanremission: Verfälscht die Aussage über die antidepressive Wirkung der Medikamente, Aussage über Depressivität: *Störvariable*.

- Kurzfristige körperliche Erkrankung: Verfälscht die Aussage über Nebenwirkungen: *Störvariable*.
- Mangelnde Compliance, unregelmäßige Einnahme der Medikamente: Beeinflusst die Beurteilbarkeit der antidepressiven Wirkung der Medikamente: *Störvariable*.
- Frühzeitiger Abbruch der Pharmakotherapie: Antidepressive Wirkung kann nicht weiterverfolgt werden: *Störvariable*.
- Wechsel des Medikaments: Erschwert Verfolgung der Wirkung der Medikation: *Störvariable*
- Wechsel oder Urlaub der Therapeuten: Einfluss auf psychotherapeutische Behandlung und damit auf die Depressivität, kann erfasst werden: *Störvariable*
- Entscheidung über Unterbringung (als Lebensereignis): hat Einfluss auf die Stimmungslage, kann als Ereignis erfasst werden: *Störvariable*
- Sonstige Lebensereignisse: Haben Einfluss auf die Stimmungslage, schwer zu erfassen: *Störvariable*
- Frühzeitige Entlassung: Eine Weiterverfolgung des Verlaufs ist schwer möglich: *Störvariable*

2.4. Funktionelle Variablenzuordnung

Unabhängige Variable:

- Antidepressivum (verschiedene Dosierungen von Johanniskrautextrakt und SSRI/ keine Medikation)

Abhängige Variablen:

- Ausmaß der Depressivität (kontinuierlich)
- Nebenwirkungen (Beschwerden kontinuierlich, Blutbildveränderungen kontinuierlich)

Zu erfassende Störvariablen:

- Einnahme weiterer Medikamente
- Settingwechsel (Aufnahme, Entlassung)
- Ausmaß der psychotherapeutischen Behandlung (Anzahl der Sitzungen pro Woche)
- Spontanremission
- Kurzfristige körperliche Erkrankung (Auswirkung auf Nebenwirkungen)
- Mangelnde Compliance, unregelmäßige Einnahme der Medikamente
- Frühzeitiger Abbruch der Pharmakotherapie
- Wechsel der Pharmakotherapie

- Wechsel der Therapeuten
- Urlaub der Therapeuten
- Entscheidung über Unterbringung
- Frühzeitige Entlassung

2.5. Operationalisierung

Depressivität ist ökonomisch und valide mit einem Fragebogen zu erheben.

- DIKJ: Eigenbeurteilung des Patienten
- MADR-Skala: Fremdbeurteilung durch Therapeuten

Nebenwirkungen sind ebenfalls am besten mit Fragebögen zu erfassen.

- UKU (modifiziert für Johanniskrautextrakt und SSRI, Beispiel siehe Anhang)
zusätzlich noch über
- Blutentnahme bei Aufnahme (bei Medikationsbeginn, im Verlauf): Blutbild, Leberwerte, Elektrolyte
- EKG vor Beginn der Pharmakotherapie, ggf. im Verlauf
- Kontrolle des Körpergewichts regelmäßig

2.6. Stichprobenansatz

- Grundgesamtheit: Kinder und Jugendliche in stationärer psychiatrischer Behandlung mit klinisch relevanter depressiver Symptomatik
- Stichprobe: Patienten aus der Grundgesamtheit mit klinisch symptomatischer Depressivität, DIKJ >20 oder MADR-Skala >21
- Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien für das Screening:

- Patienten zwischen 11 und 18 Jahren
- Einverständnis der Patienten und der Erziehungsberechtigten

Einschlusskriterien für die Studie:

- Klinisch relevante depressive Symptomatik,
- Entweder DIKJ >20 oder MADR-Skala >21 zu mindestens einem der beiden Screeningzeitpunkte

Ausschlusskriterien für die Studie:

- Diagnose Psychose
- Kein Einverständnis vom Patienten oder Sorgeberechtigten

- Andere antidepressive Pharmakotherapie in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme
- Größe: 10 Probanden ohne Medikation, 5 Johanniskrautextrakt, 10 SSRI (vorläufige Festlegung der Anzahl)
- Ziehung der Fälle: Screening. Bei allen Neuaufnahmen werden DIKJ und MADR-Skala erhoben, wenn der DIKJ über 20 oder die MADR-Skala über 21 ist, die Patienten also eine bestimmte Depressivität aufweisen, werden sie in die weitere Studie aufgenommen.
- Zuweisung zu den Behandlungsmodalitäten, es erfolgt eine Aufteilung in zwei verschiedene Gruppen:
 - Keine Medikation:* Patient oder Erziehungsberechtigte lehnen Pharmakotherapie ab, Pharmakotherapie scheint klinisch nicht indiziert
 - Antidepressive Medikation:* Entscheidung des Therapeuten für eine bestimmte Medikation nach klinischen Gesichtspunkten und unter Berücksichtigung der Entscheidung des Patienten

2.7. Datenerhebung

Screening:

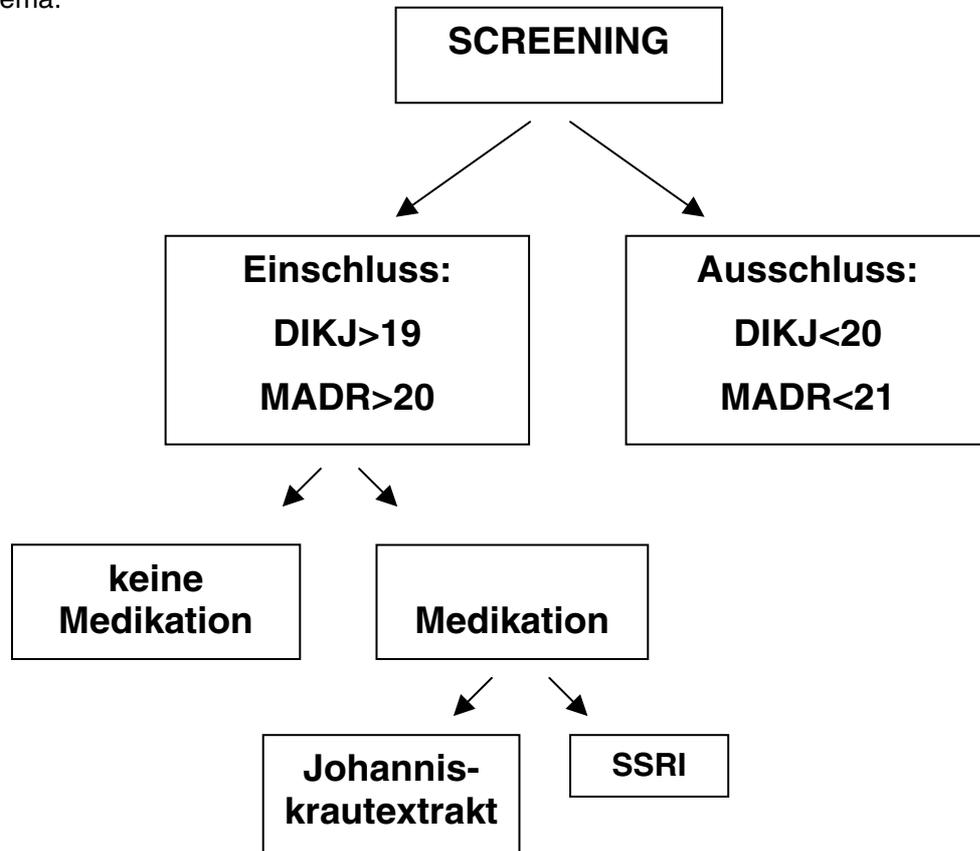
Alle neu aufgenommenen Patienten zwischen 11 und 18 Jahren werden gebeten, einen DIKJ auszufüllen. Das Screening umfasst 2 Messzeitpunkte, bei Aufnahme und 2 Wochen später. Um das Ausfüllen des DIKJ und und später auch der modifizierten UKU kümmert sich die Arbeitsgruppe. Die zuständigen Therapeuten werden an den jeweiligen Messzeitpunkten gebeten, die MADR-Skala auszufüllen.

Studie:

Werden im DIKJ und/ oder der MADR-Skala hohe Werte erreicht, die für eine deutliche Depressivität sprechen, werden diese Patienten in die Studie aufgenommen. Die jeweiligen Therapeuten werden informiert, dass aus der Sicht der Arbeitsgruppe eine antidepressive Pharmakotherapie möglicherweise angebracht ist. Die klinische Beurteilung des Therapeuten im direkten Kontakt mit dem Patienten ist für die Behandlungsentscheidung selbstverständlich ausschlaggebend. Bei psychopharmakologischer Behandlungsbedürftigkeit erfolgt eine ausführliche Aufklärung des Patienten und der Sorgeberechtigten mit anschließender gemeinsamer Entscheidung für ein Medikament.

Die Arbeitsgruppe kümmert sich des Weiteren darum, dass eine modifizierte UKU zur Beschwerdenerfassung vor Behandlungsbeginn erhoben wird. Ebenso erfasst die Arbeitsgruppe Therapieabbrüche oder Wechsel des Medikaments und erhebt auch hier gegebenenfalls eine modifizierte UKU.

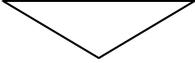
Schema:



Untersuchungszeitpunkte:

- Screening: ts1 bei Aufnahme, ts2 nach 2 Wochen
Messungen: DIKJ
MADR-Skala
- Studie: alle 2 Wochen weitere Erhebung der Fragebögen (t0 bis t5)
Messungen: DIKJ
MADR-Skala
Bei Pharmakotherapie und vor Behandlungsbeginn zusätzlich Erhebung der modifizierten UKU.

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Messzeitpunkte t	ts1		ts2		t0		t1		t2		t3		t4		t5


SCREENING

jeder Untersuchungszeitpunkt:

- DIKJ
- MADR-Skala

**ab Beginn Pharmakotherapie
und bei t0:**

- modifizierte UKU

2.8. Vortest

Beim Probelauf sind einige Problematiken deutlich geworden, die im Folgenden näher behandelt werden.

Zur Datenerhebung: Schwachpunkt war hier, dass die behandelnden Therapeuten die MADR-Skalen rechtzeitig ausfüllen sollten und die Informationen über Behandlungsbeginn, -wechsel oder -abbruch die Arbeitsgruppe rechtzeitig erreichen mussten. Hier könnten Schwierigkeiten bei mangelndem Informationsfluss entstehen.

Zur Operationalisierung: Hier stellt sich die Frage, ob eine Festlegung auf ein bestimmtes Medikament zwecks besserer Vergleichbarkeit praktisch durchführbar ist.

Zu den Messinstrumenten: Probleme mit den Messinstrumenten wurden im Vortest keine deutlich.

Zum Datenschutz: Die Namen der Probanden sind nur den Versuchsleitern bekannt, sie werden nicht veröffentlicht, so dass keine Probleme mit dem Datenschutz zu erwarten sein werden.

2.9. Auswertungsverfahren

Zur Auswertung der einzelnen Messinstrumente:

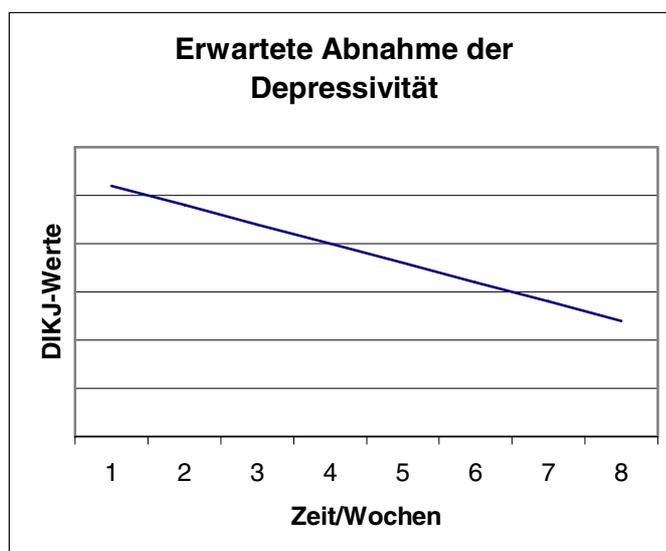
DIKJ, MADR-Skala:

- Die Auswertung erfolgt hier durch Auszählen der Punktwerte (bei dem DIKJ wird eine Schablone zur Punktwertauszählung genutzt).

Zur Frage nach den Nebenwirkungen:

- Es erfolgt eine Sammlung der beschriebenen Beschwerden, den entsprechenden Medikamenten zugeordnet.
- Es erfolgt eine Auflistung der auffällig veränderten Laborwerte.

Zur Auswertung werden Regressionsgleichungen pro Patient erstellt: der Steigungskoeffizient wird hier als statistische Ausgangsbasis genommen. Es wird eine monoton lineare Beziehung zwischen Depressivität und Behandlungswoche angenommen, da die Beobachtung nur über einen relativ kurzen Zeitraum erfolgt (bei einer Langzeitbeobachtung würde eher eine exponentielle und asymptotische Beziehung angenommen werden). Die in den Regressionsgleichungen ermittelten Steigungskoeffizienten geben Auskunft über die mittlere Depressivitätsveränderung pro Woche pro Patient. Die Zusammenfassung der Steigungskoeffizienten pro Behandlungsgruppe verdeutlicht die Depressivitätsveränderung pro Woche pro Medikation. Die Zusammenfassung der Verlaufsdaten zu einem zeitunabhängigen Kennwert führt dann zur Querschnittsanalyse.



3. Ergebnisse

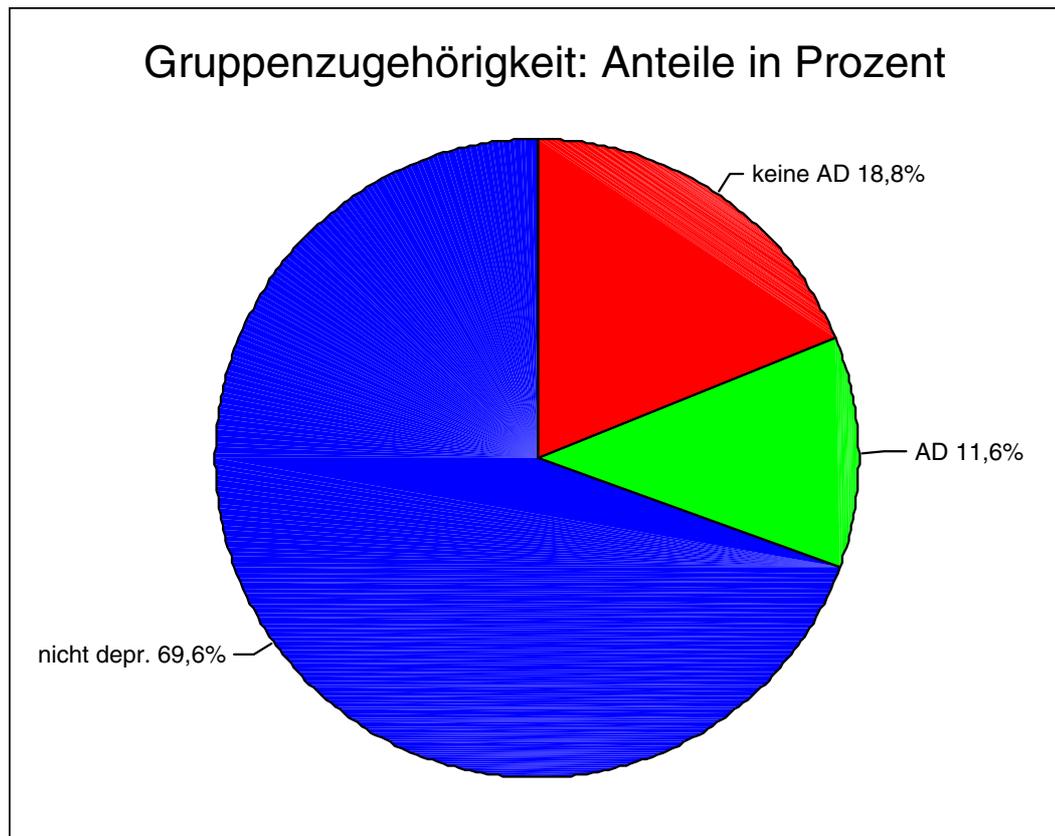
3.1. Darstellung der Stichprobe

3.1.1. Gruppe aller untersuchten Patienten

3.1.1.1. Beschreibung

Die in dieser Studie untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Direktor Prof. Dr. med. Riedesser). Es wurden über den Zeitraum von einem Jahr insgesamt 69 Patienten untersucht, von denen dann 21 (30,4 %) in die Studie aufgenommen wurden, da sie nach den Depressivitäts-Messinstrumenten signifikant erhöhte Werte aufwiesen. Von diesen 21 bekamen 13 (18,8 %) keine antidepressive Pharmakotherapie, 8 (11,6 %) erhielten eine antidepressive Pharmakotherapie.

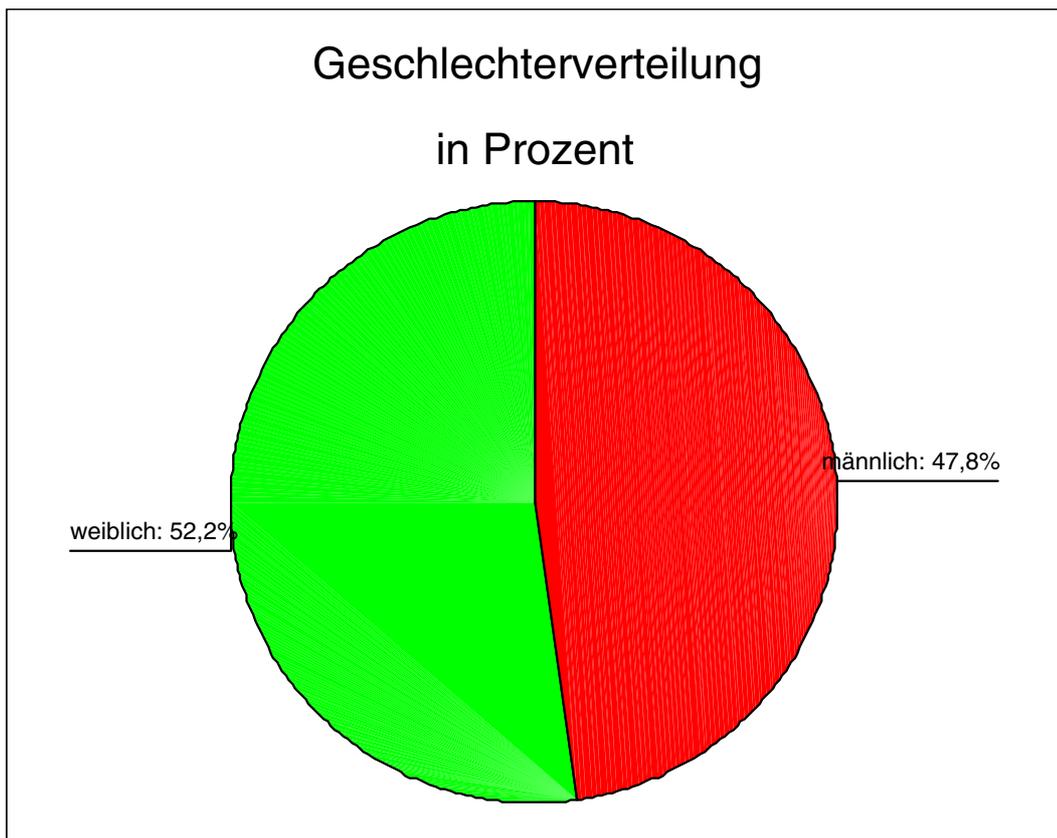
Darstellung dieser Verteilung:



3.1.1.2. Alle Patienten nach Geschlechterverteilung

Von den 69 befragten Patienten waren 33 (47,8 %) männlich und 36 (52,2 %) weiblich.

Darstellung dieser Geschlechterverteilung:

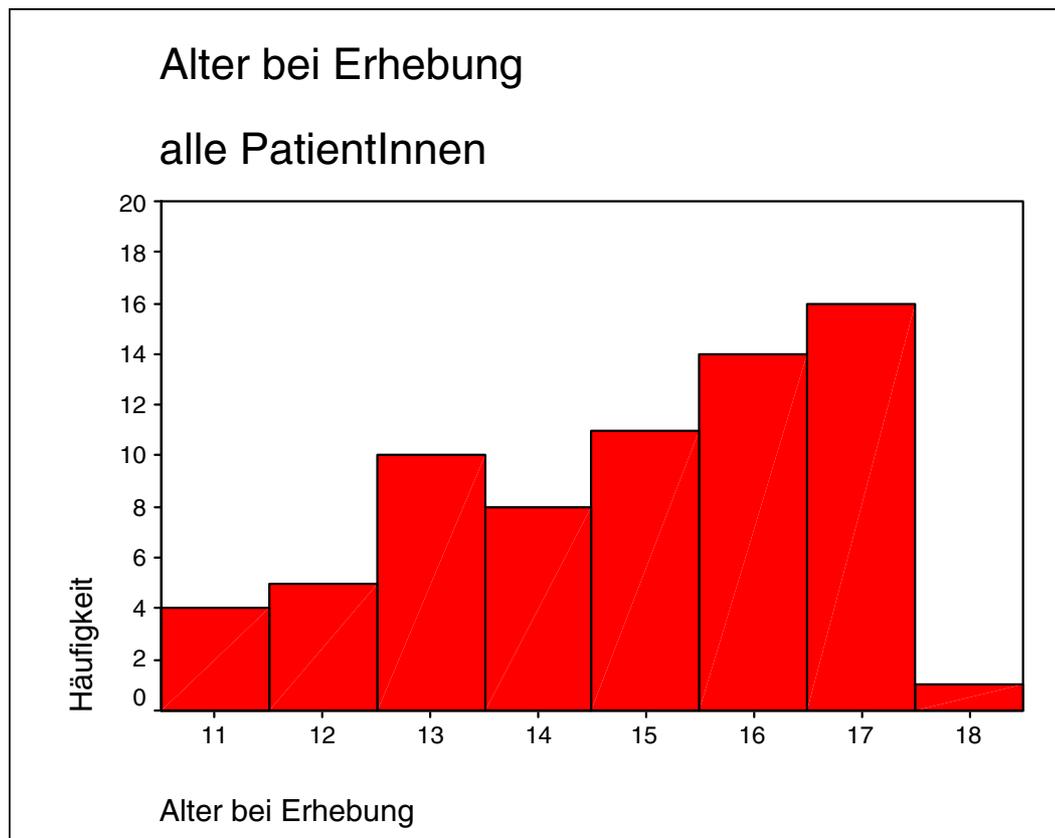


3.1.1.3. Alle Patienten nach Altersverteilung

Es folgt die Darstellung der Altersverteilung aller untersuchten Patienten als Tabelle und als Histogramm:

Alter bei Erhebung: alle Patienten

Alter	Häufigkeit	Prozent
11	4	5,8
12	5	7,2
13	10	14,5
14	8	11,6
15	11	15,9
16	14	20,3
17	16	23,2
18	1	1,4
Total	69	100,0



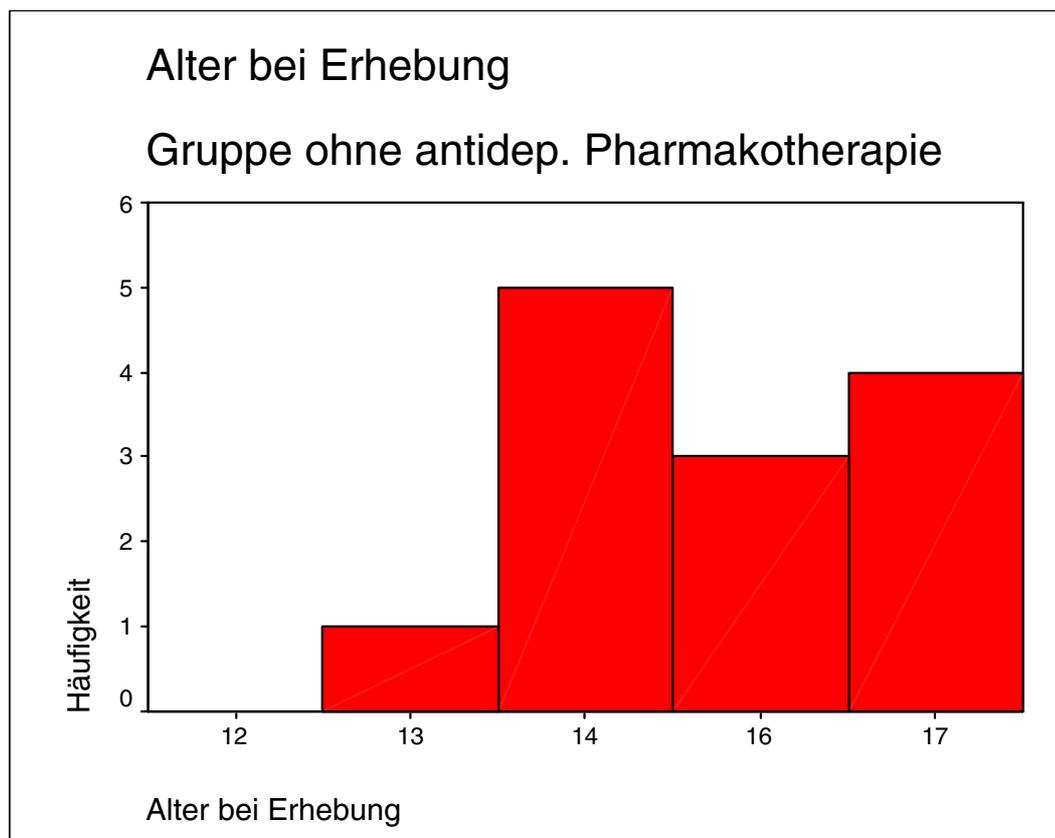
3.1.2. In die Studie aufgenommene Patienten

3.1.2.1. Altersverteilung in den Studiengruppen

Es folgt die Darstellung der Altersverteilung bei den in die Studie aufgenommenen Patienten als Tabelle und als Histogramm, jeweils aufgeteilt in die Gruppen ohne und mit antidepressiver Pharmakotherapie:

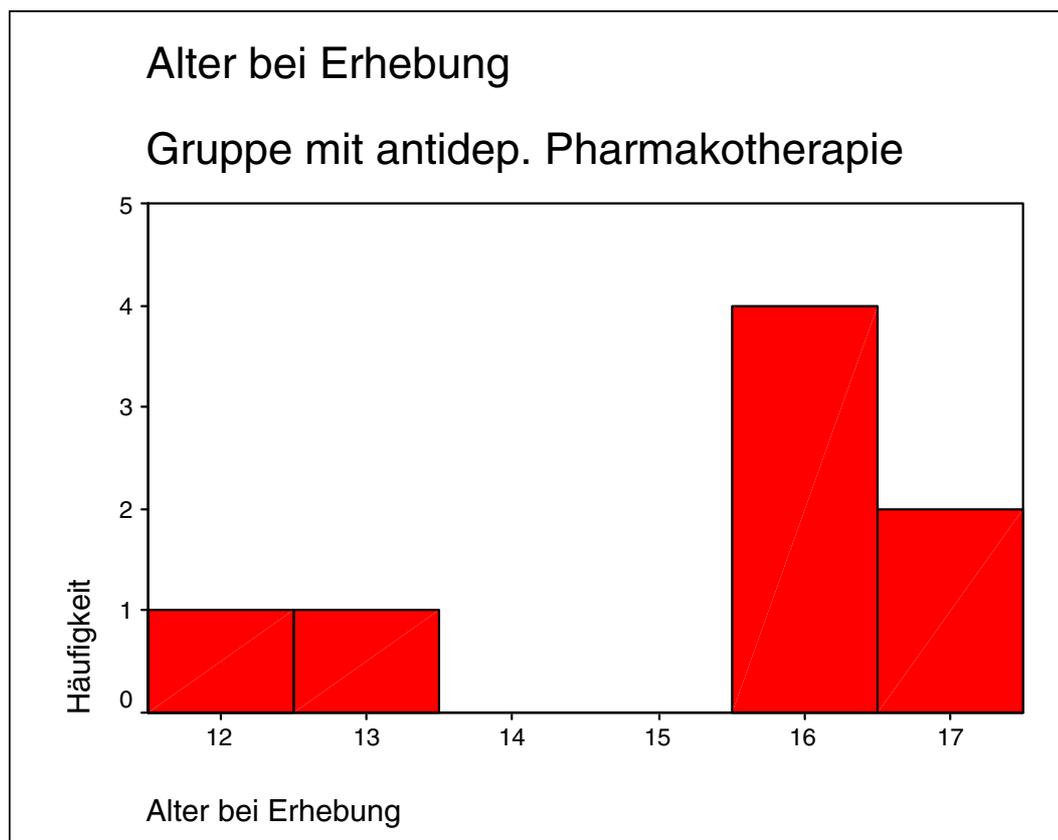
Gruppe ohne antidepressive Pharmakotherapie:

Alter	Häufigkeit	Prozent
13	1	7,7
14	2	15,4
15	3	23,1
16	3	23,1
17	4	30,8
Total	13	100,0



Gruppe mit antidepressiver Pharmakotherapie:

Alter	Häufigkeit	Prozent
12	1	12,5
13	1	12,5
16	4	50,0
17	2	25,0
Total	8	100,0



3.1.2.2. Geschlechterverteilung in den Studiengruppen

Von den 13 Patienten ohne antidepressive Pharmakotherapie waren 3 männlich und 10 weiblich.

Von den 8 Patienten mit antidepressiver Pharmakotherapie waren 6 männlich und 2 weiblich.

3.1.2.3. Drop-outs

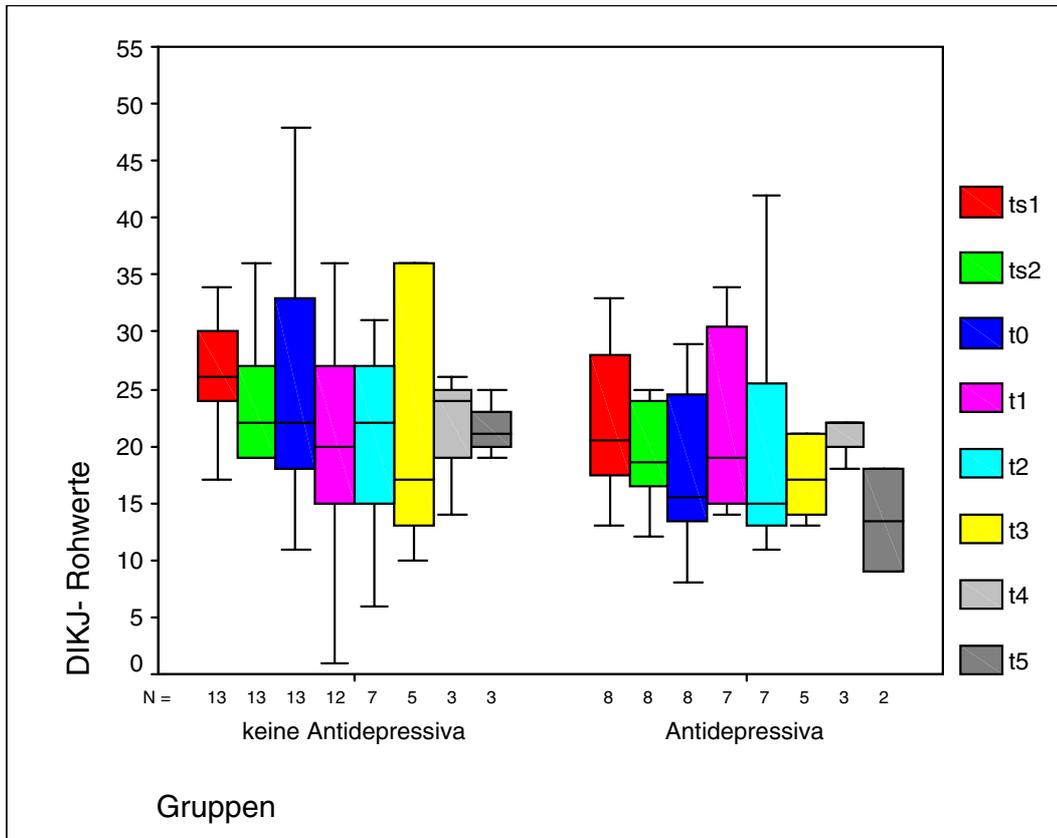
Die im Laufe der Untersuchung vor Beendigung der Datenerhebung ausscheidenden Patienten unterschieden sich in den statistischen Daten nicht signifikant von den Patienten, deren Daten vollständig erhoben wurden.

3.2. Hauptergebnisse

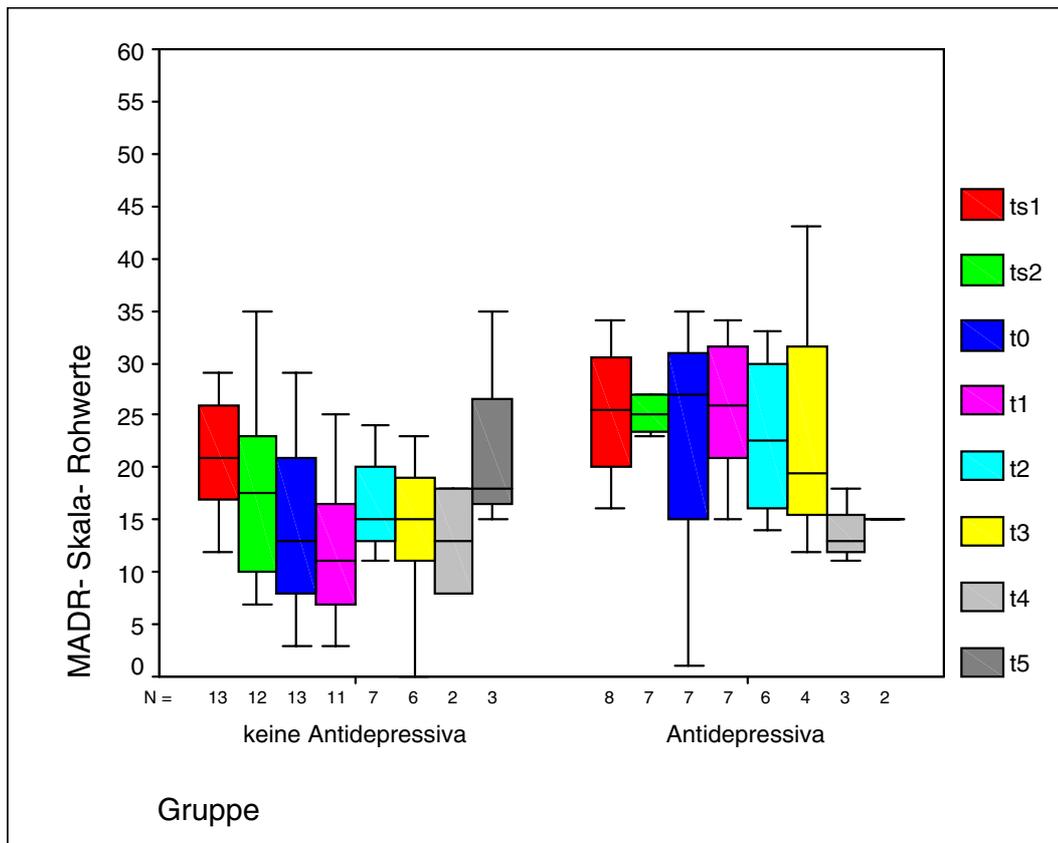
Der folgende Text geht im Einzelnen auf die unter Punkt 1.6. formulierten Fragestellungen ein.

Wirksamkeit: Zur Frage nach der Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva ist zu bemerken, dass sich generell sowohl in der Gruppe mit antidepressiver Pharmakotherapie als auch in der Gruppe ohne eine solche eine Abnahme der ermittelten Rohwerte im zeitlichen Verlauf zeigte. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen konnte kein signifikanter Unterschied im Verlauf der gemessenen Depressivität zwischen Patienten ohne und mit antidepressiver Psychopharmakotherapie festgestellt werden. Zur Verdeutlichung wurden hier die jeweiligen DIKJ- und MADR-Skala-Rohwert-Verläufe einander gegenübergestellt:

Vergleich der DIKJ-Rohwertverläufe:



Vergleich der MADR-Skala-Rohwertverläufe:



Nebenwirkungen: Als nächstes wurde die Frage nach den Nebenwirkungen der einzelnen angewendeten Medikamente gestellt. Bei jedem Patienten mit antidepressiver Pharmakotherapie wurden regelmäßig Fragebögen zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen erhoben. Außerdem wurde regelmäßig begleitend bei antidepressiver Psychopharmakotherapie ein EKG geschrieben, um kardiale Symptome zu erfassen. Schwere, lebensbedrohliche Nebenwirkungen, wie z. B. kardiale Arrhythmien wurden während des Untersuchungszeitraums nicht beobachtet. Am häufigsten traten leichte psychische Symptome wie Erschöpfungsgefühl, Müdigkeit, Konzentrations- oder Gedächtnisstörung auf. Im somatischen Bereich waren Übelkeit und Kopfschmerzen (leicht ausgeprägt) am häufigsten. Generell traten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf, die so signifikant waren, dass sie als sehr beeinträchtigend von den Patienten empfunden wurden. Es folgt eine Auflistung der (jeweils blande ausgeprägten) Symptome, in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit, beobachtet bei den 8 Patienten, die eine antidepressive Pharmakotherapie erhielten.

6 von 8 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Müdigkeit
5 von 8 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Gedächtnisstörung • innere Unruhe • Appetitverlust
4 von 8 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Konzentrationsstörung • verringerte Schlafdauer • Angstgefühle • Hyperaktivität • Übelkeit/ Erbrechen • Polydypsie • Kopfschmerz
3 von 8 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • verstärktes Träumen • Gefühl der Gleichgültigkeit • Mundtrockenheit • Verstopfung • Durchfall • verstärkte Schweißneigung • Gewichtsabnahme • Schwindel
2 von 8 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Schlafdauer • manisches Verhalten • Tremor

	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtszunahme
1 von 8 Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhoe • verstärktes sexuelles Verlangen
kein Patient	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle • Tachykardie, sonstige EKG-Veränderungen • Menorrhagie • vermindertes sexuelles Verlangen

Hier die erfassten Symptome, aufgeteilt nach jeweiligen Medikamenten.

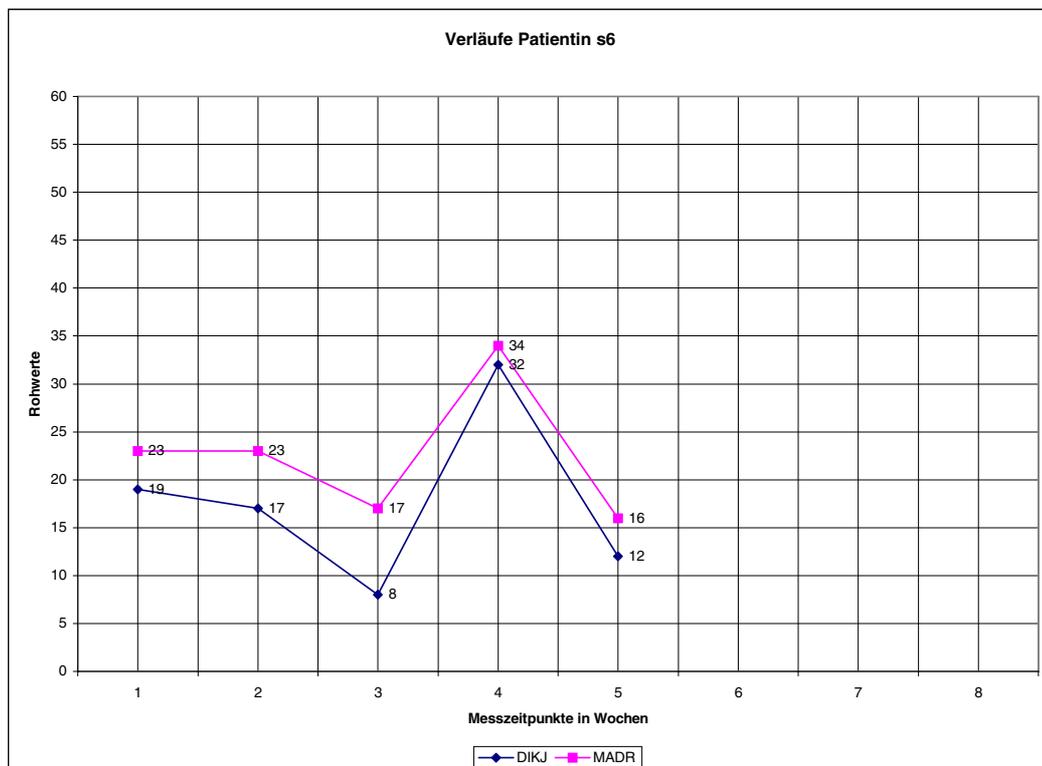
Symptom	Venlafaxin: 3 Pat.	Paroxetin: 3 Pat.	Fluoxetin: 1 Pat.
Konzentrationsstörung	1	2	1
Gedächtnisstörung	2	3	1
Erschöpfung	2	3	1
Müdigkeit	2	3	1
innere Unruhe	1	3	1
verringerte Schlafdauer	2	2	0
erhöhte Schlafdauer	1	1	0
verstärktes Träumen	2	1	0
Gefühl der Gleichgültigkeit	0	3	0
Angstgefühle	1	2	1
manisches Verhalten	0	1	1
Hyperaktivität	0	3	1
Tremor	0	2	0
Krampfanfälle	0	0	0
Mundtrockenheit	1	2	0
Übelkeit	2	2	0
Verstopfung	1	2	0
Durchfall	1	2	0
Polydypsie	2	1	0
verstärkte Schweißneigung	1	1	0
Appetitverlust	2	2	1
Tachykardie	0	0	0
Exanthem	0	0	0
Juckreiz	0	0	0
Gewichtszunahme	0	1	1
Gewichtsabnahme	0	2	1
Menorrhagie	0	0	0

Amenorrhoe	0	1	0
verstärktes sexuelles Verlangen	0	0	1
vermindertes sexuelles Verlangen	0	0	0
Kopfschmerz	1	3	1
Schwindel	0	2	1
Photosensibilität	0	0	0

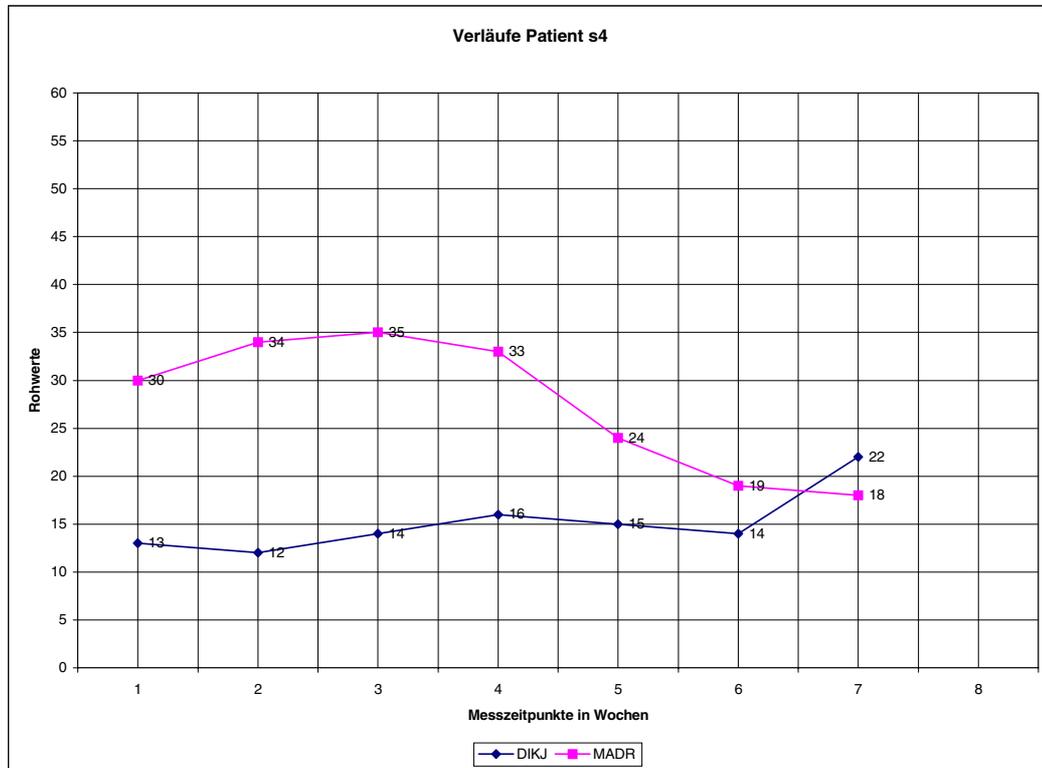
Amitryptilin (1 Patient) konnte auf Grund der ausgeprägten therapeutisch erforderlichen Begleitmedikation nicht beurteilt werden.

Anwendbarkeit der Messinstrumente: Der Fragebogen zur Erhebung möglicher Nebenwirkungen (modifizierte UKU) war als Messinstrument insgesamt wenig aussagekräftig, da bei diesen niedrigen Fallzahlen Störvariablen wie begleitende andere Medikation oder vorübergehende körperliche Erkrankungen sehr stark ins Gewicht fielen. Es war häufig kaum zu differenzieren, worauf die Beschwerden zurück zu führen waren. Die vielen Einzelpunkte des Fragebogens waren schwer graphisch anschaulich darzustellen. Die Messinstrumente für die Depressivität haben sich in der Anwendung gut bewährt, es gab keine Schwierigkeiten im Umgang mit diesen, weder bei der Erhebung noch bei der Punktauswertung. Mit Hilfe dieser Instrumente konnten einzelne Stimmungsverläufe anschaulich dargestellt werden.

Durch die Anwendung eines Fragebogens zur Selbst- und eines Fragebogens zur Fremdeinschätzung der Depressivität (DIKJ, MADR-Skala) ist es auch möglich, diese jeweils als dargestellte Verläufe zu vergleichen. Es folgt ein Beispiel für eine gute Kongruenz zwischen DIKJ- und MADR-Skala-Verläufen.



Im Gegensatz zu dieser guten Kongruenz folgt ein Beispiel für erkennbar gegenläufige Verlaufsdarstellungen in der Selbst- und Fremdeinschätzung, die ebenfalls gelegentlich zu beobachten waren.



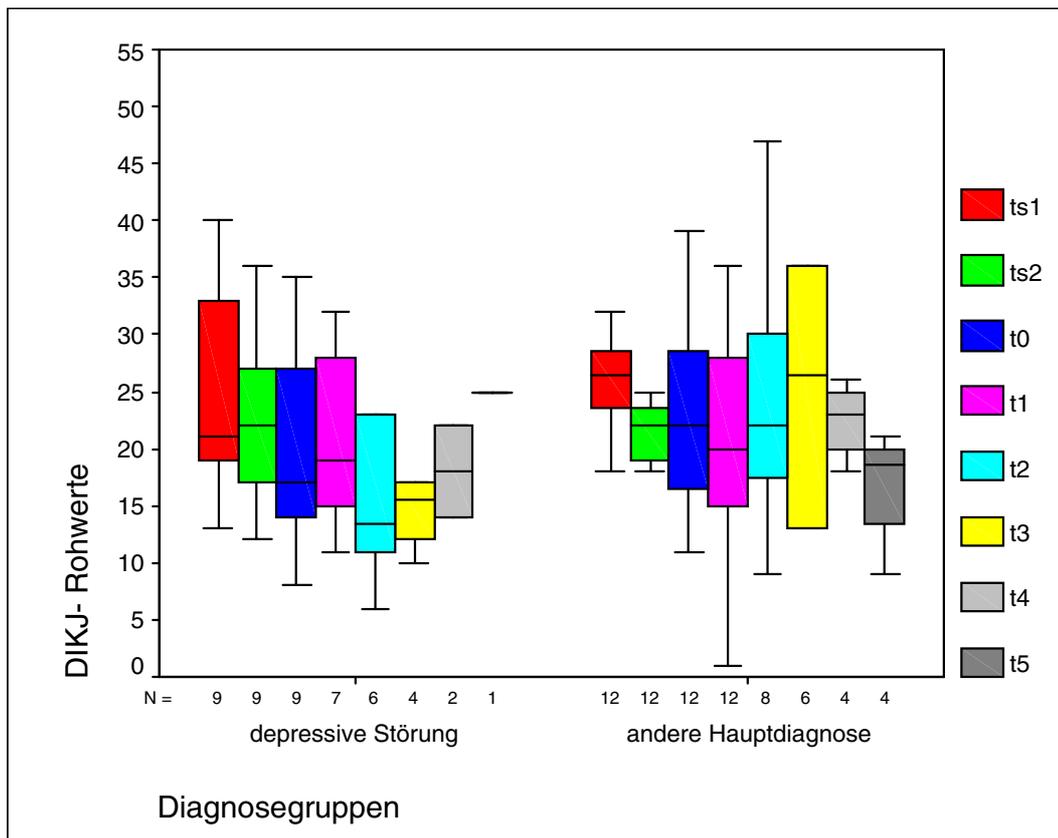
Die Darstellung sämtlicher Einzelverläufe mit Angaben zu den Patienten erfolgt im Anhang.

3.3. Nebenergebnisse

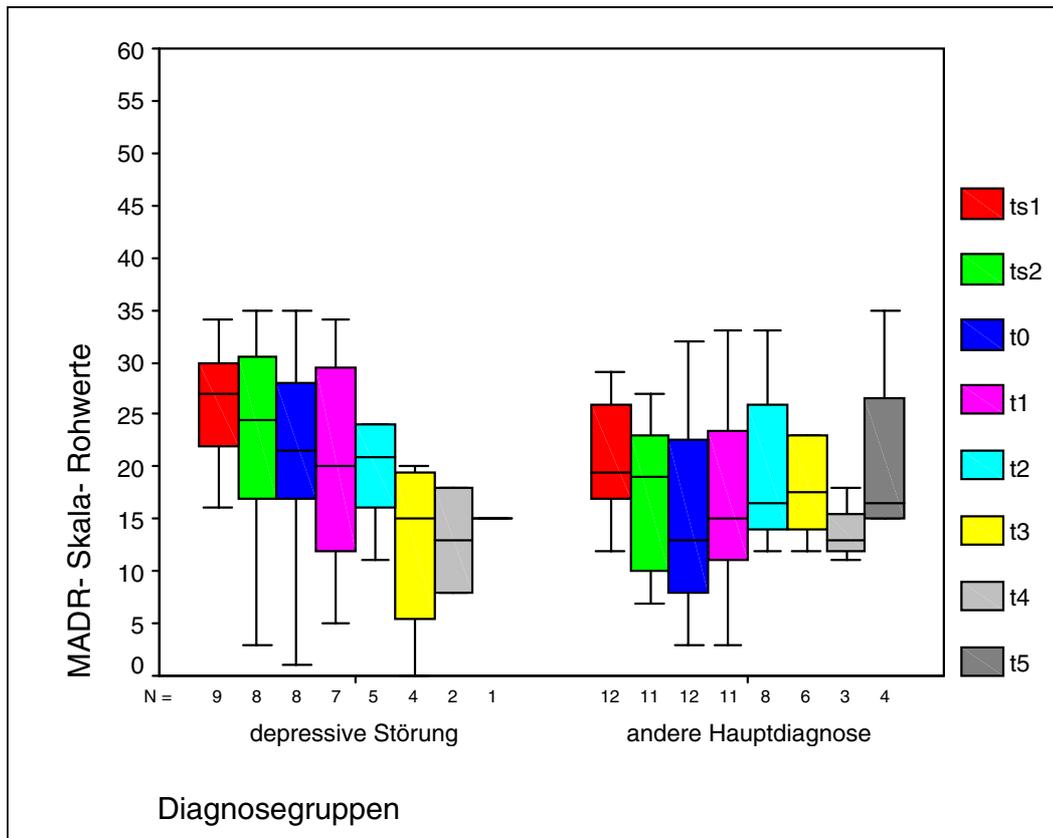
Um zu überprüfen, ob es Zusammenhänge zwischen der gemessenen Depressivität und den Diagnosestellungen gibt, wurden die Ergebnisse nach Diagnosen gruppiert. Hierbei konnten die Ergebnisse aller Patienten an den ersten beiden Screening-Zeitpunkten gut miteinander verglichen werden. Unterteilt wurde in 2 Diagnosegruppen, eine Gruppe, die die Diagnosen zusammenfasst, die „depressive Störung“ in ihrer Hauptdiagnose aufgeführt haben, und eine Gruppe, die andere Hauptdiagnosen zusammenfasst.

Es folgt eine graphische Darstellung dieser Auswertung.

Vergleich der DIKJ-Rohwerte zwischen beiden Diagnosegruppen:



Vergleich der MADR-Skala-Rohwerte zwischen beiden Diagnosegruppen:



Hierbei ergaben sich bei geringer Fallzahl keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4. Diskussion

4.1. Ergebnisdiskussion

Zur Wirksamkeit der einzelnen Medikamente: Ziel der Arbeit war, die antidepressive Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Fragebögen zu begleiten, um die antidepressive Wirkung dieser Pharmaka beurteilen zu können. Hierbei wurden Fragebögen zur Messung der Depressivität verwendet. Es wurde jeweils ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung (DIKJ) zum Ausfüllen durch den Patienten, und ein Fragebogen zur Fremdbeurteilung der Stimmung (MADR-Skala) zum Ausfüllen durch den behandelnden Therapeuten eingesetzt. Um die antidepressive Wirksamkeit der Pharmakotherapie darzustellen, wurden Verläufe der mit dem Fragebogen ermittelten Werte von Patienten ohne und mit antidepressiver Pharmakotherapie verglichen. Hierbei wäre bei Annahme der antidepressiven Wirksamkeit der Pharmaka eine stärkere Abnahme der Messwerte für die Depressivität in dieser Gruppe als in der Gruppe ohne antidepressive Pharmakotherapie zu erwarten.

Betrachtet man die Auswertung der Fragebögen zur Depressivität, so lässt sich feststellen, dass sich in beiden Gruppen über den zeitlichen Verlauf hinweg eine Abnahme der gemessenen Rohwerte beobachten lässt. Vergleicht man nun die Werteverläufe bei Patienten ohne und mit antidepressiver Pharmakotherapie, so muss man allerdings feststellen, dass sich nicht die signifikanten Unterschiede ergeben, von denen bei der Formulierung der Hypothese ausgegangen wurde. Beide Gruppen zeigen ähnliche Anfangs- und Endwerte, auch die Abnahme dieser Werte über die Zeit entspricht sich grob. In der Gruppe ohne antidepressive Pharmakotherapie bewegt sich der zu Beginn erhobene Mittelwert beim DIKJ bei 26, der Mittelwert am Ende der Messung bei 22. Die MADR-Skala-Rohwerte liegen im Mittel bei 22 und zum Ende bei 18. In der Gruppe mit antidepressiver Pharmakotherapie ist der Mittelwert beim DIKJ zu Beginn der Messung bei 22, zum Schluss bei 14. Die MADR-Skala-Werte erstrecken sich von 26 zu Beginn bis 14 am Ende. Hier sind also keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Abnahme der Rohwerte über die Zeit festzustellen.

Hierfür kann Verschiedenes Ursache sein. Es wäre denkbar, dass die antidepressive Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter keine ausreichende antidepressive Wirkung zeigt. Wahrscheinlicher ist, zumal im Erwachsenenbereich eine gute Wirksamkeit dieser Medikamente bereits belegt ist, dass auf Grund der geringen Fallzahlen (Gruppe ohne antidepressive Pharmakotherapie 13 Patienten, Gruppe mit antidepressiver Pharmakotherapie 8 Patienten) keine Unterschiede herausgearbeitet

werden konnten, da hier individuelle Unterschiede sehr ins Gewicht fielen, wie später noch genauer ausgeführt wird. Aus diesem Grunde lassen sich diese Ergebnisse weder als Beweis noch als Gegenbeweis hinsichtlich der Wirksamkeit der Medikamente interpretieren. Um hierüber eine statistisch valide Aussage treffen zu können, müssten verschiedenen Kriterien in einer möglichen Folgestudie verändert werden. Es ist können davon auszugehen, dass z. B. in einer Studie, die wesentlich breiter angelegt sein müsste, statistisch erhobene Unterschiede zwischen den Gruppen wesentlich deutlicher hervortreten würden. Individuelle Besonderheiten einzelner Probanden würden hierbei deutlich an Gewicht verlieren, so dass ein statistisch haltbares Ergebnis leichter erreicht werden könnte.

Zur Frage nach möglichen Nebenwirkungen: Wie später noch erläutert wird, war es häufig schwierig, erfasste Symptome klar zu ihren Ursachen zuzuordnen. Ferner waren die Ergebnisse des in der Studie verwendeten Nebenwirkungserfassungsbogens (modifizierte UKU) nicht übersichtlich graphisch darstellbar, so dass hier davon abgesehen wurde. Es lässt sich jedoch festhalten, dass in dieser Untersuchung schwerwiegende körperliche Symptome, wie z. B. EKG-Veränderungen, Tachykardien oder Krampfanfälle überhaupt nicht auftraten. Am häufigsten traten Beschwerden wie Erschöpfungsgefühl, Müdigkeit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie innere Unruhe auf. Dies sind alles eher leichte psychische Symptome, die durch vielerlei, auch gerade im therapeutischen Prozess und im Setting der psychiatrischen Station verursacht sein können. Des Weiteren traten auch leichte körperliche Symptome wie Appetitverlust, Übelkeit und Kopfschmerzen auf. Gerade im Bereich dieser eher leichteren körperlichen Symptome ist es besonders schwierig, abzugrenzen, wann Symptome genau begannen und welche Ursache ihnen zu Grunde lag.

Zur Anwendbarkeit der verwendeten Messinstrumente: Die Handhabung der beiden Messinstrumente (DIKJ zur Selbsteinschätzung und MADR-Skala zur Fremdeinschätzung) war gut verständlich, weder beim DIKJ noch bei der MADR-Skala ergaben sich Fragen zur Handhabung. Auch die Auswertung und Errechnung der Punktwerte war leicht verständlich und kaum zeitaufwendig. Diese beiden Punkte, sowohl die einfache als auch die schnelle Handhabung, lassen den Schluss zu, dass DIKJ wie MADR-Skala gut geeignet sowohl zur Anwendung in einer wissenschaftlichen Untersuchung als auch zur begleitenden Beobachtung von Therapieverläufen im therapeutischen Alltag sind.

Ein weiterer Vorteil beider Messinstrumente ist die Möglichkeit, Ergebnisse der einzelnen Items auf jeweils nur eine Maßzahl pro Messzeitpunkt zu reduzieren. Durch

diese Reduzierung vieler einzelner Messergebnisse auf wenige, aussagekräftige Maßzahlen wird es möglich, Stimmungslagen im Verlauf darzustellen. Diese Darstellungsform wurde hier gewählt, und zwar sowohl hinsichtlich der Darstellung der Verläufe jedes einzelnen Patienten als auch bei der zusammenfassenden Darstellung der Verläufe ganzer Gruppen. Durch die Übersichtlichkeit der Darstellung können Verläufe verschiedener Patienten oder Gruppen verglichen werden. Sowohl diese gute Darstellbarkeit als auch die Möglichkeit, Vergleiche zu ziehen, sprechen für die Nutzbarkeit dieser Messinstrumente für wissenschaftliche Untersuchungen. Auch können die Messinstrumente aufgrund dieser hier aufgeführten Eigenschaften hilfreich sein im therapeutischen Verlauf, da Stimmungsverläufe sehr anschaulich wiedergegeben werden können.

Da in dieser Studie die Anwendung verschiedener Medikamente begleitet wurde, kam auch ein Messinstrument zur Erfassung möglicher unerwünschter Wirkungen zum Einsatz. Hierfür wurde die bereits existierende UKU speziell an die Nebenwirkungsprofile der angewendeten Antidepressiva angepasst und den Aufbau dieses Fragebogens dabei beibehalten. Ein Beispiel hierfür findet sich im Anhang. Wie bereits erwähnt, erwies sich dieser Fragebogen für diese Studie als weniger geeignet als die anderen angewendeten Messinstrumente. Ein Hauptproblem war hierbei die mangelnde Trennschärfe bei der Bewertung der Ursachen der mit dem Fragebogen erfassten Symptome. Hierbei blieb häufig unklar, in wie weit sich gerade leichte Symptome wie z. B. Müdigkeit, Erschöpfungsgefühl, Einschlafstörungen etc. auf die Medikamentengabe zurückführen ließen oder ob sie andere Ursachen hatten. Besonders bei nicht schwer ausgeprägten Beschwerden fiel es den Patienten oft schwer, genau zu benennen, wann die Symptome begonnen hatten und worauf sie zurück zu führen sein könnten. Ebenfalls stellte hier der (therapeutisch notwendige) gleichzeitige Beginn der Medikation mit verschiedenen Medikamenten eine Schwierigkeit in der Abgrenzung von Ursachen dar, da hier mehrere Medikamente als Auslöser der Symptome in Frage kamen. Gerade bei leichteren Beschwerden musste auch immer der Verlauf der psychotherapeutischen Behandlung als mögliche Ursache von einer Veränderung der Befindlichkeit in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende Symptome, die als mögliche Nebenwirkungen in Frage kämen, traten, wie bereits vermerkt, in dieser Untersuchung nicht auf. Die Aussagekraft des Messinstrumentes in diesem Bereich der schwerwiegenden Symptome kann deshalb nicht beurteilt werden. Es ist anzunehmen, dass hier die Zuordnung zu Ursachen leichter fallen würde, zumal hier auch der Beginn der Symptomatik leichter zu benennen wäre. Somit wären zeitliche Zusammenhänge zwischen Einnahme der Medikation und Auftreten von Beschwerden deutlicher zu erkennen.

Eine weitere Schwierigkeit der Anwendung der UKU in dieser Studie ergab sich in der Auswertung der Darstellung der Ergebnisse. Die einzelnen Items (32 pro Fragebogen und Messzeitpunkt) der Fragebögen ließen sich nicht, wie bei DIKJ oder MADR-Skala, zu einem Gesamtwert zusammenfassen. Dadurch war eine graphische Darstellung der Messwertverläufe über die Zeit, wie sie für die anderen Messinstrumente gewählt wurden, in dem Sinne nicht möglich. Lediglich einzelne Items hätten im Verlauf betrachtet werden können. Eine Übersichtlichkeit wie bei den anderen Fragebögen wäre hiermit nicht erreicht worden. Es wurde von einer graphischen Darstellung der Ergebnisse abgesehen, da bei der blanden Ausprägung sämtlicher erfassten Symptome eine graphische Aufarbeitung nicht sinnvoll erschien.

Zu dem in dieser Untersuchung erarbeiteten zeitlichen Konzept: Diese Untersuchung baut sich aus 8 Messzeitpunkten auf. Die ersten beiden dieser Messzeitpunkte sind dem Screening zugeordnet, das heißt, alle Patienten, die neu aufgenommen wurden (außer mit der Diagnose Psychose), sind hier mit in die Untersuchung eingeschlossen. Mit Hilfe dieser im Screening erhobenen Werte erfolgt dann eine Aufteilung. Ab einem bestimmten Mindestwert, entweder im DIKJ oder in der MADR-Skala, erfolgt die Aufnahme in die weitere Studie, das bedeutet, ab einer gewissen gemessenen Depressivität schließt sich die weitere Verlaufsbeobachtung an. Innerhalb der Studie erfolgt dann, je nach therapeutischer Entscheidung, die Aufteilung in die Gruppen ohne und mit antidepressiver Pharmakotherapie. Die Erhebung der Fragebögen erfolgt in zweiwöchigem Abstand, orientiert an den Empfehlungen in den Handreichungen zum DIKJ.

Dieses erarbeitete Konzept ließ sich gut umsetzen und in den Klinikablauf integrieren. Durch die übersichtliche Struktur (Messung alle zwei Wochen) war diese auch für die Patienten gut verständlich und wurde im Allgemeinen gut angenommen. Die erhobenen Rohwerte in diesen Zeitabständen ließen sich graphisch gut abtragen und darstellen. Dieses Konzept des Aufbaus der Untersuchung ist gut geeignet für spätere, auch größer angelegte Studien.

Zum möglichen Zusammenhang zwischen Diagnose und Depressivität: Im Zuge der Datenerhebung wurden die klinisch gestellten Diagnosen der einzelnen Patienten, klassifiziert nach ICD-10, mit erfasst. Hier lag die Fragestellung nahe, ob ein Zusammenhang zwischen gemessener Depressivität und den jeweiligen Diagnosen bestand. Um dies zu untersuchen, wurde eine Gruppierung nach verschiedenen Diagnosen vorgenommen, um die jeweiligen gemittelten Depressivitätswerte in den einzelnen Gruppen zu vergleichen. Dabei ergaben sich auf Grund der geringen Fallzahlen lediglich zwei Diagnosegruppen, und zwar mit und ohne Depression (nach

ICD-10 z. B. F32: depressive Episode; F34: Zylothymia und Dysthymia; F43: depressive Reaktion und F92: Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Reaktion) in der Hauptdiagnose. Zu erwarten wäre gewesen, dass die Depressivität in der Gruppe mit Depression als Hauptdiagnose höher gemessen werden würde als in der Vergleichsgruppe. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Depressivitäts-Messwerten beider Gruppen. Diese Tatsache dürfte wieder am wahrscheinlichsten auf die geringen Fallzahlen zurück zu führen sein. Auch hier wäre bei einem größeren Patientenkollektiv zu erwarten, dass mögliche Unterschiede deutlicher hervortreten würden. Auch wäre es dann möglich, weitere Untergruppierungen der Diagnosen, z. B. orientiert an der ICD-10, zu erstellen. Hier bestünden also noch viele Möglichkeiten, den Zusammenhang zwischen bestimmten Diagnosen und Depressivität eingehender zu untersuchen.

Zum möglichen Zusammenhang zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung:

Bei jedem Patienten wurde, wie bereits erläutert, pro Messzeitpunkt ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung (DIKJ) und ein Fragebogen zur Fremdeinschätzung durch den Therapeuten (MADR-Skala) erhoben. Vergleicht man nun bei einzelnen Patienten (alle Patienten siehe Anhang) die Verläufe der Selbst- und Fremdeinschätzung, so fällt auf, dass sich sehr häufig eine Kongruenz zwischen diesen Einschätzungen zeigt (z. B. Patientin s6 im Anhang). Dieses könnte man als Hinweis auf die Aussagekraft dieser Messinstrumente interpretieren. Stimmungsverläufe können hiermit gut gemessen und wiedergegeben werden, Selbst- und Fremdeinschätzung stimmen hier überein. Es fielen auch einige Verläufe auf, in denen Selbst- und Fremdeinschätzung deutlich differieren (siehe Patientin s1 im Anhang). Hierfür lassen sich verschiedene Ursachen in Erwägung ziehen. Es wäre denkbar, dass die Einschätzung des Therapeuten nicht mit der vom Patienten empfundenen Stimmungslage übereinstimmt. Möglich ist auch, dass Fehler in der Anwendung der Fragebögen, z. B. nicht wahrheitsgemäßes Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten, die Ursache für diese Differenzen sind. Eben solche Ursachen könnten in einer weiteren späteren Untersuchung näher beleuchtet werden.

An dieser beschriebenen anschaulichen Möglichkeit des Vergleichens der Einschätzung des Patienten und der des Therapeuten wird deutlich, dass diese Fragebögen sich auch in anderer Hinsicht als hilfreich für Therapeuten erweisen könnten, z. B. zur Überprüfung der eigenen Einschätzung oder zur Bestätigung dieser, begleitend zur Therapie angewendet. Insgesamt zeigten sich sowohl DIKJ als auch MADR-Skala, besonders in Kombination, als gut anwendbar in wissenschaftlichen Untersuchungen und zur Begleitung des therapeutischen Verlaufs.

4.2. Methodische Kritik

Einige der im Verlauf der Datenerhebung deutlich gewordenen Problematiken werden im Folgenden dargestellt, damit die daraus möglicherweise erwachsenden Schwierigkeiten in späteren Studien vermieden werden können.

Das Studienkonzept ist als begleitende Beobachtungsstudie angelegt. Vorteil dieser Studienform ist der vergleichsweise einfach mögliche Einbau in die bereits vorhandenen Strukturen des klinischen Ablaufs. In die Therapie, die nach klinischen Gesichtspunkten durchgeführt wird, wird hier nicht eingegriffen. Dadurch entstehen auch keine ethischen Schwierigkeiten, wie sie z. B. bei einer placebokontrollierten Studie, bei der zu Untersuchungszwecken die Therapie möglicherweise mitbestimmt wird, auftreten würden. Allerdings hat dieses Konzept der begleitenden Beobachtung auch einige Nachteile. Mit diesem Konzept wird eine statistisch einwandfreie Untersuchung von Wirkung und Nebenwirkungen der Medikamente schwer möglich sein. Eine begleitende Beobachtung des klinischen Ablaufs impliziert, dass die Studie nicht unter stark standardisierten Bedingungen ablaufen wird, da sich die Studie ja den gegebenen Strukturen anpasst und nicht der klinische Ablauf der Struktur der Studie. Das führt dazu, dass eine Vergleichbarkeit schwer herzustellen ist. Hauptproblem ist hier auch die fehlende Ausschaltbarkeit der vielfältigen Störvariablen, wie z. B. Begleitmedikation, bestimmte Lebensereignisse, Befindlichkeitsveränderungen im Rahmen des psychotherapeutischen Verlaufs oder ähnliches. Das hier gewählte Konzept ist also zwar weniger aufwändig, kann aber im Endeffekt nur Hinweise liefern, keine statistisch haltbaren Werte. Da diese Studie als Pilotstudie konzipiert ist, in der der Schwerpunkt gerade auch auf der Frage nach der Durchführbarkeit und Anwendbarkeit der Messinstrumente lag, und diese auch mit diesem Konzept zu beantworten ist, ist die Entscheidung für dieses Studiendesign durchaus zu rechtfertigen.

Im Verlauf der Untersuchung wurden bestimmte Schwierigkeiten deutlich. Wie bereits ausgeführt, passte sich das Untersuchungskonzept dem klinischen Ablauf an, die therapeutische Arbeit hatte verständlicherweise stets Vorrang. Hier traten teilweise durch alltags- und ablaufbedingte Umstände wie z. B. Zeitmangel der Mitarbeiter, Mitarbeiterwechsel oder vorrangige andere Aufgaben dieser, Probleme im Informationsfluss auf. So war es teilweise schwierig, die von den behandelnden Therapeuten auszufüllenden Fragebögen vollständig zurück zu erhalten. Auch war manchmal die Informationsweiterleitung, z. B. bei plötzlichem Wechsel der Medikation, erschwert. Dies lag nicht an geringer Akzeptanz der Studie, sondern tatsächlich an oben erwähnten gegebenen Strukturen.

Wie bereits in der Diskussion der Ergebnisse deutlich wurde, fielen die Fallzahlen in dieser Untersuchung sehr gering aus. Das lag zum einen daran, dass in dieser Altersgruppe antidepressive Pharmakotherapie eher zurückhaltend eingesetzt wurde, zum anderen wurde sich bei dieser Studie auf lediglich eine Klinik beschränkt. Bei diesen geringen Fallzahlen fielen Störvariablen sehr ins Gewicht und bestimmten bei dieser geringen Patientenzahl die errechneten Ergebnisse signifikant mit. Das ursprüngliche Konzept sah ebenfalls die Begleitung der Therapie mit Johanniskrautextrakt vor, dieser wurde jedoch bei genereller Zurückhaltung und den geringen Fallzahlen im Zeitraum der Untersuchung überhaupt nicht verordnet, so dass die Wirkung des Johanniskrautextrakts in dieser Studie nicht beurteilt werden konnte. Da, wie bereits erläutert, der Schwerpunkt auf der Untersuchung der Durchführbarkeit und Anwendbarkeit lag, ist die Reduzierung auf nur eine Klinik vor diesem Hintergrund zu tolerieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass dieses Studienkonzept in diesem engen Rahmen sich als geeignet zur Sammlung von Erfahrungen mit den Messinstrumenten und der Medikation eignet, für die Gewinnung statistisch haltbarer Daten zur Wirksamkeit der Medikamente jedoch ein anderes Konzept gewählt werden muss.

4.3. Zusammenfassung und Ausblick

Es folgt ein Überblick über die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Zur Frage nach der Wirksamkeit der Medikamente lässt sich zusammenfassend sagen, dass eine stärkere Abnahme der Depressivität unter antidepressiver Pharmakotherapie leider im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt wurde. Hier erfolgte in beiden Gruppen, ohne und mit antidepressiver Pharmakotherapie, eine Abnahme der Depressivität über die Zeit, die sich in etwa entsprach. Die Ursache könnte in den geringen Fallzahlen liegen, bei denen Störvariablen stärker ins Gewicht fallen. Die Wirksamkeit der Medikamente, von der ausgegangen werden kann, wäre noch zu bestätigen.

Zu der Frage nach möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen ist anzumerken, dass schwerwiegende Symptome, wie sie auftreten könnten, in dieser Studie gar nicht beobachtet wurden. Sämtliche erfassten Symptome waren leichter Natur. Am häufigsten traten hier Symptome wie Erschöpfung, Müdigkeit, im somatischen Bereich Appetitverlust, Übelkeit und Kopfschmerzen auf. Die mittlerweile in einigen Studien erwähnten schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Suizidalität und Feindselig-

keit wurden in dieser Untersuchung nicht unter antidepressiver Pharmakotherapie verstärkt beobachtet.

Überdies wurden die Messinstrumente auf ihre Anwendbarkeit hin überprüft. Die beiden Messinstrumente zur Messung der Depressivität (DIKJ und MADR-Skala) erwiesen sich als sehr gut geeignet sowohl für wissenschaftliche Untersuchungen als auch zur Unterstützung im therapeutischen Alltag. Beide Fragebögen waren leicht verständlich in ihrer Handhabung, die Anwendung war kaum zeitaufwendig. Da sich die Ergebnisse auf eine Maßzahl pro Messzeitpunkt reduzieren ließen, war eine graphische Darstellung von Stimmungsverläufen über die Zeit gut und anschaulich möglich.

Der in dieser Studie für die untersuchten Antidepressiva modifizierte Erfassungsbogen für Nebenwirkungen (modifizierte UKU) erwies sich hier als eher weniger geeignet für die Anforderungen in dieser Untersuchung. Vor allem fiel auf, dass es gerade bei leichteren Symptomen häufig problematisch war, die Ursache dieser Symptome klar zuzuordnen. Gerade bei leichteren Symptomen war auch der Beginn dieser oft nicht klar zu benennen. Da schwere Symptome im Rahmen dieser Untersuchung nicht auftraten, konnte dieses Messinstrument in diesem Bereich nicht beurteilt werden. Als schwierig erwies sich ebenfalls die graphische Darstellung der Ergebnisse, da die einzelnen Items eines Fragebogens sich nicht als Gesamtwert zusammenfassen ließen. Es lässt sich hieraus zusammenfassend schließen, dass in einer zukünftigen Studie das Messinstrument noch weiter vereinfacht werden müsste, mit dem Ziel der Optimierung der Erfassung der Nebenwirkungen. Des Weiteren wurden in dieser Untersuchung die inzwischen in einigen Studien aufgefallenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Suizidalität und Feindseligkeit nicht gezielt mit der modifizierten UKU erfasst. Diese Punkte sollten in einer zukünftigen Untersuchung mit in den modifizierten Erfassungsbogen für Nebenwirkungen aufgenommen werden.

Der für die Studie erstellte zeitliche Aufbau erwies sich als geeignet und gut integrierbar in die Struktur des Klinikablaufs. Er ließe sich auch gut übertragen auf spätere, größer angelegte Untersuchungen.

Weiterhin wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen bestimmten Diagnosen und der gemessenen Depressivität besteht. Hierzu wurden, orientiert an der Hauptdiagnose, eingeteilt nach ICD-10, Diagnosegruppen gebildet und die Messwertverläufe verglichen. Auch hier fiel jedoch das Problem der geringen Fallzahlen ins Gewicht, so dass sich keine signifikanten Unterschiede ergaben. Es würde sich jedoch anbieten, diese Vergleiche im Rahmen einer breiter angelegten Studie weiterzuführen, dann eventuell mit noch weitgefächerterer Unterteilung der Diagnosegruppen.

Es fiel bei der Betrachtung der Einzelverläufe (siehe Anhang) eine häufige Kongruenz zwischen der Stimmungseinschätzung durch den Patienten und der des Therapeuten auf, seltener auch eine Gegenläufigkeit dieser. Hier wird wiederum die gute Darstellbarkeit von Stimmungsverläufen und die Nutzbarkeit sowohl für wissenschaftliche Untersuchungen als auch im therapeutischen Alltag deutlich.

In dieser Studie sind während der Durchführung einige Schwierigkeiten deutlich geworden. Das hier gewählte Konzept der begleitenden Beobachtung erwies sich als gut einzugliedern in den Klinikablauf, auch traten, da sich die Studienform den Therapiezielen unterordnet, keine ethischen Schwierigkeiten auf. Jedoch eignet sich dieses Konzept lediglich zur Sammlung von Erfahrungen. Für eine Studie, die als Hauptziel die Überprüfung der Wirksamkeit der Medikamente hat, sollte ein Design gewählt werden, in dem standardisierte Untersuchungsbedingungen leichter hergestellt werden können. Hier böte sich z. B. eine placebokontrollierte Studie an, eventuell doppelblind. Hier wären dann statistisch valide Ergebnisse zu erwarten, jedoch kämen hier möglicherweise ethische Fragen auf.

Als problematisch für die Auswertung der Gruppenvergleiche erwiesen sich die geringen Fallzahlen, da hier Störvariablen stark ins Gewicht fielen. Auch hier sollte, wenn das Hauptziel die Frage nach der Medikamentenwirksamkeit ist, ein anderes Konzept mit einem größeren Patientenkollektiv gewählt werden. Anbieten würde sich hier beispielsweise eine multizentrische Studie.

Außerdem traten Probleme im Informationsfluss bei der Datenerhebung auf, bedingt durch die vorgegebenen klinischen Arbeitsstrukturen. Diese Umstände ließen sich z. B. verbessern, indem in einer späteren Studie mindestens einer Person (eventuell pro Klinik) für diese Studie die volle Zuständigkeit übertragen wird, damit die Integration in den Klinikablauf zuverlässig gewährleistet werden kann.

Es lässt sich hier zusammenfassen, dass sich die Messinstrumente für Depressivität als gut geeignet sowohl für spätere Studien als auch im therapeutischen Alltag erwiesen. Der Erfassungsbogen für die Nebenwirkungen sollte vor einer erneuten Anwendung in einer Untersuchung in seiner Handhabung noch weiter vereinfacht und überarbeitet werden. Das hier erstellte zeitliche Konzept des Aufbaus der Studie erwies sich als gut geeignet sowohl, um per Screening Patienten für die Studie zu ermitteln, als auch für die gute Darstellbarkeit der Stimmungsverläufe. Für Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Antidepressiva sollte ein Konzept mit guter Möglichkeit der Standardisierung von Untersuchungsbedingungen gewählt werden, wie beispielsweise eine Doppelblindstudie oder eine placebokontrollierte Studie. Zudem

sollte das Patientenkollektiv so groß wie möglich gewählt werden. Hier würde sich eine multizentrische Studie anbieten.

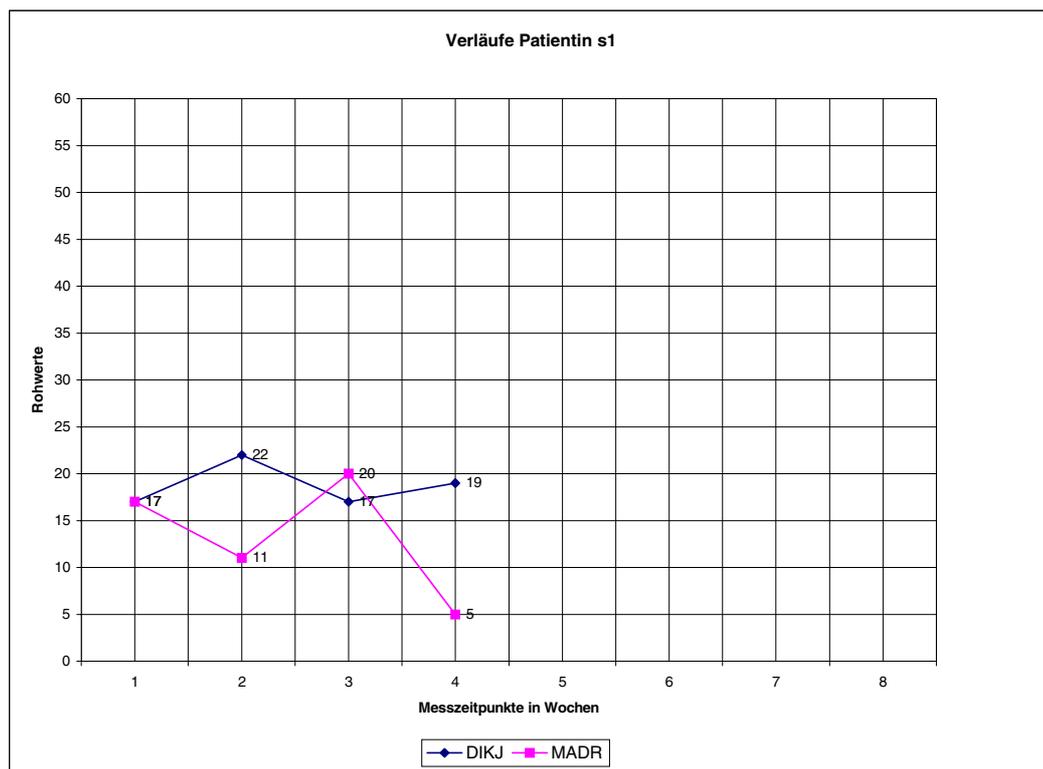
Die Instrumente für die Messung der Depressivität und das hier erarbeitete zeitliche Konzept erwiesen sich somit als gut geeignet für spätere, größer angelegte Studien, für die auf Grund der mangelnden Forschungsergebnisse im Bereich antidepressiver Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter nach wie vor Bedarf besteht.

5. Anhang

Einzelverläufe

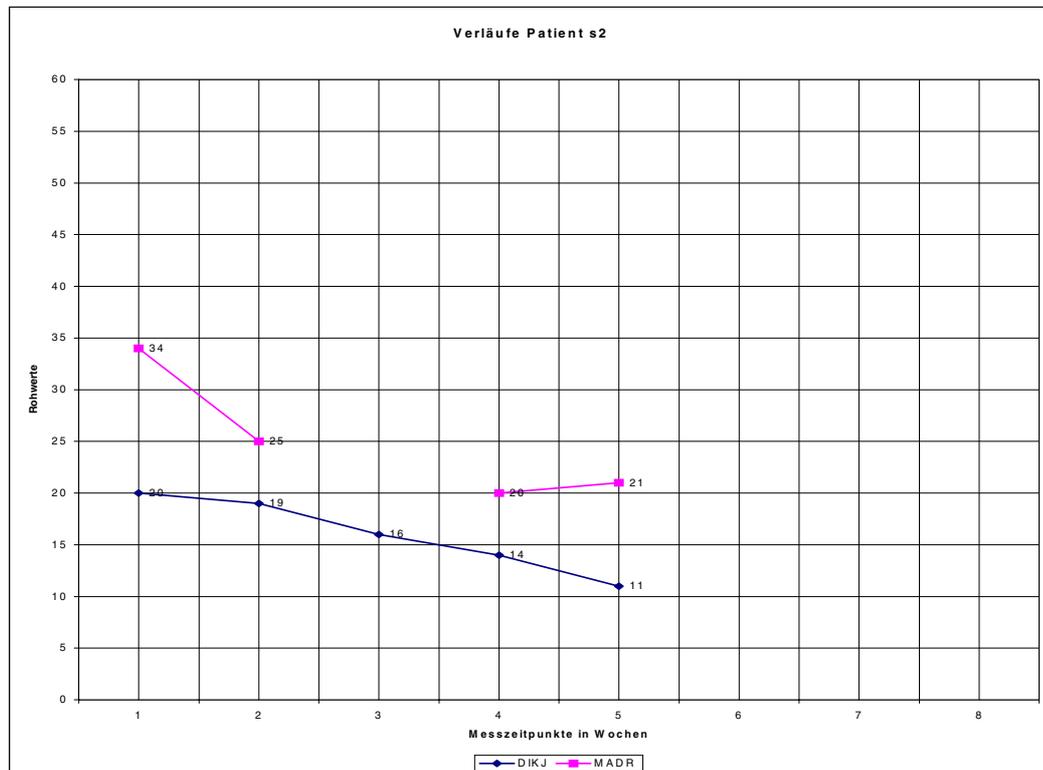
Patientin s1

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	15 Jahre
Aufnahmedatum	11. 3. 2002
Entlassungsdatum	17. 5. 2002
Dauer des Aufenthaltes	68 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	depressive Episode (F32.2)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	176,0 cm
Aufnahmegewicht	81,0 kg
Entlassungsgröße	176,0 cm
Entlassungsgewicht	82,0 kg



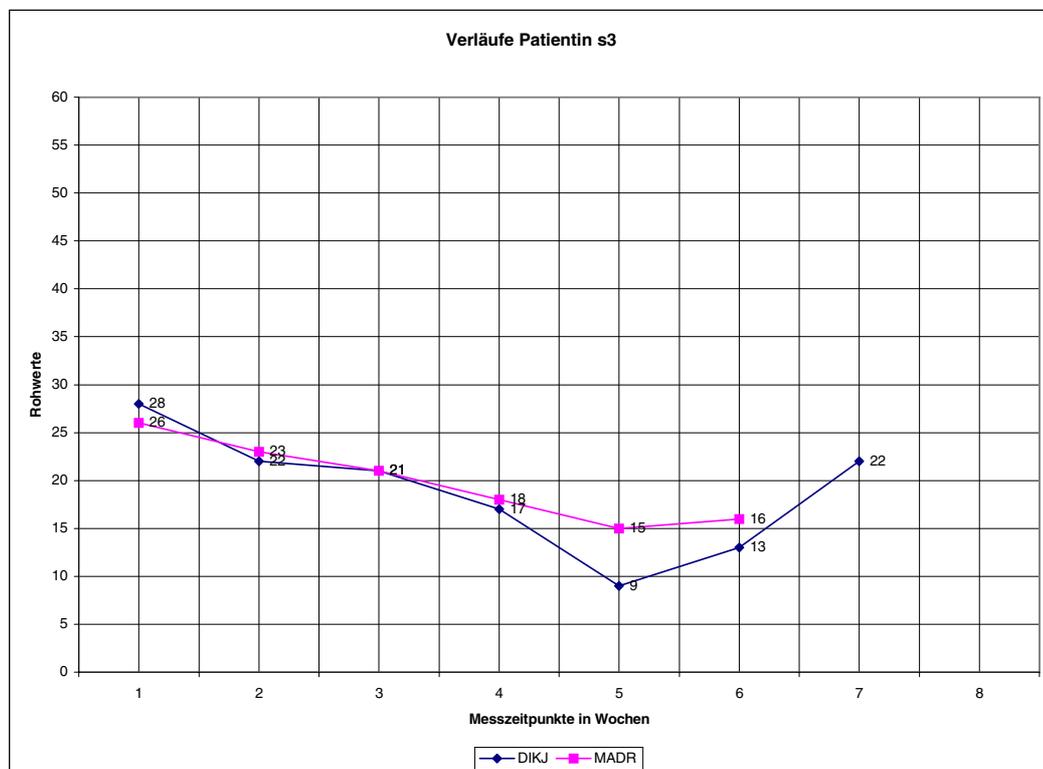
Patient s2

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	12 Jahre
Aufnahmedatum	20. 5. 2001
Entlassungsdatum	28. 6. 2002
Dauer des Aufenthaltes	405 Tage
Wievielte Aufnahme?	dritte Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung (F 92.0)
Antidepressive Pharmakotherapie	Venlafaxin (seit ts2)
Aufnahmegröße	148,0 cm
Aufnahmegewicht	43,5 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



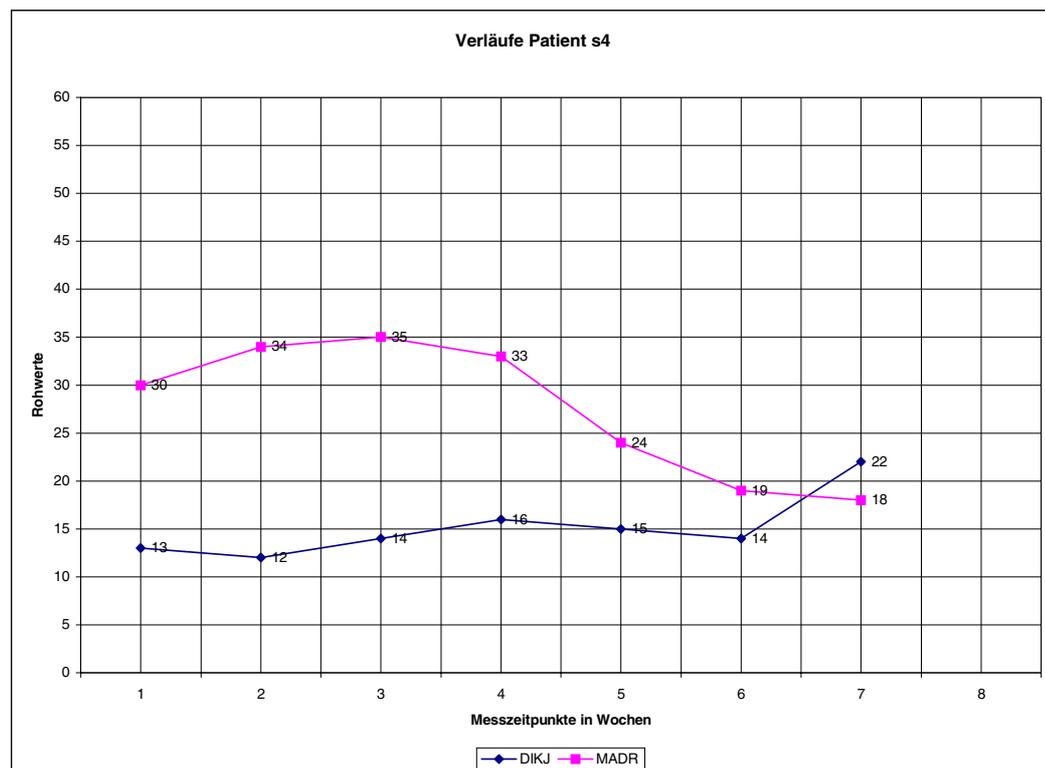
Patientin s3

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	14 Jahre
Aufnahmedatum	18. 4. 2002
Entlassungsdatum	10. 7. 2002
Dauer des Aufenthaltes	84 Tage
Wievielte Aufnahme?	keine Angabe
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Anorexia (F50.0)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	160,0 cm
Aufnahmegewicht	34,0 kg
Entlassungsgröße	160,0 cm
Entlassungsgewicht	46,0 kg



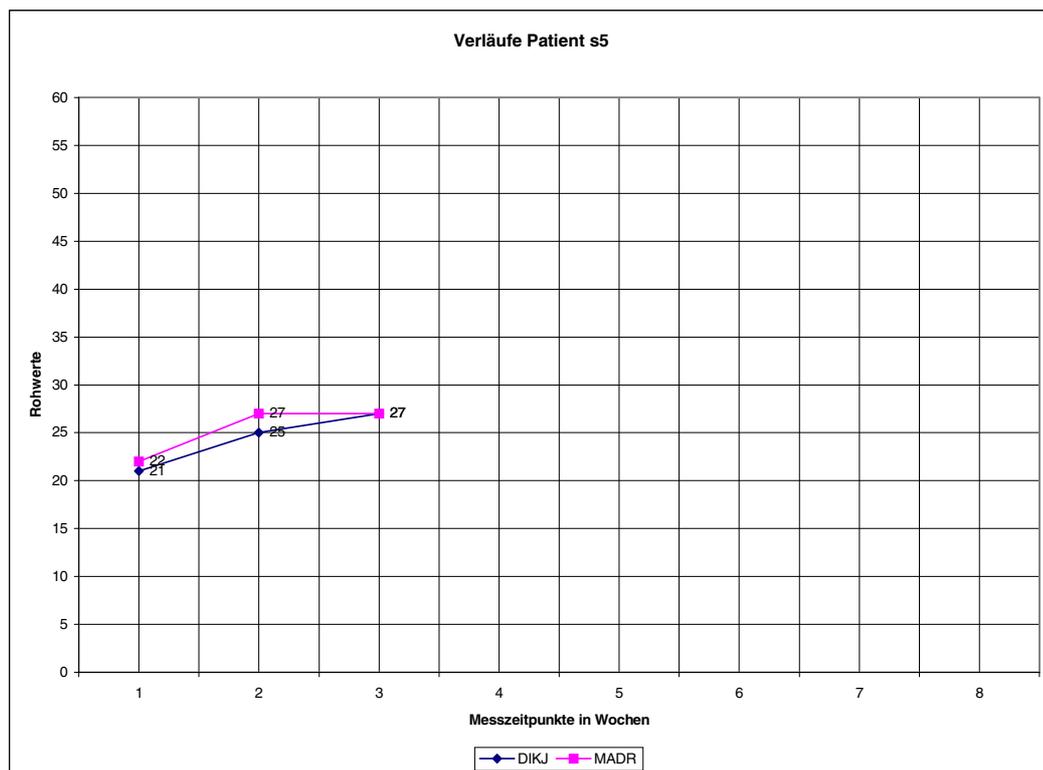
Patient s4

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	17 Jahre
Aufnahmedatum	27. 5. 2002
Entlassungsdatum	13. 6. 2003
Dauer des Aufenthaltes	383 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Dysthymia (F 34)
Antidepressive Pharmakotherapie	Citalopram seit Messzeitpunkt t0 wegen mangelnder subjektiver Wirksamkeit abgebrochen, danach Venlafaxin
Aufnahmegröße	183,5 cm
Aufnahmegewicht	77,0 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



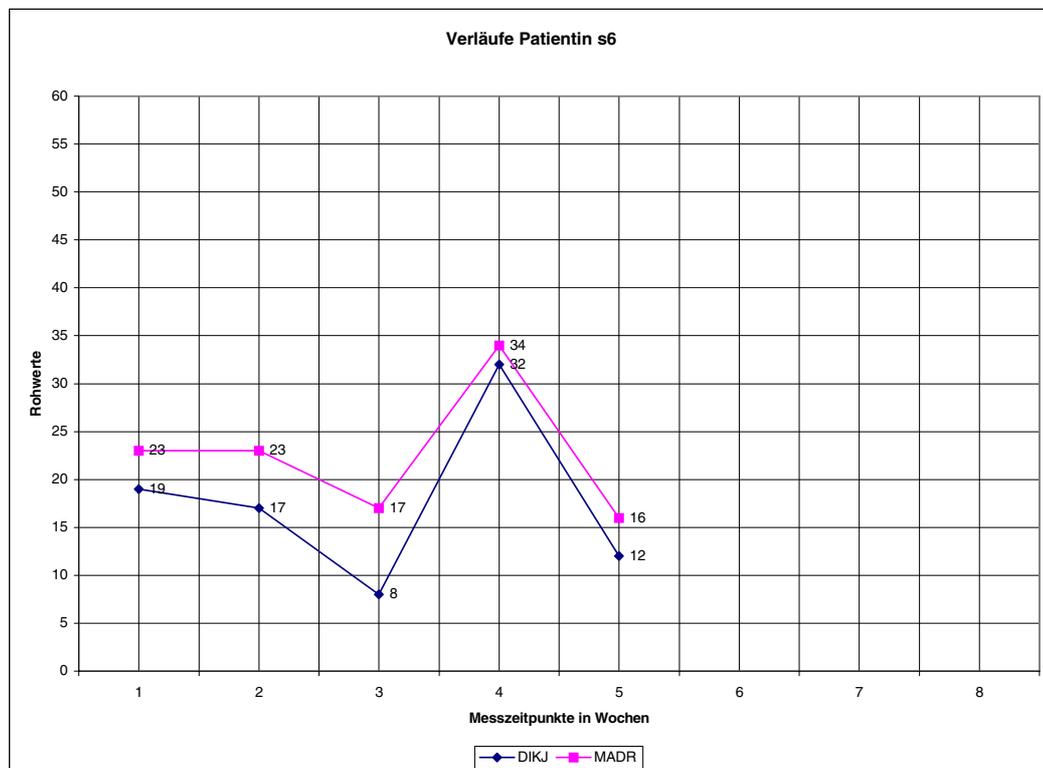
Patient s5

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	9. 7. 2002
Entlassungsdatum	26. 8. 2002
Dauer des Aufenthaltes	49 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung (F92.0)
Antidepressive Pharmakotherapie	Paroxetin (dann Einnahme verweigert unter Angabe körperlicher Beschwerden)
Aufnahmegröße	178,0 cm
Aufnahmegewicht	78,0 kg
Entlassungsgröße	178,0 cm
Entlassungsgewicht	77,0 kg



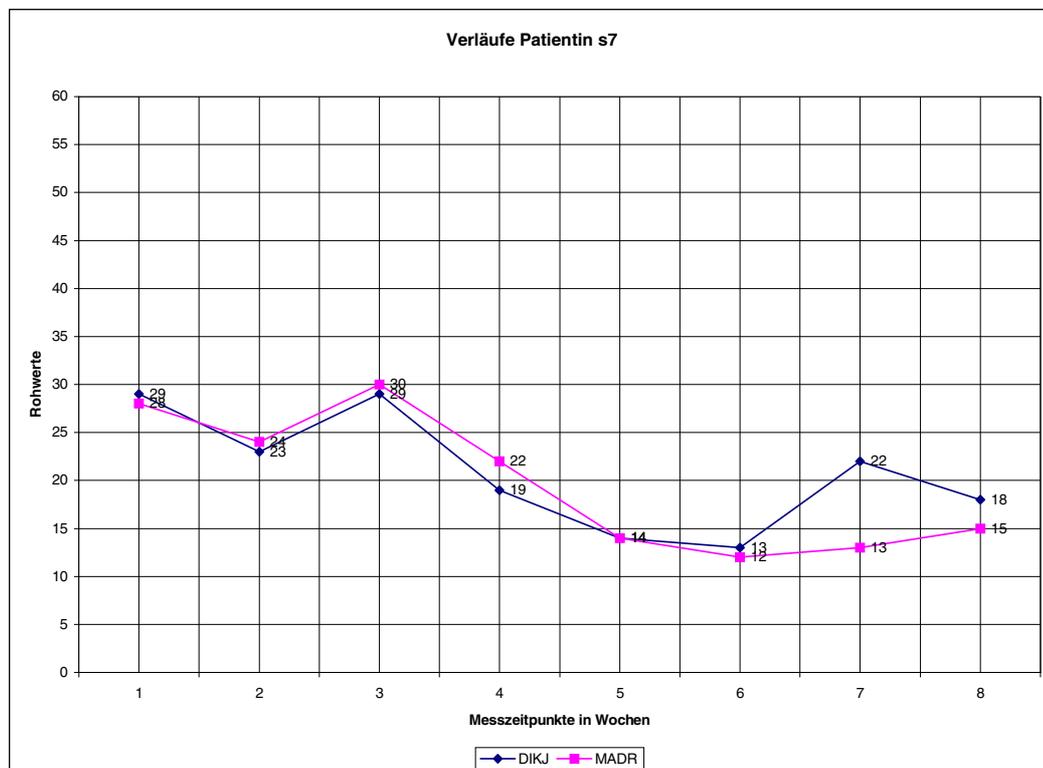
Patientin s6

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	6. 9. 2002
Entlassungsdatum	15. 11. 2002
Dauer des Aufenthaltes	71 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	erster Suizidversuch
Hauptdiagnose mit ICD 10	längere depressive Reaktion (F43.21)
Antidepressive Pharmakotherapie	Paroxetin (seit t2)
Aufnahmegröße	173,0 cm
Aufnahmegewicht	64,0 kg
Entlassungsgröße	173,0 cm
Entlassungsgewicht	61,0 kg



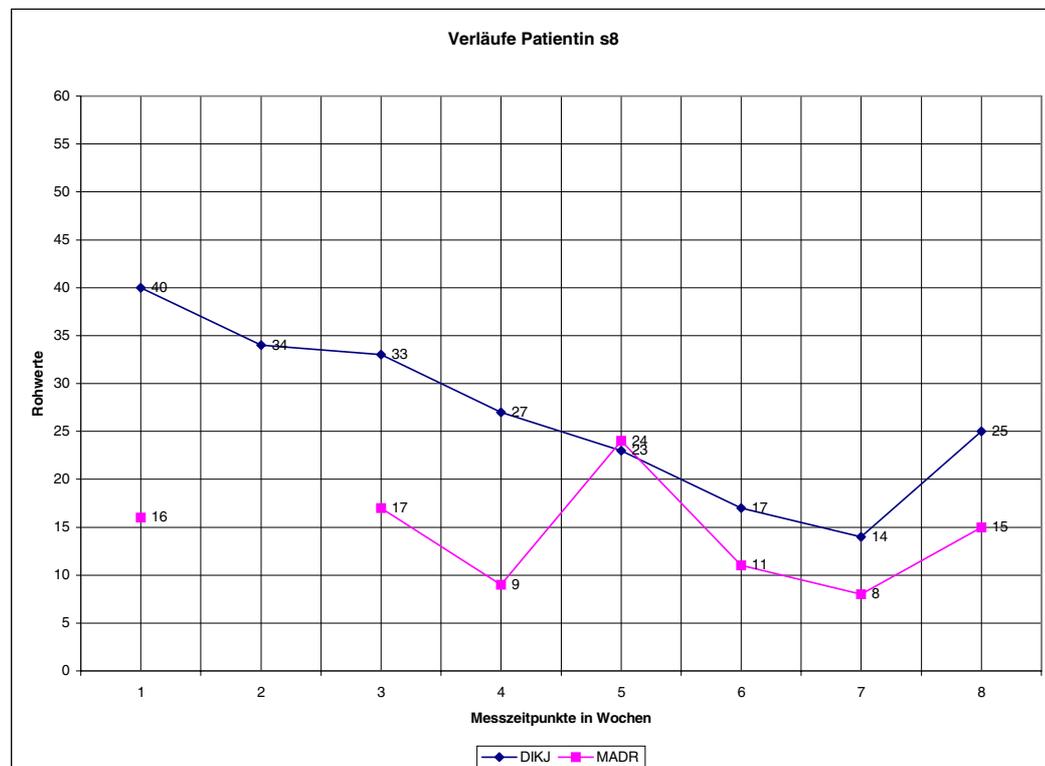
Patientin s7

Gruppe	antidepressive Pharmaktherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	17 Jahre
Aufnahmedatum	30. 8. 2002
Entlassungsdatum	14. 2. 2003
Dauer des Aufenthaltes	
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	nach PsychKG/ UBG
Suizidalität bei Aufnahme?	suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	emotional instabile Persönlichkeitsstörung (F60.31)
Antidepressive Pharmakotherapie	Paroxetin (seit t0)
Aufnahmegröße	171,0 cm
Aufnahmegewicht	61,7 kg
Entlassungsgröße	171,0 cm
Entlassungsgewicht	69,0 kg



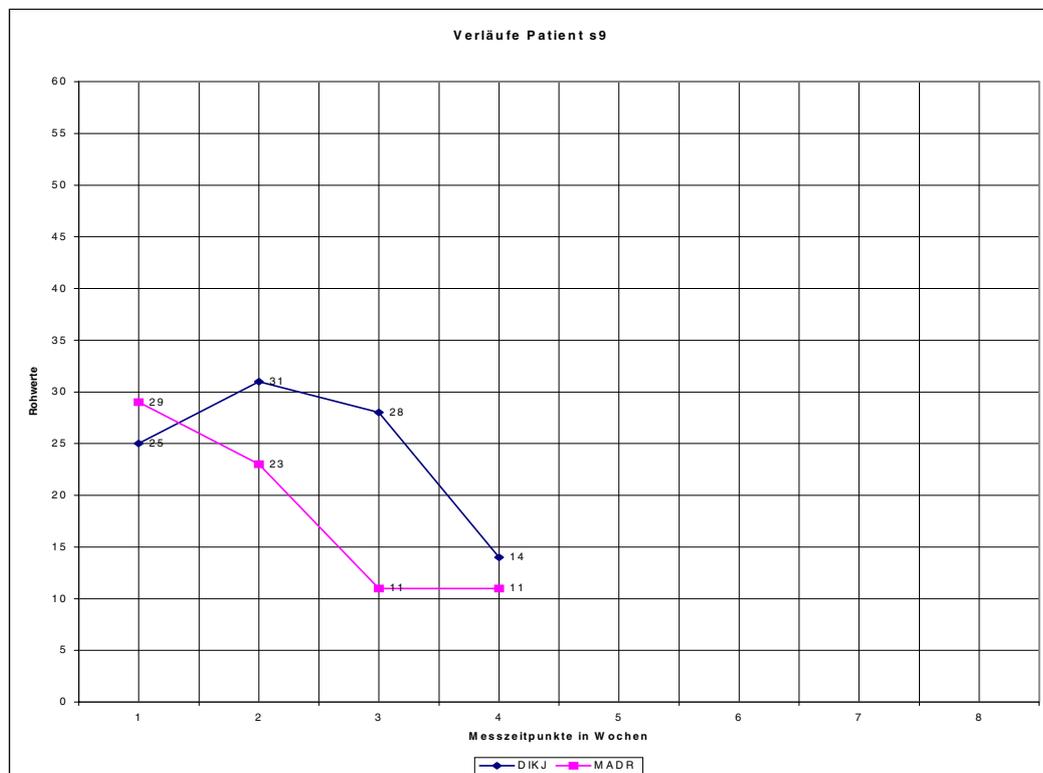
Patientin s8

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	15 Jahre
Aufnahmedatum	21. 8. 2002
Entlassungsdatum	11. 4. 2003
Dauer des Aufenthaltes	234 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	wiederholter Suizidversuch
Hauptdiagnose mit ICD 10	mittelgradige depressive Episode (F32.1)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	163,5 cm
Aufnahmegewicht	43,4 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



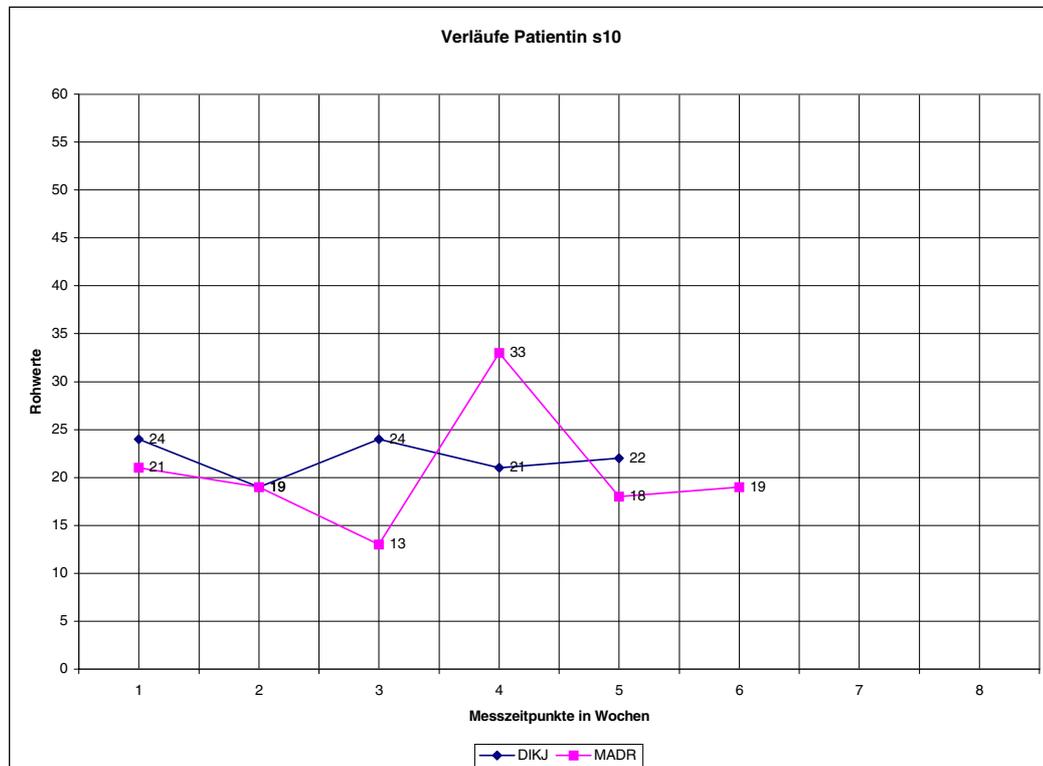
Patient s9

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	17 Jahre
Aufnahmedatum	25. 11. 2002
Entlassungsdatum	20. 1. 2003
Dauer des Aufenthaltes	57 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Anpassungsstörung (F43.22)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	173,0 cm
Aufnahmegewicht	49,0 kg
Entlassungsgröße	173,0 cm
Entlassungsgewicht	52,1 kg



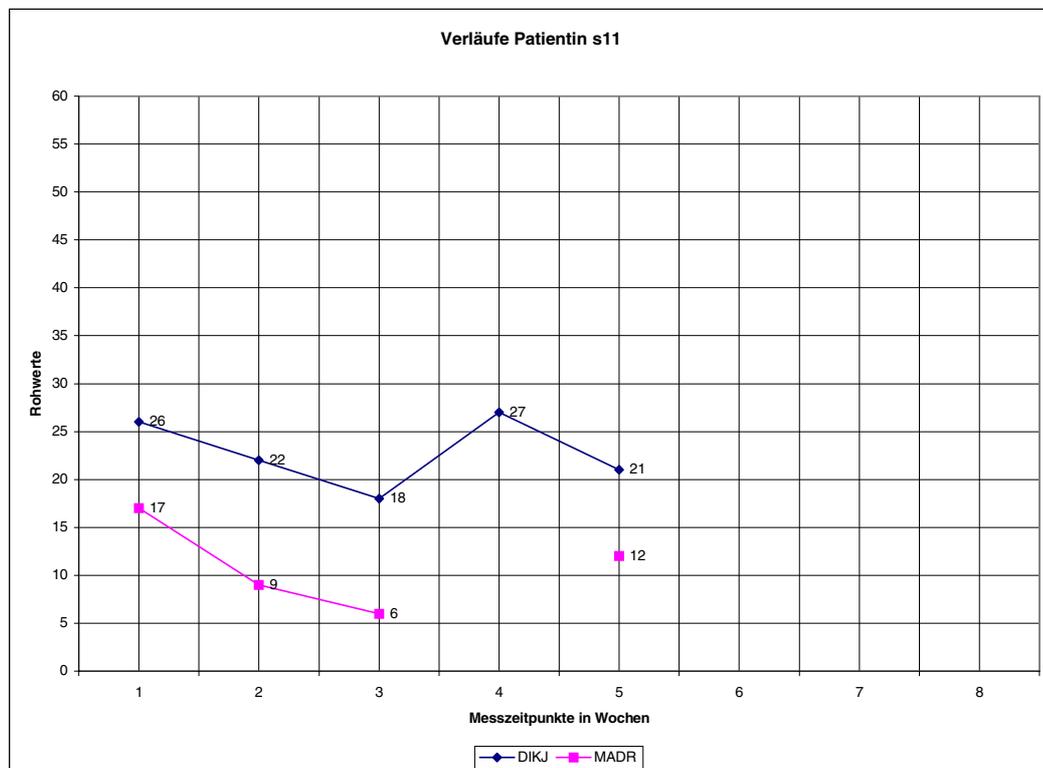
Patientin s10

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	17 Jahre
Aufnahmedatum	25. 11. 2002
Entlassungsdatum	21. 2. 2003
Dauer des Aufenthaltes	89 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	dissoziale Störung (F44)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	175,0 cm
Aufnahmegewicht	67,2 kg
Entlassungsgröße	175,0 cm
Entlassungsgewicht	69,2 kg



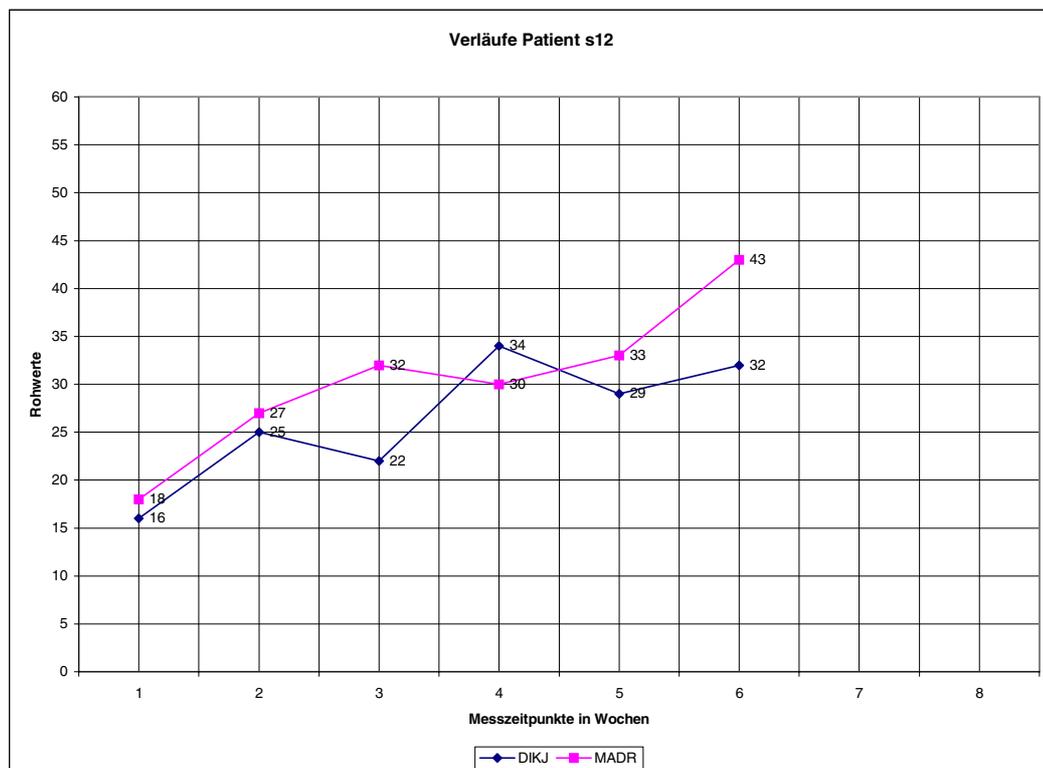
Patientin s11

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	15 Jahre
Aufnahmedatum	27. 12. 2002
Entlassungsdatum	18. 3. 2003
Dauer des Aufenthaltes	82 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Störung des Sozialverhaltens (F91.2)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	169,0 cm
Aufnahmegewicht	68,7 kg
Entlassungsgröße	169,0 cm
Entlassungsgewicht	64,3 kg



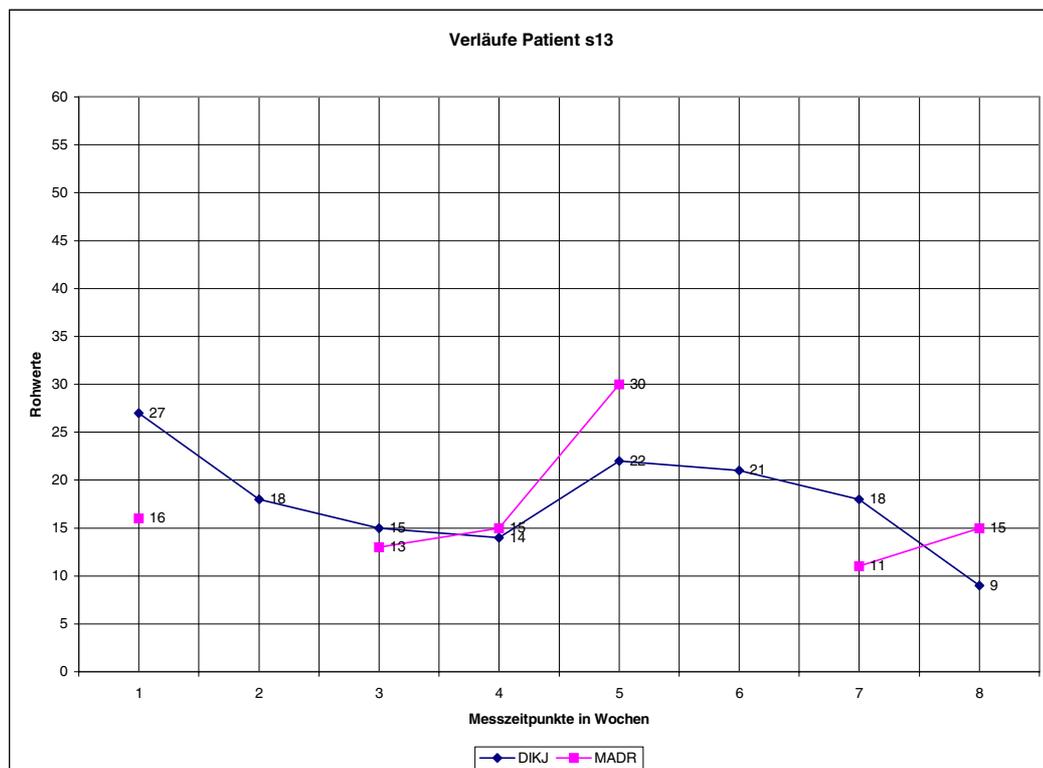
Patient s12

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	12. 12. 2002
Entlassungsdatum	18. 3. 2003
Dauer des Aufenthaltes	97 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	schizoaffektive Psychose (F25.0)
Antidepressive Pharmakotherapie	Trimipramin (seit t2)
Aufnahmegröße	178,0 cm
Aufnahmegewicht	58,7 kg
Entlassungsgröße	178,0 cm
Entlassungsgewicht	62,5 kg



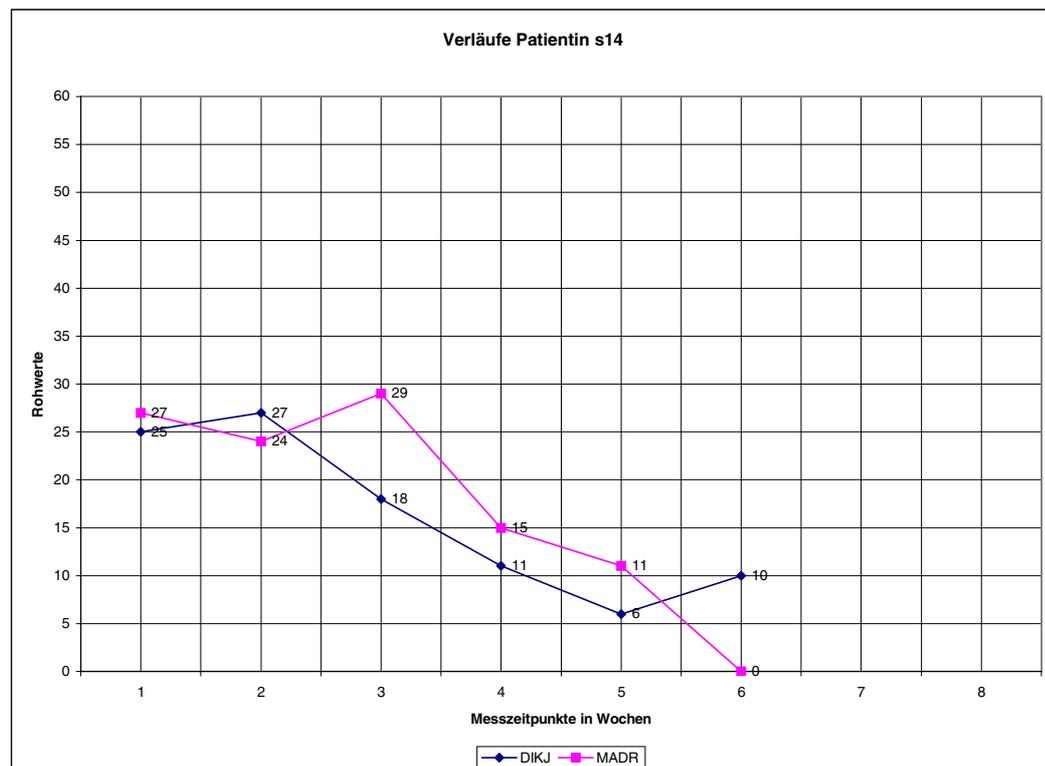
Patient s13

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	9. 12. 2002
Entlassungsdatum	10. 6. 2003
Dauer des Aufenthaltes	184 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Zwangsstörung (F42.2)
Antidepressive Pharmakotherapie	Fluvoxamin (seit ts1)
Aufnahmegröße	185,0 cm
Aufnahmegewicht	91,2 kg
Entlassungsgröße	185,0 cm
Entlassungsgewicht	96,8 kg



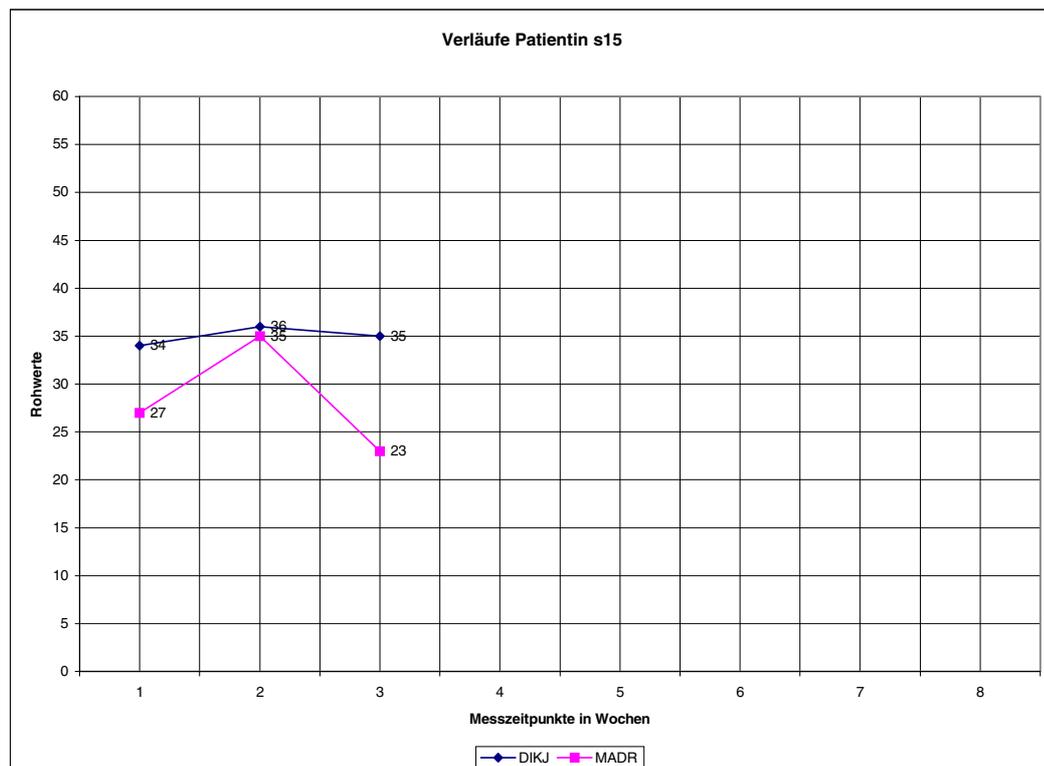
Patientin s14

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	17. 12. 2002
Entlassungsdatum	28. 3. 2003
Dauer des Aufenthaltes	102 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	rezidivierende depressive Störung (F33.11)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	161,5 cm
Aufnahmegewicht	55,9 kg
Entlassungsgröße	161,5 cm
Entlassungsgewicht	54,8 kg



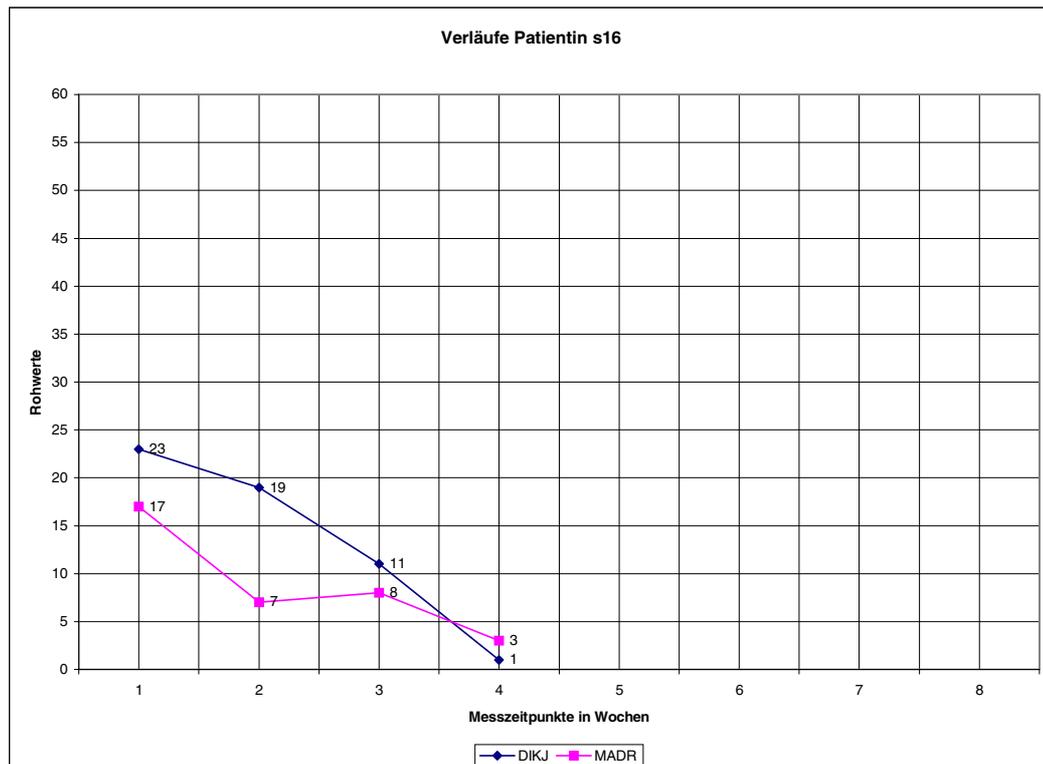
Patientin s15

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	17 Jahre
Aufnahmedatum	28. 1. 2003
Entlassungsdatum	21. 3. 2003
Dauer des Aufenthaltes	53 Tage
Wievielte Aufnahme?	zweite Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	rezidivierende depressive Störung (F33.2)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	166,0 cm
Aufnahmegewicht	59,7 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



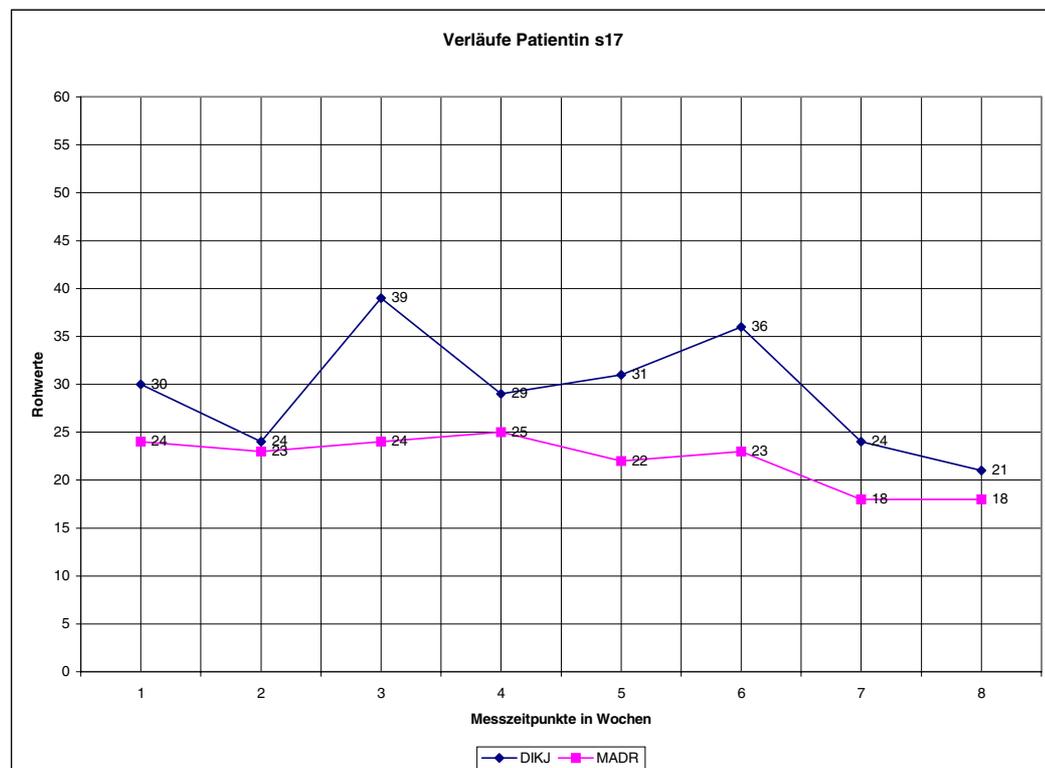
Patientin s16

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	13 Jahre
Aufnahmedatum	3. 3. 2003
Entlassungsdatum	1. 5. 2003
Dauer des Aufenthaltes	60 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	emotionale Störung mit Geschwister- rivalität (F 93.3)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	160,0 cm
Aufnahmegewicht	50,7 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



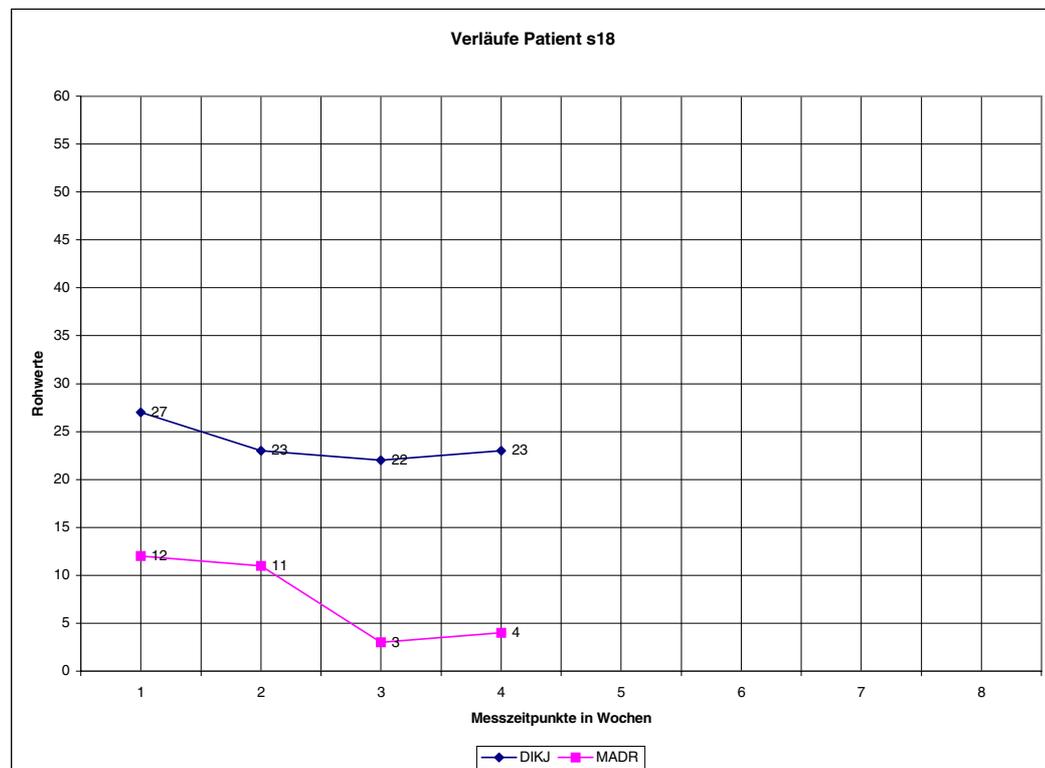
Patientin s17

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	17 Jahre
Aufnahmedatum	23. 1. 2003
Entlassungsdatum	4. 6. 2003
Dauer des Aufenthaltes	133 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Persönlichkeitsstörung (F60.31)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	170,0 cm
Aufnahmegewicht	59,6 kg
Entlassungsgröße	170,0 cm
Entlassungsgewicht	65,9 kg



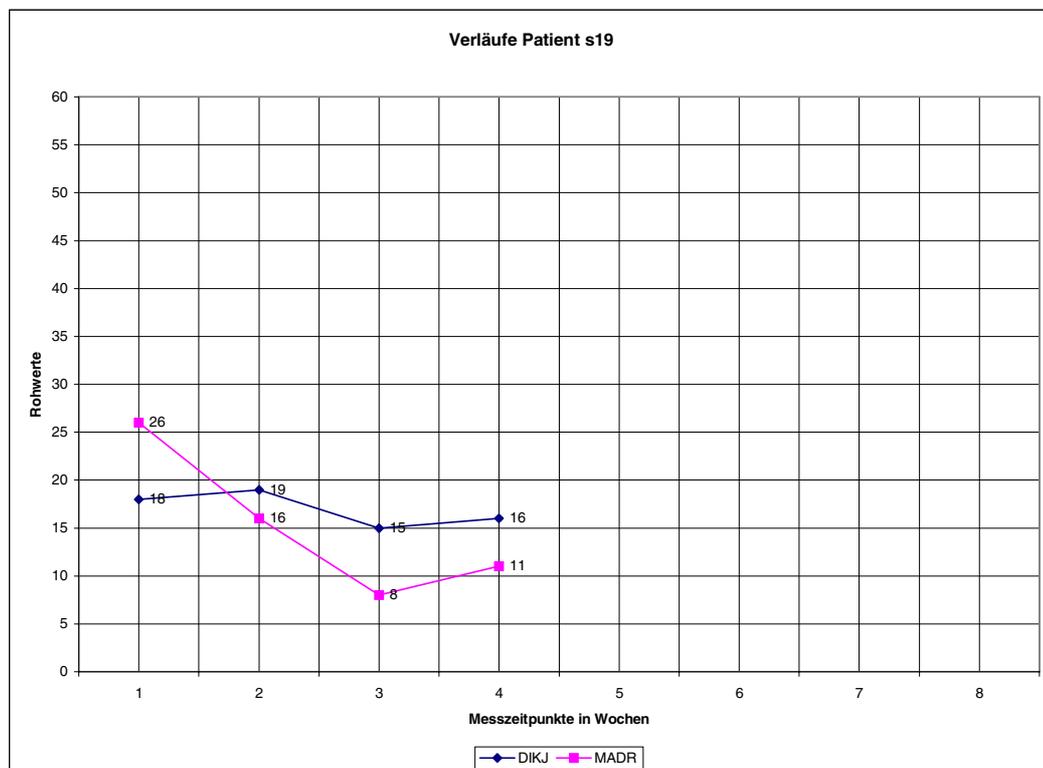
Patient s18

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	24. 2. 2003
Entlassungsdatum	17. 4. 2003
Dauer des Aufenthaltes	53 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Anpassungsstörung mit Angst (F43.25)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	189,0 cm
Aufnahmegewicht	73,1 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



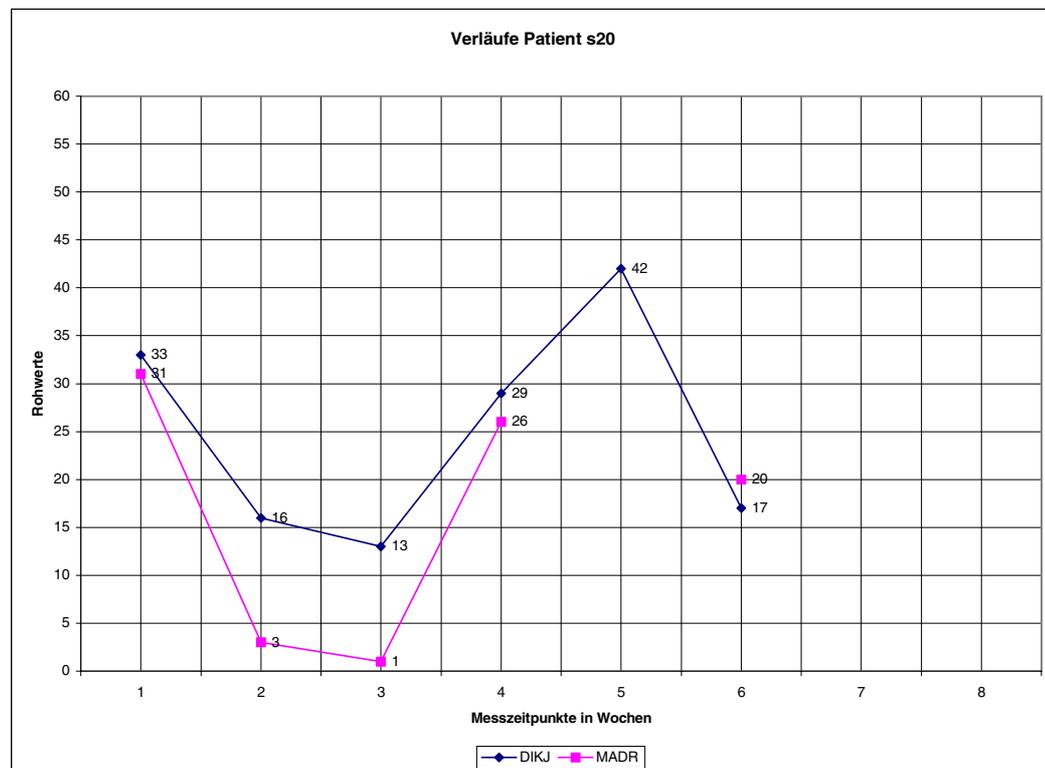
Patient s19

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	16 Jahre
Aufnahmedatum	23. 2. 2003
Entlassungsdatum	10. 4. 2003
Dauer des Aufenthaltes	47 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	Somatisierungsstörung (F 45.1)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	178,0 cm
Aufnahmegewicht	80,9 kg
Entlassungsgröße	178,0 cm
Entlassungsgewicht	80,2 kg



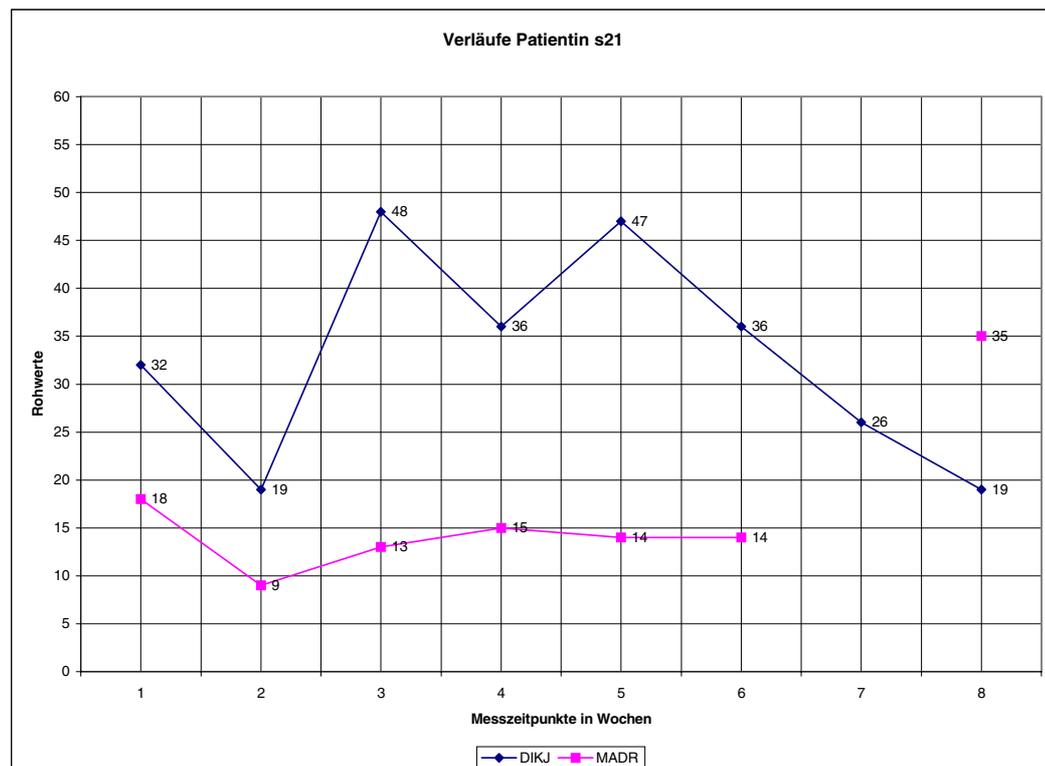
Patient s20

Gruppe	antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	männlich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	13 Jahre
Aufnahmedatum	6. 2. 2003
Entlassungsdatum	23. 5. 2003
Dauer des Aufenthaltes	107 Tage
Wievielte Aufnahme?	erste Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	nicht suizidal
Hauptdiagnose mit ICD 10	mittelgradige depressive Episode (F32.1)
Antidepressive Pharmakotherapie	Venlafaxin (seit t2)
Aufnahmegröße	173,8 cm
Aufnahmegewicht	58,5 kg
Entlassungsgröße	keine Angabe
Entlassungsgewicht	keine Angabe



Patientin s21

Gruppe	keine antidepressive Pharmakotherapie
Geschlecht	weiblich
Alter zum Erhebungszeitpunkt	14 Jahre
Aufnahmedatum	7. 3. 2003
Entlassungsdatum	z. Zt. der Datenerhebung noch stationär
Dauer des Aufenthaltes	z. Zt. der Datenerhebung noch stationär
Wievielte Aufnahme?	zweite Aufnahme
Rechtsgrundlage der Aufnahme	freiwillig
Suizidalität bei Aufnahme?	erster Suizidversuch
Hauptdiagnose mit ICD 10	Anpassungsstörung mit Störung des Sozialverhaltens (F 43.25)
Antidepressive Pharmakotherapie	keine
Aufnahmegröße	164,0 cm
Aufnahmegewicht	52,0 kg
Entlassungsgröße	164,0 cm
Entlassungsgewicht	52,1 kg



Für Johanniskrautextrakt und SSRI modifizierte UKU:

Name _____ Datum _____

Zu Beginn offene Frage: Gibt es irgendwelche Beschwerden, die mit dem Medikament in Zusammenhang gebracht werden?

Symptom	Ausprägung					Zusammenhang		
psychiatrisch								
Konzentrationsstörung	9	0	1	2	3	1	2	3
Gedächtnisstörung	9	0	1	2	3	1	2	3
Erschöpfung	9	0	1	2	3	1	2	3
Müdigkeit	9	0	1	2	3	1	2	3
innere Unruhe	9	0	1	2	3	1	2	3
verringerte Schlafdauer	9	0	1	2	3	1	2	3
erhöhte Schlafdauer	9	0	1	2	3	1	2	3
verstärktes Träumen	9	0	1	2	3	1	2	3
Gefühl der Gleichgültigkeit	9	0	1	2	3	1	2	3
Ängste	9	0	1	2	3	1	2	3
manisches Verhalten	9	0	1	2	3	1	2	3
Hyperaktivität	9	0	1	2	3	1	2	3
neurologisch								
Tremor	9	0	1	2	3	1	2	3
epileptische Anfälle	9	0	1	2	3	1	2	3
vegetativ								
Mundtrockenheit	9	0	1	2	3	1	2	3
Übelkeit/ Erbrechen	9	0	1	2	3	1	2	3
Verstopfung	9	0	1	2	3	1	2	3
Durchfall	9	0	1	2	3	1	2	3
Polyurie/ Polydypsie	9	0	1	2	3	1	2	3
vertärkte Schweißneigung	9	0	1	2	3	1	2	3
Appetitverlust	9	0	1	2	3	1	2	3
Palpitation/ Tachykardie	9	0	1	2	3	1	2	3
andere								
Exanthem	9	0	1	2	3	1	2	3
Juckreiz	9	0	1	2	3	1	2	3
Gewichtszunahme	9	0	1	2	3	1	2	3
Gewichtsabnahme	9	0	1	2	3	1	2	3
Menorrhagie	9	0	1	2	3	1	2	3

Amenorrhoe	9	0	1	2	3	1	2	3
verstärktes sexuelles Verlangen	9	0	1	2	3	1	2	3
vermindertes sexuelles Verlangen	9	0	1	2	3	1	2	3
Kopfschmerz	9	0	1	2	3	1	2	3
Schwindel	9	0	1	2	3	1	2	3
Photosensibilität	9	0	1	2	3	1	2	3

6. Literatur

Ambrosini P.J.: A Review of Pharmacotherapy of Major Depression in Children and Adolescents. *Psychiatric Services* 51:5. S. 627-632. 2000

Bladt S. Wagner H.: Pharmaceutical quality of hypericum extracts. *Nervenheilkunde* 12 (6A). S. 362-366. 1993

Brockmöller J., Reum T., Bauer S., Kerb R., Hübner W. D., Roots I.: Hypericin and Pseudo-hypericin: Pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.). S. 94-101. 1997

Breidenbach T., Kliem V., Burg M., Rademacher J., Hoffmann M. W.: Letters to the editor: Profound Drop of Cyclosporin A whole Blood through Levels Caused by St John's wort (*Hypericum Perforatum*). *Transplantation* 69 (10). S. 2229-2232. 2000

Campbell M., Cueva J. E.: Psychopharmacology in Child and Adolescent Psychiatry: A Review of the Past Seven Years. Part II. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34:10. S. 1262-1272. 1995

Carek D. J.: Letters to the editor: SSRI and sexual functioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35:9. S. 1106-1107. 1996

Chatterjee S. S., Bhattacharya S. K., Singer A., Wonnemann M., Müller W. E.: Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life-Sciences* 63(6). S. 499- 510 1998

Claghorn J. L., Kiev A., Rickels K., Smith W. T., Dunbar G. C.: Paroxetine Versus Placebo: A Double-Blind Comparison in Depressed Patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 35:12. S. 434-438. 1992

Cott J. M.: In vitro receptor binding and enzyme inhibition by hypericum perforatum extract. *Pharmacopsychiatry* 30 (Suppl.). S. 108-112. 1997

DeVane C. L., Sallee F. R.: Serotonin Selective Reuptake Inhibitors in Child and Adolescent Psychopharmacology: A Review of Published Experience. *The Journal of Clinical Psychiatry* 57. S. 55-66. 1996

Diler S., Avci A.: Letters to the editor: SSRI-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38:1. 1999

Emslie G. J., Rush A. J., Weinberg W. A., Kowatch R. A., Hughes C. W., Carmody T., Rintelman J.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Archives of General Psychiatry* 54. S. 1031-1037. 1997

Emslie G. J., Heiligenstein J. H., Wagner K. D., Hoog S. L., Ernest D. E., Brown E., Nilsson M., Jacobsen J. G.: Fluoxetine for Acute Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41:10. S. 1205-1215. 2002

EMA (European Medicines Agency). 25.4.2005. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12891805eu.pdf>> (10.6.2005)

FDA (U.S. Food and Drug Administration). 15.10.2004. FDA Public Health Advisory. Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. <<http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>> (10.6.2005)

Figuroa Y., Rosenberg D. R., Birmaher B., Keshavan M. S.: Combination Treatment with Clomipramine and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 8:1. S. 61-67. 2002

Franklin M., Chi J., McGavin C., Hockney R., Reed A., Campling G., Whale R. W. R., Cowen P. J.: Neuroendocrine Evidence for Dopaminergic Actions of Hypericum Extract (LI 160) in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry* 46. S. 581-584. 1999

Gaster B., Holroyd J.: St-John's-wort for Depression. A Systematic Review. *Archives of international medicine* 160. 24. 1. 2000

Geddes J. R., Freemantle N., Mason J., Eccles M. P., Boynton J.: SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2001

Gracious B. L.: Case Report: Atrioventricular Re-entrant Tachycardia Associated with Stimulant Treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 9:2. S. 125-128. 1999

Grubbs J. H.: Letters to the editor: SSRI-induced mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:4. S. 445. 1997

Grush L. R., Nierenberg A., Keefe B., Cohen L. S.: Letters to the editor: St-John's-wort During Pregnancy. *The Journal of the American Medical Association* 280.18. S.1566. 1998

Guelfi J. D., White C., Hackett D., Guichoux J. Y., Magni G.: Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression melancholica. *The Journal of Clinical Psychiatry* 56. S. 450-459. 1995

Hammen C., Rudolph K., Weisz J., Rao U., Burge D.: The Context in Clinic-Referred Youth: Neglected Areas in Treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38:1. S. 64-71. 1999

Hängsen K. D., Vesper J., Ploch M.: Multizentrische Doppelblindstudie zur antidepressiven Wirksamkeit des Hypericum-Extraktes Li 160. *Nervenheilkunde* 12. S. 285-289. 1993

Harrer G., Sommer H.: Therapie leichter – mittelschwerer Depression mit Hypericum. In: *Münchener Medizinische Wochenschrift* Bd. 135 (22). S. 31-37. 1993

Käufeler R., Meier B., Brattström A.: Efficacy and Tolerability of Ze 117 St-John's-wort Extract in Comparison with Placebo, Imipramine and Fluoxetine for the Treatment of Mild to Moderate Depression according to ICD-10. An overview. *Pharmacopsychiatry* 34 Suppl. 1. S. 49-50. Georg Thieme Verlag. Stuttgart New York 2001

Kaul R.: Johanniskraut: Botanik, Inhaltsstoffe, Qualitätskontrolle, Pharmakologie, Toxikologie und Klinik. *Handbuch für Ärzte und andere Naturwissenschaftler*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart 2000

Keck K. E. Jr., Welge J. A., Strakowski S. M., Arnold L. M., McElroy S. L.: Placebo effect in randomized, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 47. S. 756-761. 2000

Knölker U., Mattejat F., Schulte-Markwort M.: *Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie systematisch*. 2. Auflage. Uni-Med Verlag. Bremen 2000

Küttler T.: *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer. München, Jena 1999

Kleber E., Obry T., Hippeli S., Schneider W., Elstner E. F.: Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 1st Communication: Inhibition of dopamine beta-hydroxylase. *Arzneimittelforschung* 49 (I). S. 106-109. 1999

Kutcher S., Boulos C., Ward B., Marton P., Simeon J., Ferguson H. B., Szalai J., Katic M., Roberts N., Dubois C. u. a.: Response to desipramine treatment in adolescent depression: A fixed-dose, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33(5). S. 686-694. 1994

Kutcher S.: Practitioner Review: The Pharmacotherapy of Adolescent Depression. *Journal for Child Psychology and Psychiatry* 38(7). S. 755-767. 1997

Lake M. B., Birmaher B., Wassik S., Mathos K., Yelovich K.: Case Report: Bleeding and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 10:1. S. 35-38. 2000

Laux G.: *Affektive Störungen*. In: Möller H.J., Laux G. (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag. Berlin 2000

Lewin M.: *Psychologische Forschung im Umriss*. Springer Verlag. Berlin u. a. 1986

Linde K., Mulrow C. D.: St-John's-wort for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Issue 1. Oxford: Update Software 2001

Linde K., Ramirez G., Mulrow C. D., Pauls A., Weidenhammer W., Melchart D.: St-John's-wort for depression – an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Medical Journal* 313. S. 253-258. 1996

Machleidt W., Bauer M., Lamprecht F., Rose H. K., Rohde-Dachser C.: *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Thieme Verlag. Stuttgart. 1999

Mandoki M.W., Tapia M.R., Tapia M.A., Sumner G.S., Parker J.L.: Venlafaxine in the Treatment of Children and Adolescents with Major Depression. *Psychopharmacology bulletin* 33. S. 149-154. 1997

Martin A., Kaufman J., Charney D.: Pharmacotherapy of Early-onset Depression. *Child and Adolescent Clinics of North America* 9(1). S. 135-157. 2000

Müller W.E.G., Rossol R.: Influence of hypericum extract on the expression of Serotonin Receptors. *Nervenheilkunde* 12 (6A). S. 357-358. 1993

Müller W. E., Singer A., Wonnemann M.: Zum Wirkungsmechanismus von Johanniskraut-Extrakt. *Praxis* 89. S. 2111-2121. 2000

Myers L. B., Krenzelok E. P.: Paroxetine (Paxil) Overdose: A Pediatric Focus. *Veterinary and human toxicology*. 39(2). S. 86-88. 1997

Nissen G., Fritze J., Trott G. E.: *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Gustav Fischer Verlag. Ulm 1998

Perovic S., Müller W. E. G.: Pharmacological profile of hypericum extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Fortschritte der Arzneimittelforschung* 45(11). S. 1145-1148. 1995

Puig-Antich J., Perel J. M., Lupatkin W., Chamber W. J., Tabrizi M. A., King J., Goetz R., Davies M., Stiller R.: Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Archives of general psychiatry* 44(1). S. 81-89. 1987

Renaud J., Axelson D., Birmaher B.: A Risk-Benefit Assessment of Pharmacotherapies for Clinical Depression in Children and Adolescents. *Drug Safety* 20(1). S. 59-75. 1999

Rickels K., Derivan A., Entsuah R., Miska S. Rudolph R.: Rapid onset of antidepressant activity with venlafaxin treatment. *Depression*. S. 146-153. 1995

Ruhrmann S.: Fluoxetin. *Pharmakologie und Ergebnisse klinischer Studien. Psychopharmakotherapie*. Bd. 4 (Suppl. 5). S. 7-13. 1997

Ryan N., Puig-Antich J., Rabinovich H., Fried J., Ambrosini P., Meyer V., Torres D., Dachtler S., Mazzie D.: MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 27. S. 755-758. 1988

Schmidt U., Harrer G., Biller A., Schmidt S.: Langzeit- und Umstellungsuntersuchung mit dem Johanniskrautextrakt LoHyp-57. Anwendungsbeobachtung an 95 Patienten mit leichter und mittelgradiger Depression. *Nervenheilkunde* 18:10. S. 106-109. 1999

Schmidt U., Sommer H.: Johanniskraut-Extrakt zur ambulanten Therapie der Depression. *Fortschritte der Medizin* Bd. 111 (19). S. 37-40. 1993

Schrader E.: Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *International Clinical Psychopharmacology* 15. S. 61-68. 2000

Simenon J., Dinicola V., Ferguson H. B., Copping W.: Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 14. S. 791-795. 1990

Sinclair J., Britwistle J., Baldwin D.: Verträglichkeit von Venlafaxin. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 9. S. G45-G57. 1998

Sommer H., Harrer G.: Placebo controlled double blind study examining the effectiveness of an hypericum preparation in 105 patients with depressions. *Nervenheilkunde* 12 (6A). S. 274-277. 1993

Stilke D.: Übersichtsarbeit: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendpsychiatrie* 25. S. 106-116. 1997

Strober M., DeAntonio M., Lampert C., Diamond J.: Intensity and Predictors of Treatment received by Adolescents with Unipolar Major Depression prior to Hospital Admission. *Depression and Anxiety* 7. S. 40-46. 1998

Wagner K. D., Ambrosini P. J.: Childhood depression: pharmacological therapy/ treatment (pharmacotherapy of childhood depression). *Journal of Clinical Psychology* 30. S. 88-97. 2001

Walter G., Rey J. M.: Case Report: Use of St-John's-wort by adolescents with a psychiatric disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 9(4). S. 307-311. 1999

Whittington C. u. a.: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Childhood Depression: Systematic Review of Published versus Unpublished Data. *Lancet* 363 (9418). 1341-1345. April 2004

Wilson J. T., Parish R. C., del Mundo A., Donaldson J. R., Johnson V.: Pharmacotherapy of depression in Children. *Current Opinion in Pediatrics* 7. S. 199- 207. 1995

Woelk H., Burkhard G., Grünwald J.: Nutzen und Risikobewertung des Hypericum-Extraktes LI 160 auf der Basis einer Drug-Monitoring-Studie mit 3250 Patienten. *Nervenheilkunde* 12(6). S.308-313.1993

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lena Wohlleben
Geburtsdatum / -ort: 26.5.1978 in Hamburg

Ausbildung:

Schulabschluss: 1997 Abitur an der Gesamtschule Jahn
in Hamburg

Ärztliche Vorprüfung: 30.3.2000 in Göttingen

1. Abschnitt ärztliche Prüfung: 12.4.2001 in Hamburg

2. Abschnitt ärztliche Prüfung: 16.4.2004 in Hamburg

3. Abschnitt ärztliche Prüfung: 11.5.2005 in Hamburg

Praktisches Jahr: Chirurgische Abteilung, Allgemeines
Krankenhaus Eilbek
Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie
und Onkologie, Allgemeines Krankenhaus
Altona
Abteilung für Anästhesie und Intensiv-
medizin, Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf

Weitere praktische Tätigkeiten:

05/2001 bis 12/2003: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:
Tätigkeit als studentische Sitzwache,
pflegerische Aufgaben

ab 13.6.2005 Assistenzärztin in der Westküstenklinik
Brunsbüttel, Abteilung für Innere Medizin

Danksagung

Besonderer Dank gilt:

Prof. Dr. med. Michael Schulte-Markwort, Dr. med. Nima Forouher, Dr. phil Dipl.-Psych. Claus Barkmann, Sandra Rosenthal, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters des UKE, Susanne Wohlleben, Robert Wohlleben, Liane Watermann, Jonas Füllner und ganz besonders Kathrin Petrick.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 18. 6. 2005

(Lena Wohleben)