UNIVERSITÄTS
FREIBURG KLINIKUM

Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie

Verhaltenstherapeutische Behandlung der chronischen Depression: State-of-the Art

Stuttgart, 1.06.2016

Prof. Elisabeth Schramm

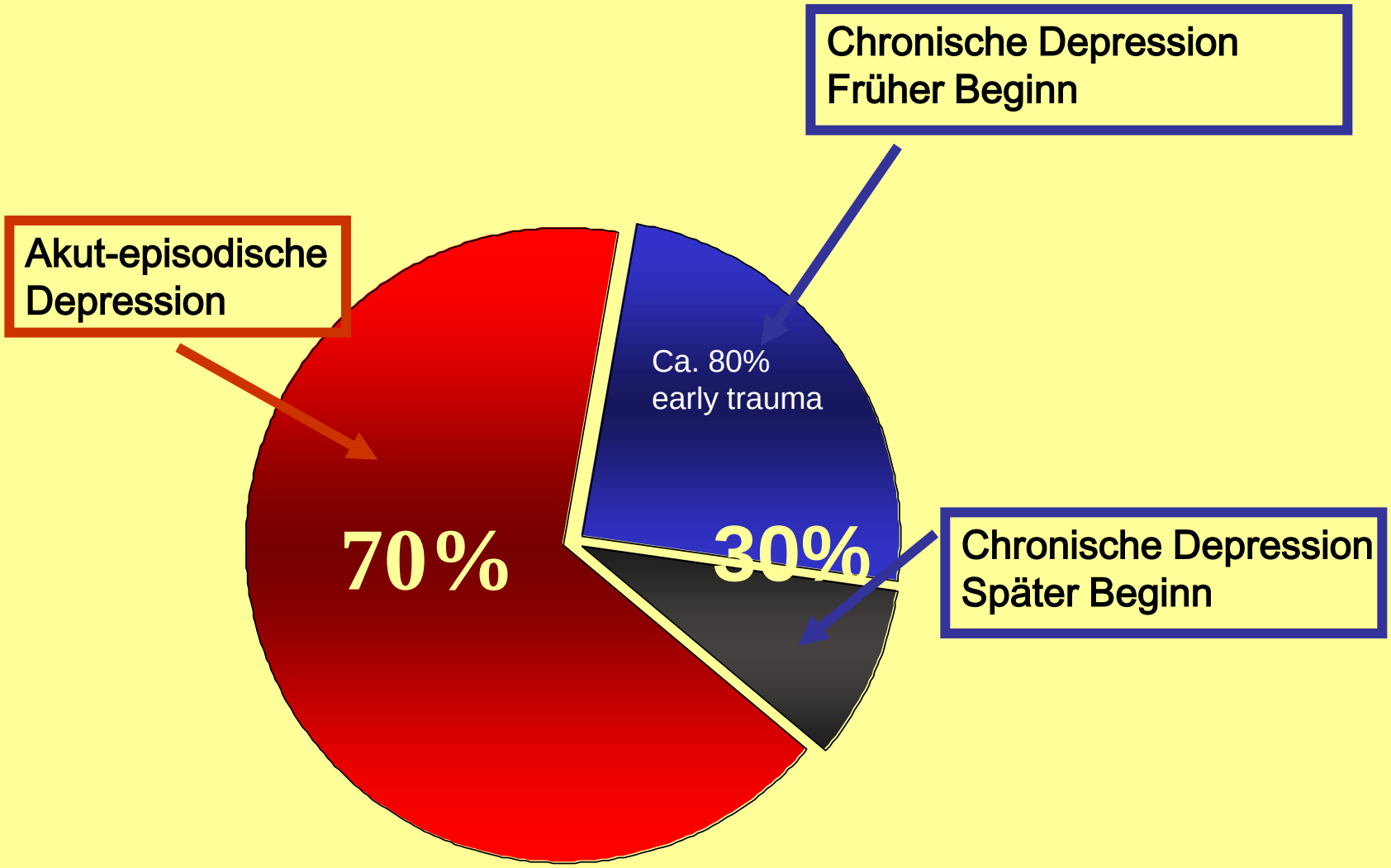
UNI
BASEL

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Gliederung

- **Akut-episodische vs. chronische Depression**
- **Schwierigkeiten bei der Behandlung chronischer Depression**
- **Welche Psychotherapie? Studienlage**
- **Praktische Implikationen**

Zwei distinkte Subgruppen

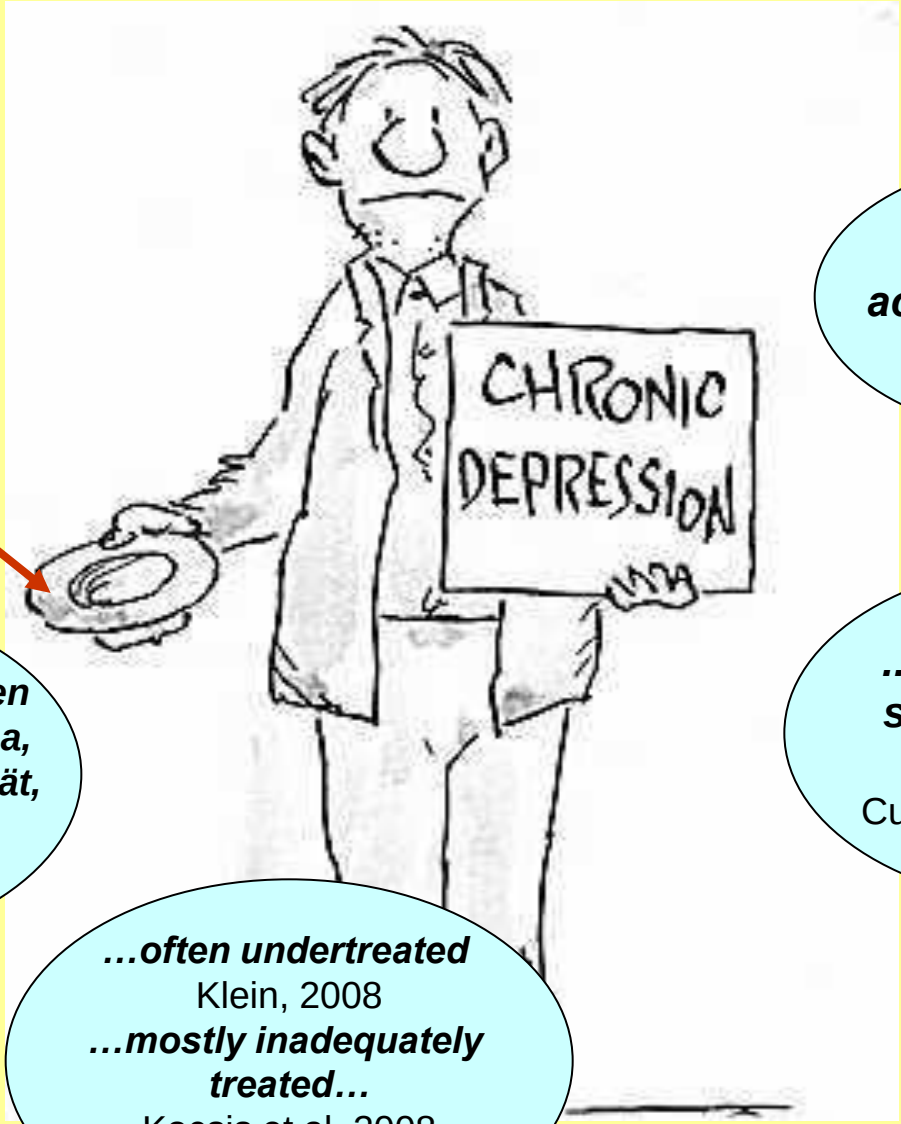


3–6% chronisch depressive Menschen in Deutschland

Mittlere Dauer bei 20 J.
Gilmer et al, 2005

…less likely to achieve remission…
STAR-D, 2006

?



…höhere Leistungs-beeinträchtigung, burden of disease, frühe Trauma, Komorbidität, Suizidalität, Kosten …
Shankman et al, 2013
Sung et al, 2012

...effects of PT are smaller in chronic depression…
Cuijpers et al, 2010, 2011

…often undertreated
Klein, 2008
…mostly inadequately treated…
Kocsis et al, 2008
Torpey et al, 2008

Patientin mit akuter depressiver Episode

46-jährige Mutter von drei Kindern (Söhne 18, 13 J., Tochter 11 J.), Vorarbeiterin, 1. depressive Episode

- Vor 12 Mon. hat sich ihr Mann wegen einer jüngeren Frau getrennt, wofür sich die Pat. eine Teilschuld gibt. Auszug des Mannes 3 Monate später, Scheidung eingereicht. Zeitgleich zieht der Sohn aus.
- Vollzeit-Tätigkeit wg. finanzieller Probleme.
- Tochter leidet seit Trennung vermehrt unter Essstörungen.
- Mutter der Pat. will einziehen.
- Streitigkeiten mit dem Mann wegen Unterhalt.

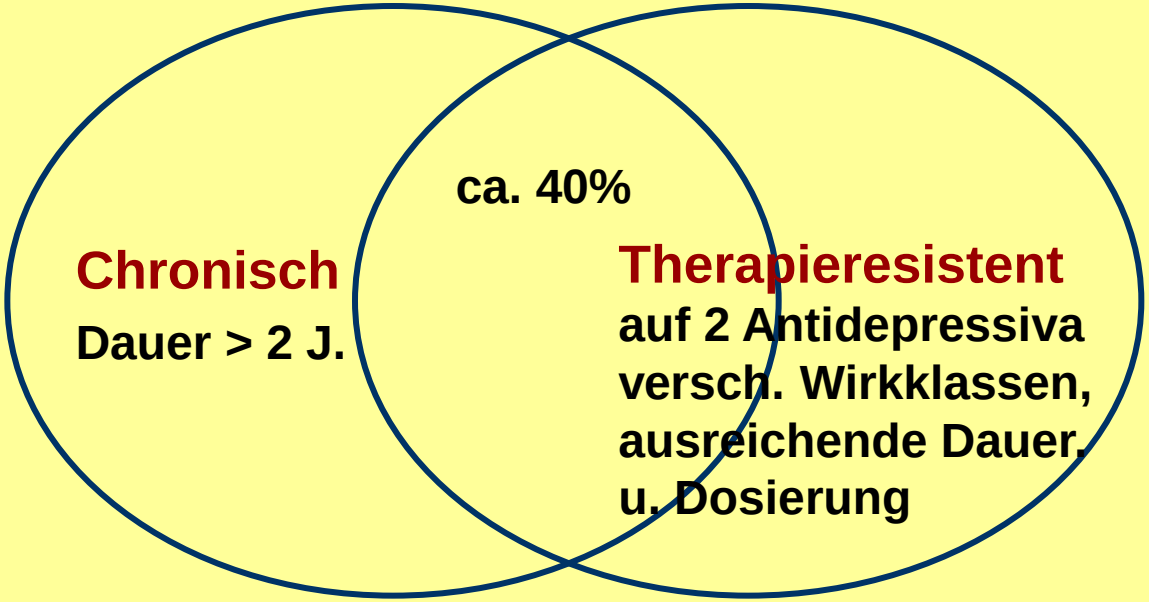
Patientin mit chronischer Depression

24 jährige Pat., alleinelebend, Zeitjobs, wird i.R. einer Abtreibung zum Psychiater überwiesen.

Depressionen seit dem 11. Lebensjahr als die Mutter über Nacht die Familie verließ. Vater überfordert, kümmert sich wenig, unter Alkoholeinfluss verbal aggressiv und abwertend. Pat. fühlt sich unbeschützt, „vogelfrei“, wird gemobbt, isoliert sich zunehmend.

Sie versorgt den jüngeren Bruder, bricht die Schule ab. Anhaltend hilf- und hoffnungslos, leer, misstrauisch, soziale Ängste, wenig Beziehungen, Alkoholmißbrauch.
1. unbemerkter Suizidversuch mit 16 Jahren unter Alkohol. Bisher keine Behandlung.

Begriffsklärung



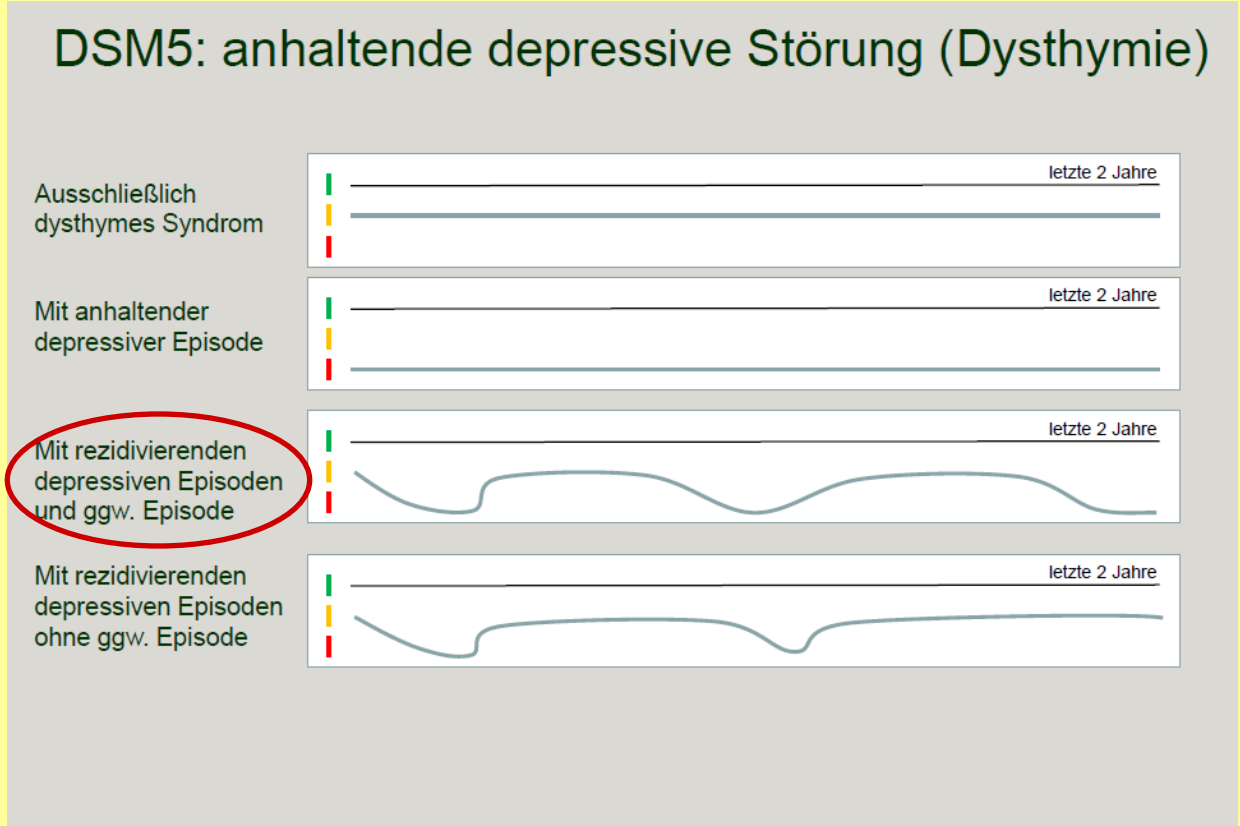
Schwierigkeit Nr. 1
Chronizität unterschätzt

Diagnose: Schwere depressive Episode, akut

Nicht diagnostiziert: **Dysthymie** mit **frühem Beginn**

Folge:Therapieplan begrenzt auf akuten Zustand und Symptomatik

Life-Chart!



nach DSM5, 2014

Behandlungsziel Symptomreduktion? Patientenrelevante Outcomes (PRO)

*"… the focus is… **less on** eliminating depressive symptoms and more on… achieving **longterm illness management, functioning, and quality of life**…"*

Keitner & Mansfield, 2012

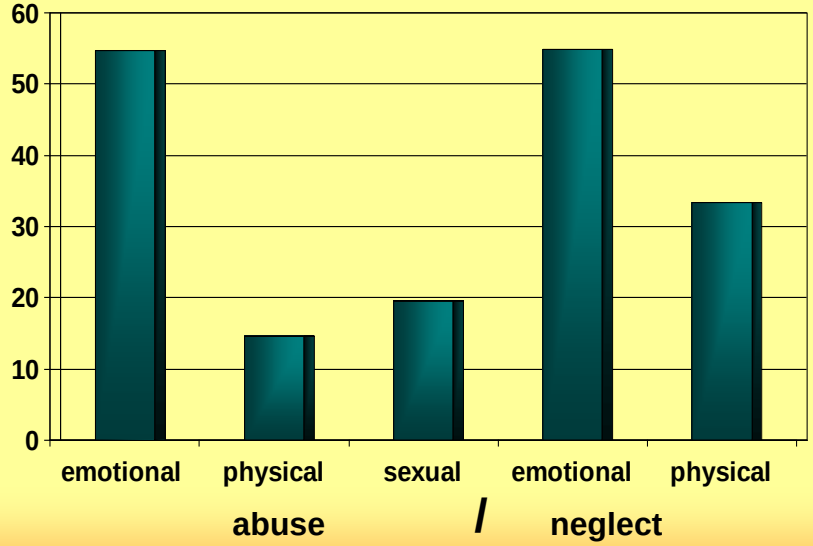
Schwierigkeit Nr. 2
Frühe Traumatisierungen und Komorbidität

Nicht benannt oder erkannt:

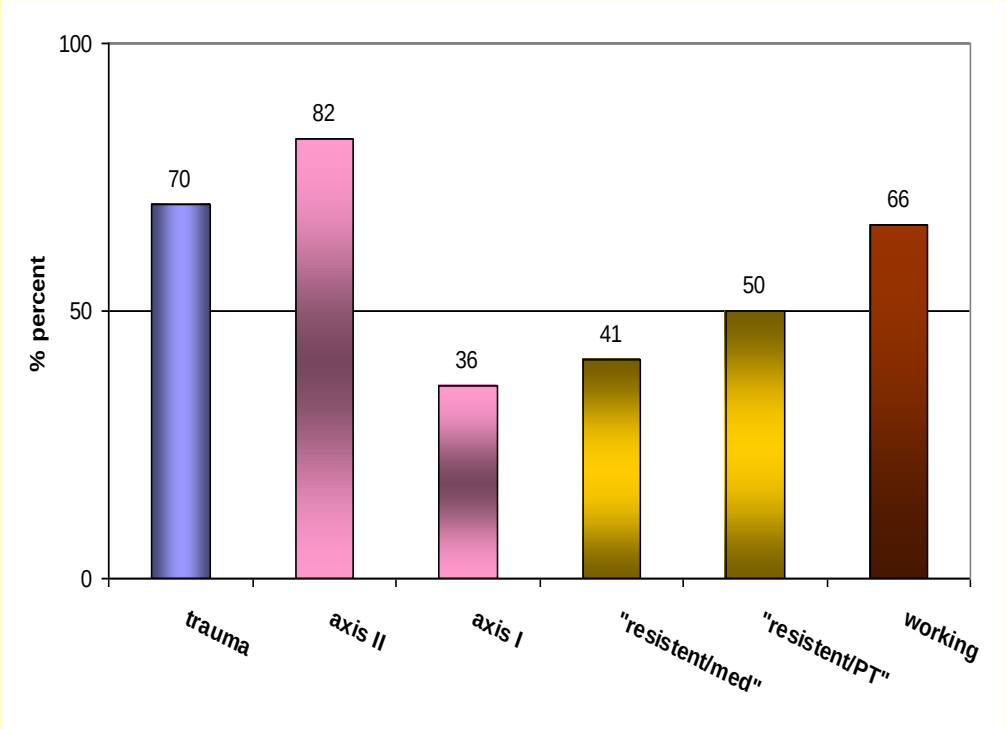
Komorbidität (ängstlich-vermeidende und misstrauische Persönlichkeitszüge, Substanzmissbrauch)

Frühe Traumatisierungen (emotionale Vernachlässigung und Missbrauch)

CTQ



ChrD mit frühem Beginn (n=55)



Schramm et al.,JAD, 2011

Reviews and Overviews

Mechanisms of Psychiatric Illness

Childhood Maltreatment and Psychopathology: A Case for Ecophenotypic Variants as Clinically and Neurobiologically Distinct Subtypes

Martin H. Teicher, M.D., Ph.D.

Jacqueline A. Samson, Ph.D.

Teicher et al, Am J Psychiatry, 2013

Objective: Childhood maltreatment increases risk for psychopathology. For some highly prevalent disorders (major depression, substance abuse, anxiety disorders, and posttraumatic stress disorder) a substantial subset of individuals have a history of maltreatment and a substantial subset do not. The authors examined the evidence to assess whether those with a history of maltreatment represent a clinically and biologically distinct subtype.

Method: The authors reviewed the literature on maltreatment as a risk factor for these disorders and on the clinical differences between individuals with and without a history of maltreatment who share the same diagnoses. Neurobiological findings in maltreated individuals were reviewed and compared with findings reported for these disorders.

Results: Maltreated individuals with depressive, anxiety, and substance use disorders have an earlier age at onset, greater symptom severity, more comorbidity, a greater risk for suicide, and poorer treatment response than nonmaltreated individuals with the same diagnoses. Imaging findings associated with these disorders, such as reduced hippocampal volume and amygdala hyperreactivity, are more consistently observed in maltreated individuals and may represent a maltreatment-related risk factor. Maltreated individuals also differ from others as a result of epigenetic modifications and genetic polymorphisms that interact with experience to increase risk for psychopathology.

Conclusions: Phenotypic expression of psychopathology may be strongly influenced by exposure to maltreatment, leading to a constellation of ecophenotypes. While these ecophenotypes fit within conventional diagnostic boundaries, they likely represent distinct subtypes. Recognition of this distinction may be essential in determining the biological bases of these disorders. Treatment guidelines and algorithms may be enhanced if maltreated and nonmaltreated individuals with the same diagnostic labels are differentiated.

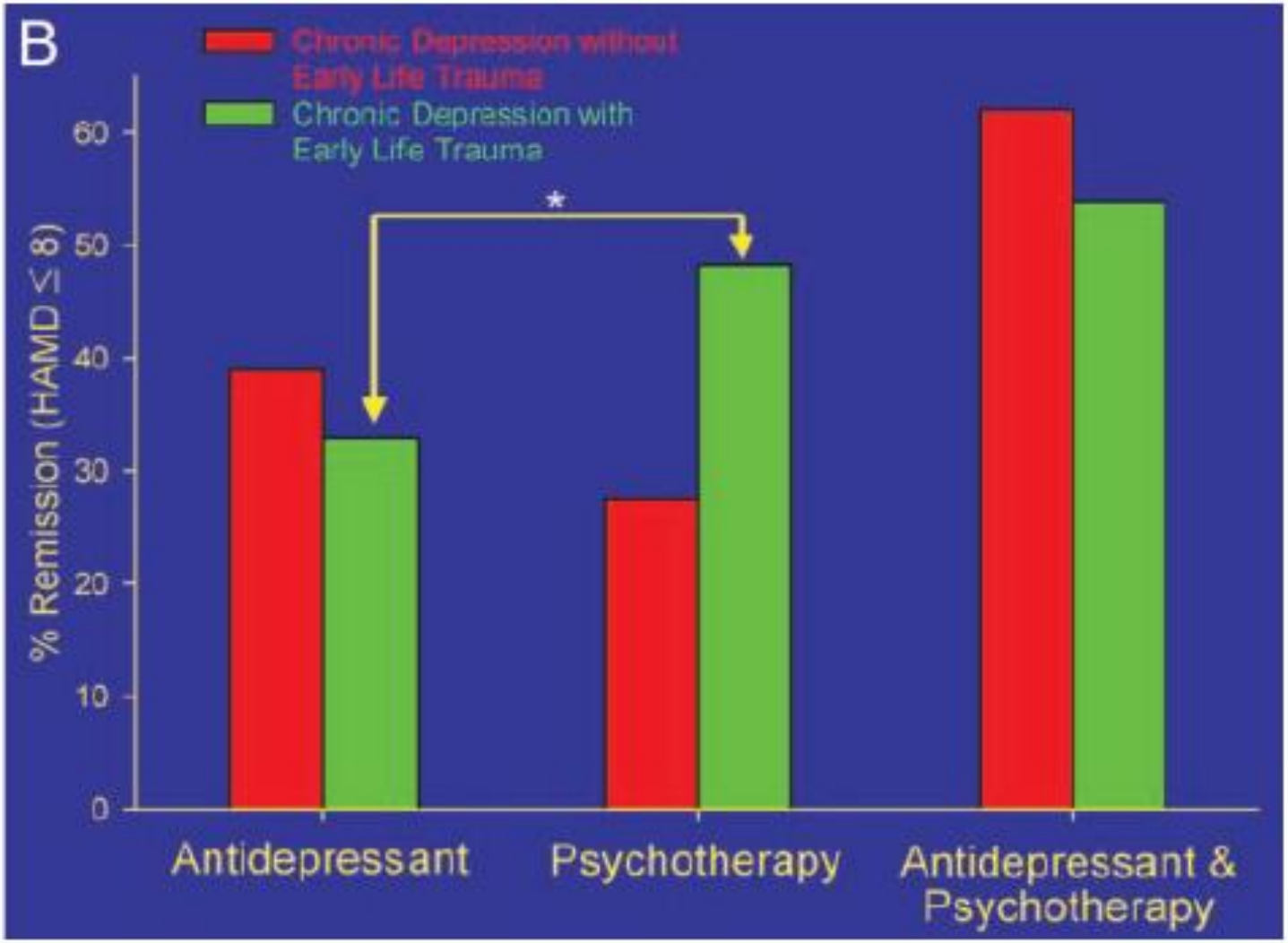
Eine klinisch und biologisch distinkte Subgruppe

Treatment guidelines and algorithms may be enhanced if **maltreated and nonmaltreated** individuals with the same diagnostic labels are differentiated.

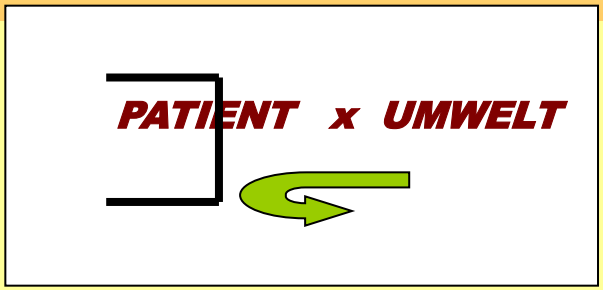
Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma (n=496)

Charles B. Nemeroff*†‡, Christine M. Heim*†, Michael E. Thase†‡, Daniel N. Klein§, A. John Rush†¶, Alan F. Schatzberg†‖, Philip T. Ninan*†, James P. McCullough, Jr.**, Paul M. Weiss††, David L. Dunner†‡‡, Barbara O. Rothbaum*†, Susan Kornstein†§§, Gabor Keitner†¶¶, and Martin B. Keller†¶¶

PNAS | November 25, 2003



Frühe zwischenmenschliche Traumatisierungen

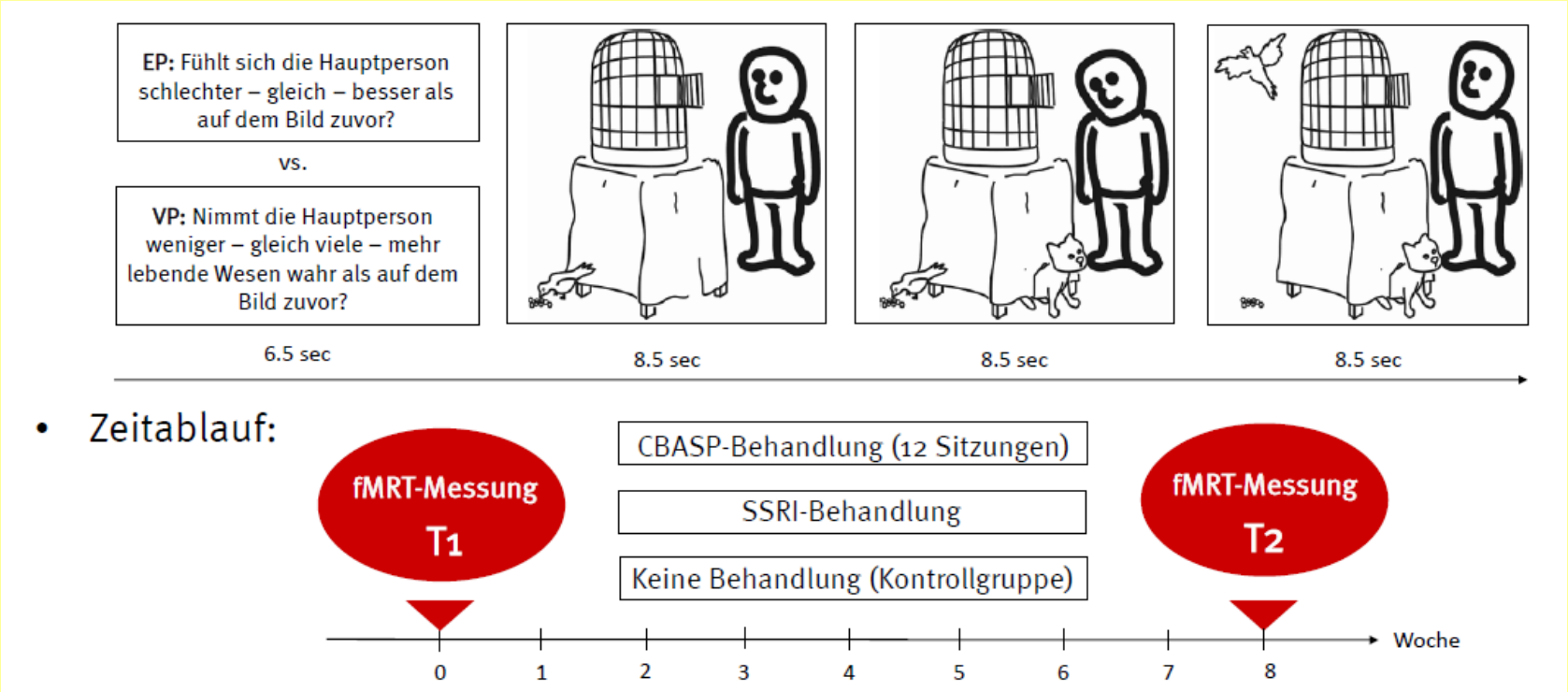


- **“Detachment”**
- **Reduzierte Motivation, Probleme anzugehen**
- **Social threat hyper-responsiveness, extremes Vermeidungsverhalten, Fertigkeitendefizite**

> **Eingeschränkte Empathie bzw. ToM *(Dekodierung emotionaler Zustände anderer)* und Alexithymie *(Wahrnehmen eigener Emotionen)***

Zus.f.: McCullough et al, 2000; Teicher et al, 2013

Wirkung von CBASP auf ToM-Fähigkeit - eine fMRT-Studie



ChrD vs. gematchte Kontrollen: **höhere Aktivierung der Pat.** im mittleren Sulcus Temporalis Superio rechtsseitig

CBASP hat **spezifischen Effekt** auf die Funktion des ToM-Netzwerkes (vgl. mit SSRI)

Hentze, Schramm…Schnell, 2013; n=57

Schwierigkeit Nr. 3: Behandlung
Welche Therapie?

Korrekte Diagnose Fallbsp.: Chronische Depression (*Double Depression), früher Beginn.*

Schwere emotionale Vernachlässigung und Missbrauch (ETI, CTQ)

Komorbid: ängstlich-vermeidende und misstrauische Züge, Alkoholmissbrauch

S3-Leitlinie (Revision Nov 2015):
Behandlungsempfehlung chronische Depression

Empfehlung/Statement	Empfehlungs-grad
3-45 mod 2015 Bei Double Depression und chronischer Depression soll der Patient darüber informiert werden, dass eine Kombinationstherapie mit Psychotherapie und Antidepressiva gegenüber einer Monotherapie wirksamer ist. LoE: mehrere Metaanalysen	**A**

Aber welche Psychotherapie?

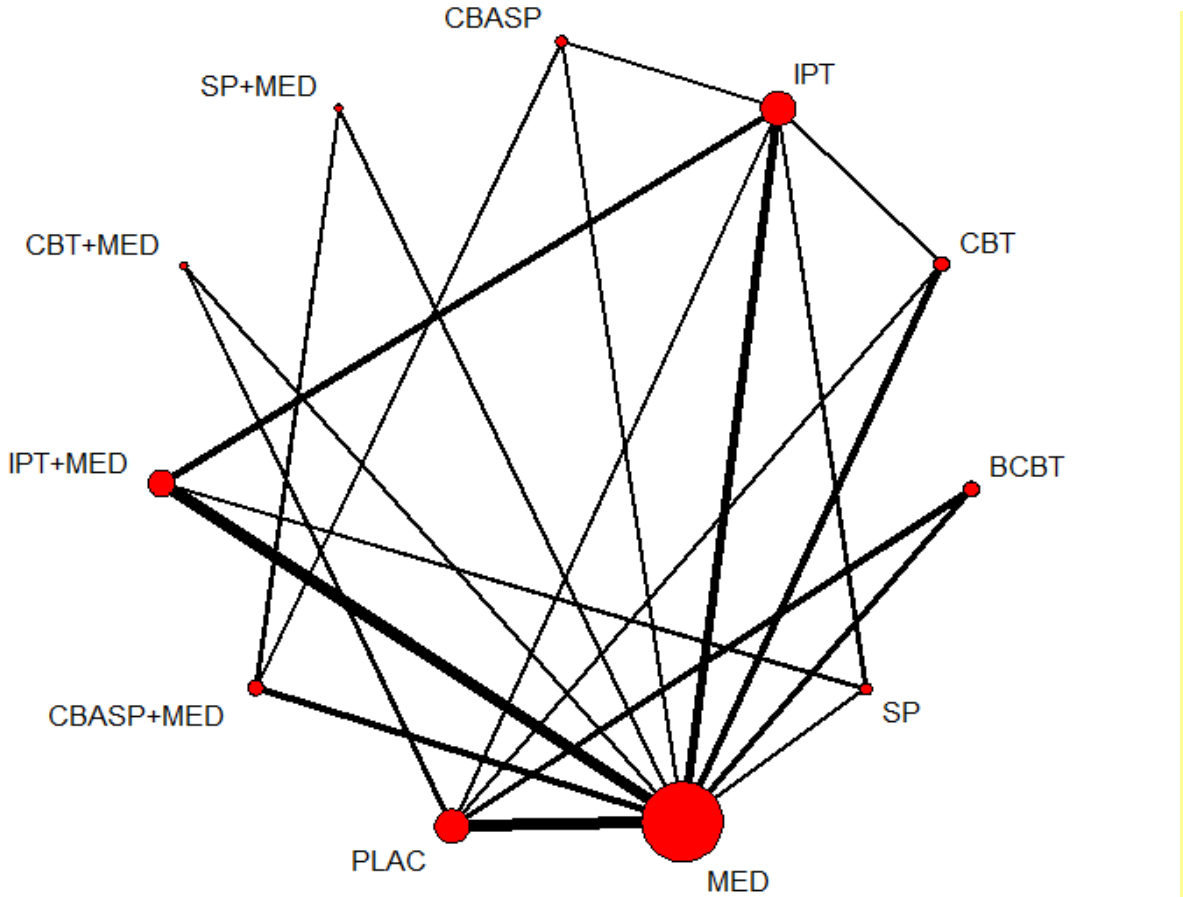
Research Article

EFFICACY AND ACCEPTABILITY OF ACUTE TREATMENTS FOR PERSISTENT DEPRESSIVE DISORDER: A NETWORK META-ANALYSIS

Levente Kriston, Ph.D.,[1*] Alessa von Wolff, M.A.,[1] Annika Westphal, B.A.,[1] Lars P. Hölzel, B.A.,[2†] and Martin Härter, M.D., Ph.D.[1†]

Depression and Anxiety 00:1–10 (2014)

Netzwerkanalyse:
45+15 Studien,
2719 Pat. (PT)



- **Für CBASP und etwas weniger für KVT überzeugende Evidenz**

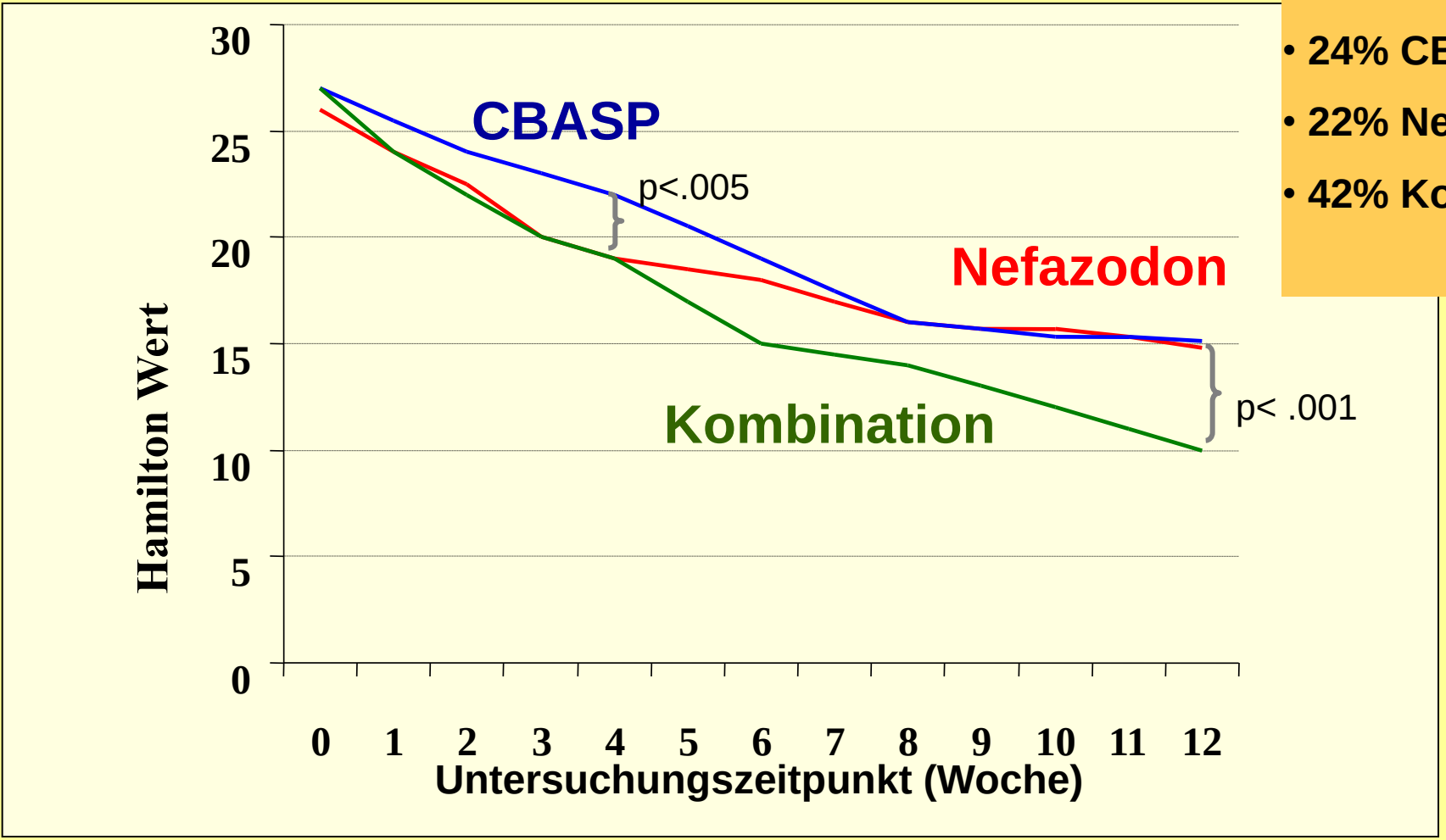
- **Nutzen von IPT und SP für diese Population fraglich**

Kriston et al, 2014

Kombination PT und Medikation bei chronischer Major Depression (N=681)

Remission nach 12 Wochen

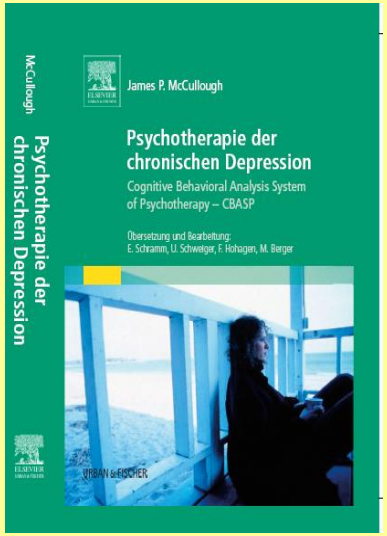
- **24% CBASP**
- **22% Nefazodon**
- **42% Kombi**



Keller et al., NEJM, 2000

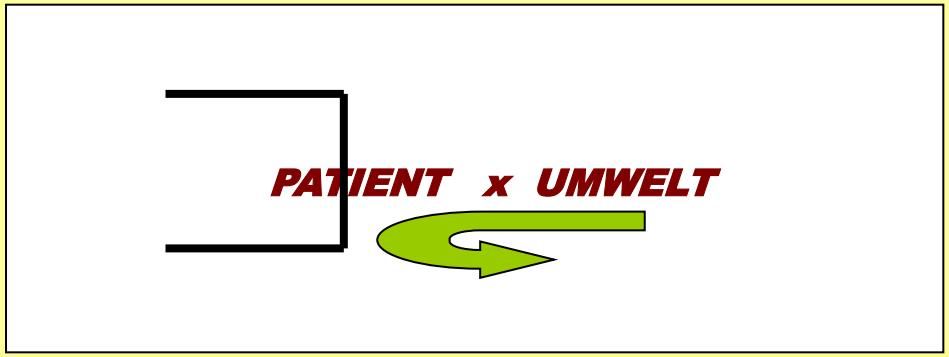
Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

→ *Einzige spezifische Therapie für chronisch Depressive*



Schramm et al., 2006

von James McCullough



Therapeutische Herausforderungen bei akuter vs. chronischer Depression

Belastungsabhängige Episode	Entwicklungsstörung
Ziel: Problembewältigung, Remission	Remission, Prophylaxe, Persönlichkeitsentwicklung
Veränderungsmotivation: DP ist ich-dyston	fehlende Veränderungsmotivation: DP ist ich-synton
Ressourcenorientiert Ther. Beziehung nicht im Fokus	Wenig Ressourcen, interpersonelle Ineffizienz, Ther. Beziehung im Fokus
Kürzere Dauer	Höhere Komplexität/Komorbidität ► Längere Dauer + Nachsorge

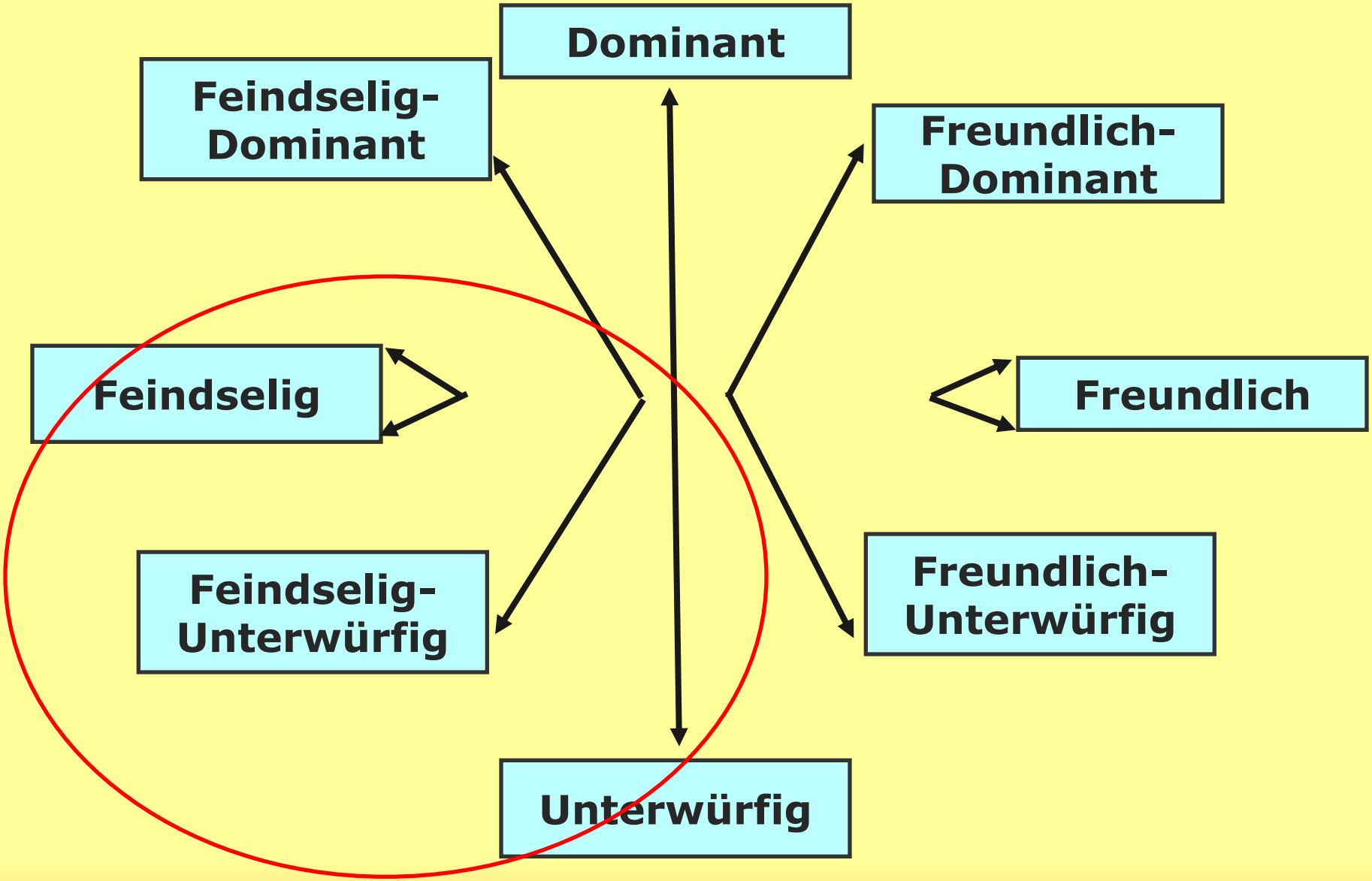
Beziehungsstil chronisch Depressiver: Prägungen durch frühe Missbrauchserfahrungen

- Distanz und/oder Feindseligkeit des Patienten

- „Dominanzfalle“: komplementäre Provokation nach Dominanz

nach McCullough, 2000

Komplementäre Beziehungsgestaltung nach Kiesler



Therapeutische Elemente bei CBASP

Sich persönlich einbringen
(Disciplined Personal Involvement)

Safety signal

- **Prägungen durch Bezugspersonen**
- **proaktive Übertragungs-Hypothesen**
- **Interpersoneller Diskrimination**

Situationsanalyse

Fertigkeiten-Training

Modifikation Verhaltens-weisen

Liste prägender Beziehungen

Mutter: Hat sich nicht gekümmert, war oft selbst depressiv. Mit 11 Jahren über Nacht verschwunden. Meine Mutter ist wie eine Fremde.

Stempel (causal conclusion): „Ich weiß nicht, wie sich Nähe anfühlt.“

Vater: Habe ihn selten nüchtern erlebt. War aggressiv, wenn er getrunken hatte. Mit mir und meinem Bruder überfordert, hat sich nicht gekümmert.

Stempel: „Von Männern habe ich nichts zu erwarten (außer dass sie mich verletzen).“

Übertragungshypothese: “Wenn ich Fr. Dr. Schramm an mich heranlasse, habe ich nichts zu erwarten (wird mich ignorieren oder verletzen).”

Lernansatz CBASP: Interpersonelles Diskriminationslernen

- **Pro-aktive Gegenüberstellung bei problematischer Übertragungssituation (“hot spot”, z.B. weint in der Sitzung)**

“Wie hätte Ihre Mutter reagiert?”

„Wie habe ich reagiert?“

„Welche Unterschiede …. ?“ **(Diskriminationstraining)**

„Was bedeutet das, wenn ich anders reagiere als…?“

Treating Chronic Depression With
Disciplined Personal Involvement
McCullough, 2006

"…**DPI** als Alternative zur therapeutischen **Neutralität**…. in **kontingenter** Weise genutzt, um **dysfunktionale interpersonelles Verhalten** zu modifizieren.

Zugeschnitten auf die Bedürfnisse chronisch Depressiver: authentisch-persönliche, transparente Beziehungsgestaltung…"

CBASP: Interpersonell effektiv werden

Aufbau einer therapeutischen Beziehung
(disciplined personal involvment)

- **Prägung durch „Significant Others“**
- **proaktive Übertragungs-Hypothesen**
- **Interpersoneller Diskriminations-prozess**

Situationsanalyse

Fertigkeiten-Training

Modifikation Verhaltens-weisen

Nach Hohagen, 2006

Situationsanalyse

Situation:

Mein Kollege wirft mir vor, dass ich mir keine Mühe gebe mit den Kunden. Ich sage nichts und gehe raus.

Interpretation:

Ich habe alles falsch gemacht.

Alle hassen mich.

Verhalten:

Ich gehe raus.

Tatsächliches Ergebnis:

Ich sage nichts und gehe raus.

Erwünschtes Ergebnis:

Ich wollte ihn um Unterstützung bitten.

Erreicht?:

Nein.

Studien zum CBASP

Zeitpunkt für PT: REVAMP Studie

- **R**esearch **E**valuating the **V**alue of **A**ugmentation of **M**edication by **P**sychotherapy
- 808 Pat. mit chronischer MDD
- 8 Zentren, NIMH

Phase 1: **8-12 Wochen**

Phase 2: **12 Wochen**

N= 808
Medikationsalgorithmus

N= 491
Non-Responder

Supportive Therapie

CBASP

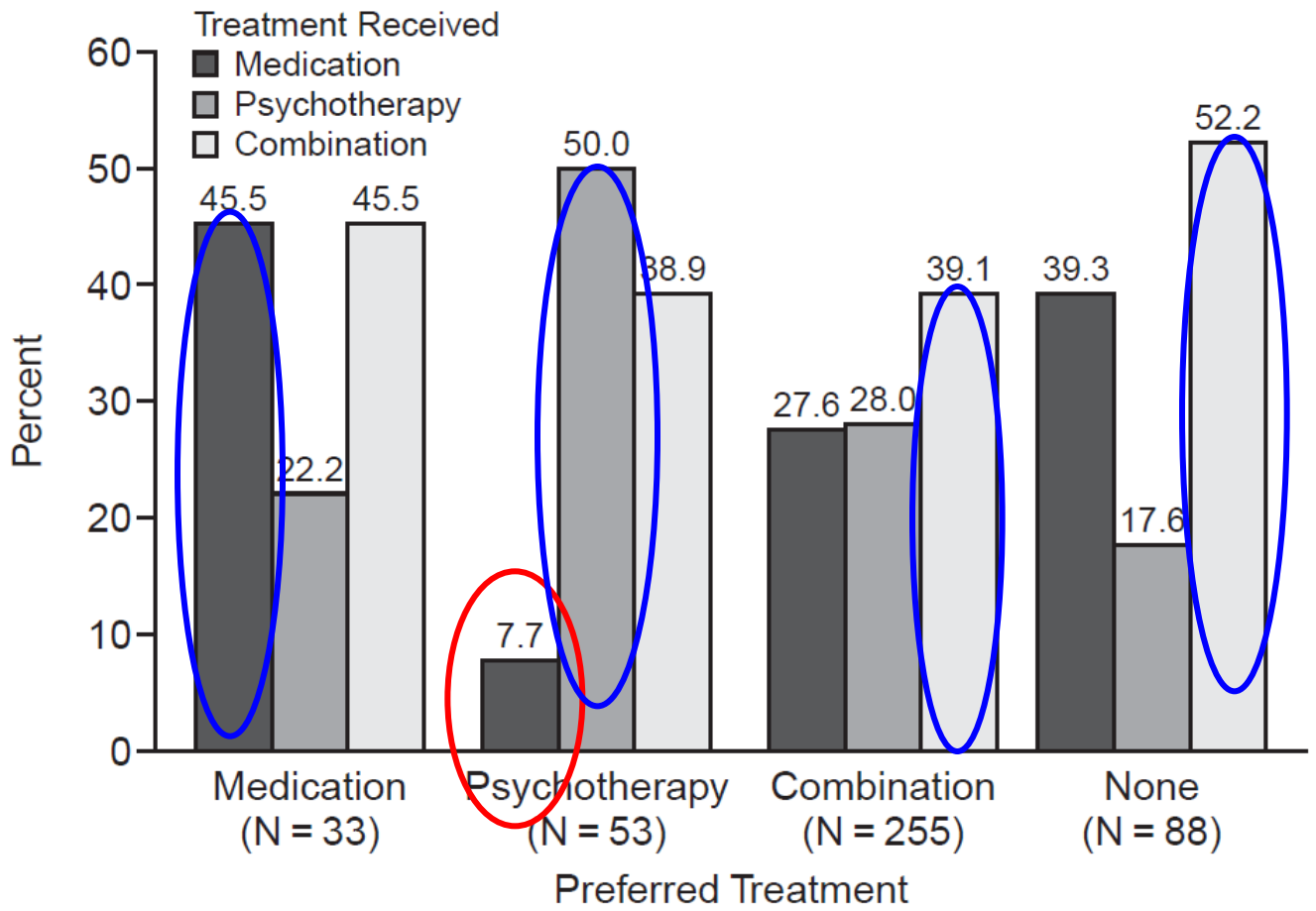
Medikation: augment or switch

Probleme: Präferenz, kurze Dauer (Ø 12 Sitz.), Zeitpunkt, Nachhaltigkeit?

Kocsis et al. Arch Gen Psychiatry, 2009

Behandlungspräferenz ist ein Moderator für Response

Figure 1. Intent-to-Treat Remission Rates by Treatment Preference and Treatment



Kocsis et al.,2009, based on Keller study

Schramm et al. BMC Psychiatry 2011, 11:134
http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/134

BMC Psychiatry

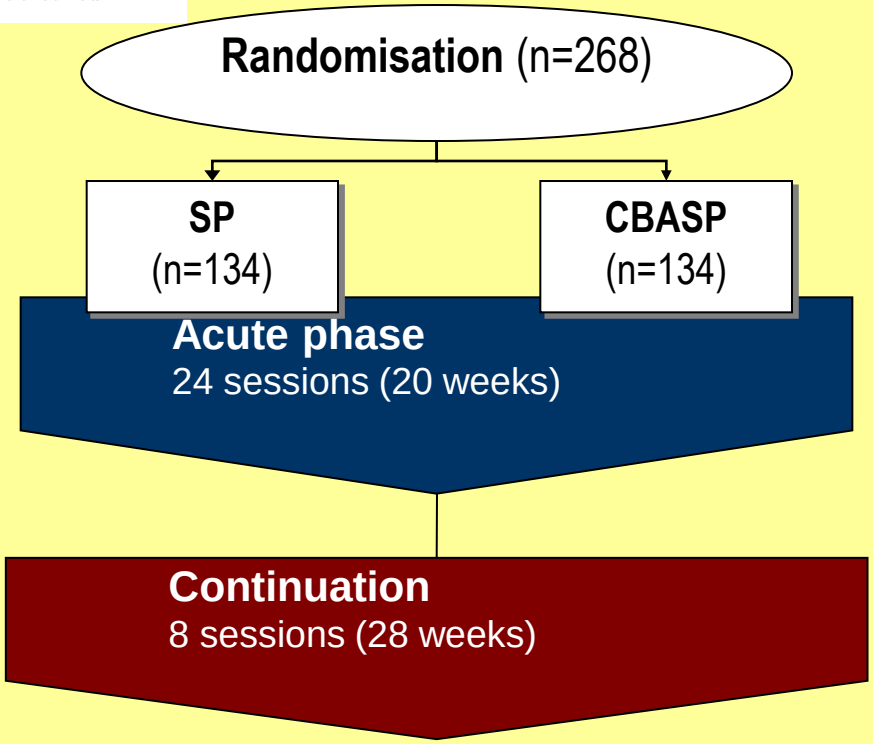
STUDY PROTOCOL Open Access

Comparative efficacy of the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy versus Supportive Psychotherapy for early onset chronic depression: design and rationale of a multisite randomized controlled trial

Elisabeth Schramm[1*], Martin Hautzinger[2], Ingo Zobel[1], Levente Kriston[3], Mathias Berger[1] and Martin Härter[3]

DFG Multicenter-Studie: CBASP vs. SP bei chronisch depressiven Patienten mit frühem Beginn

9 Zentren
Tübingen
Lübeck
Heidelberg
Marburg
Bonn
Hamburg
Mannheim
Stuttgart
Freiburg



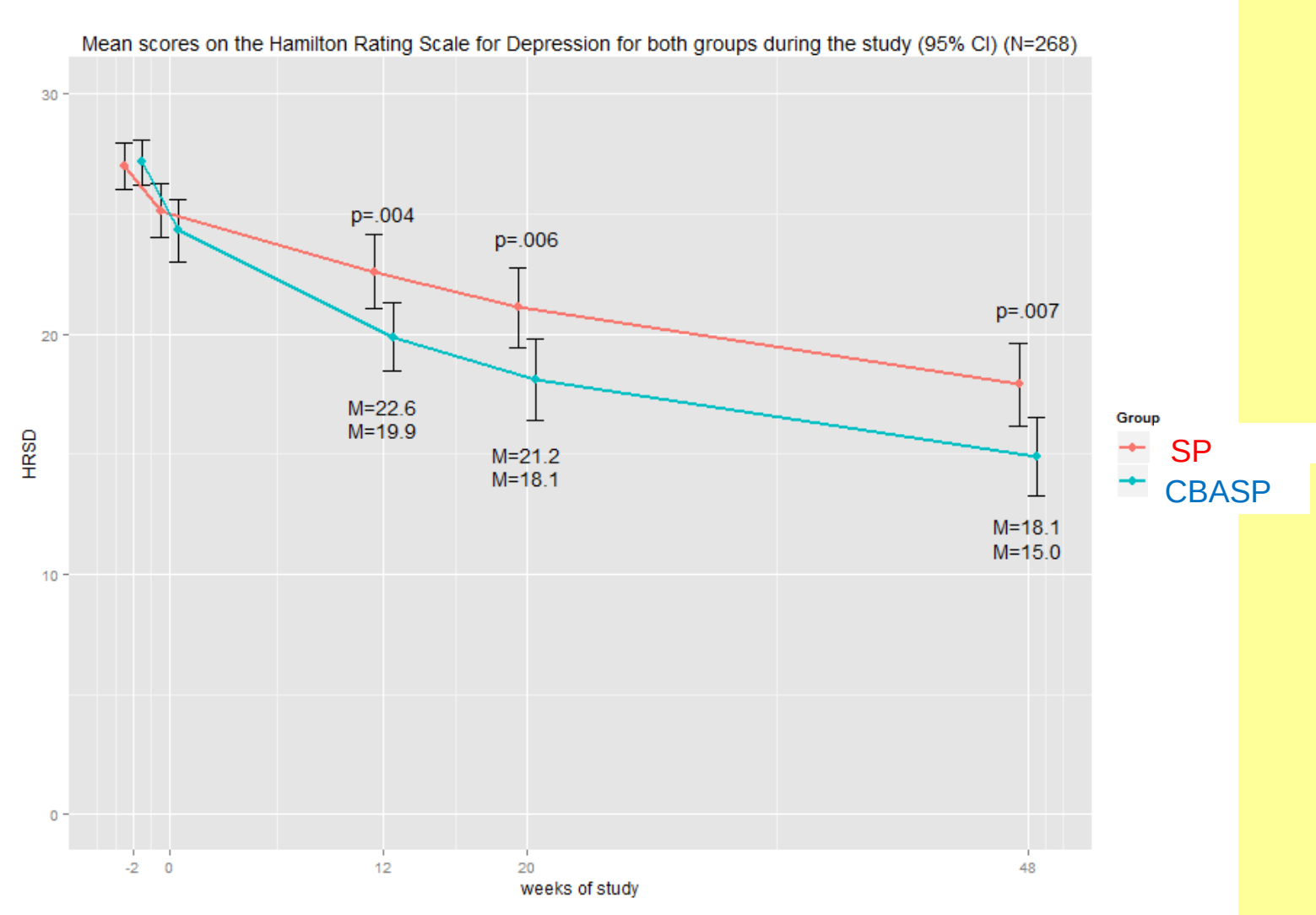
FMRI

FMRI

CBASP vs. unspezifische Therapie

Schramm, Hautzinger et al., 2011

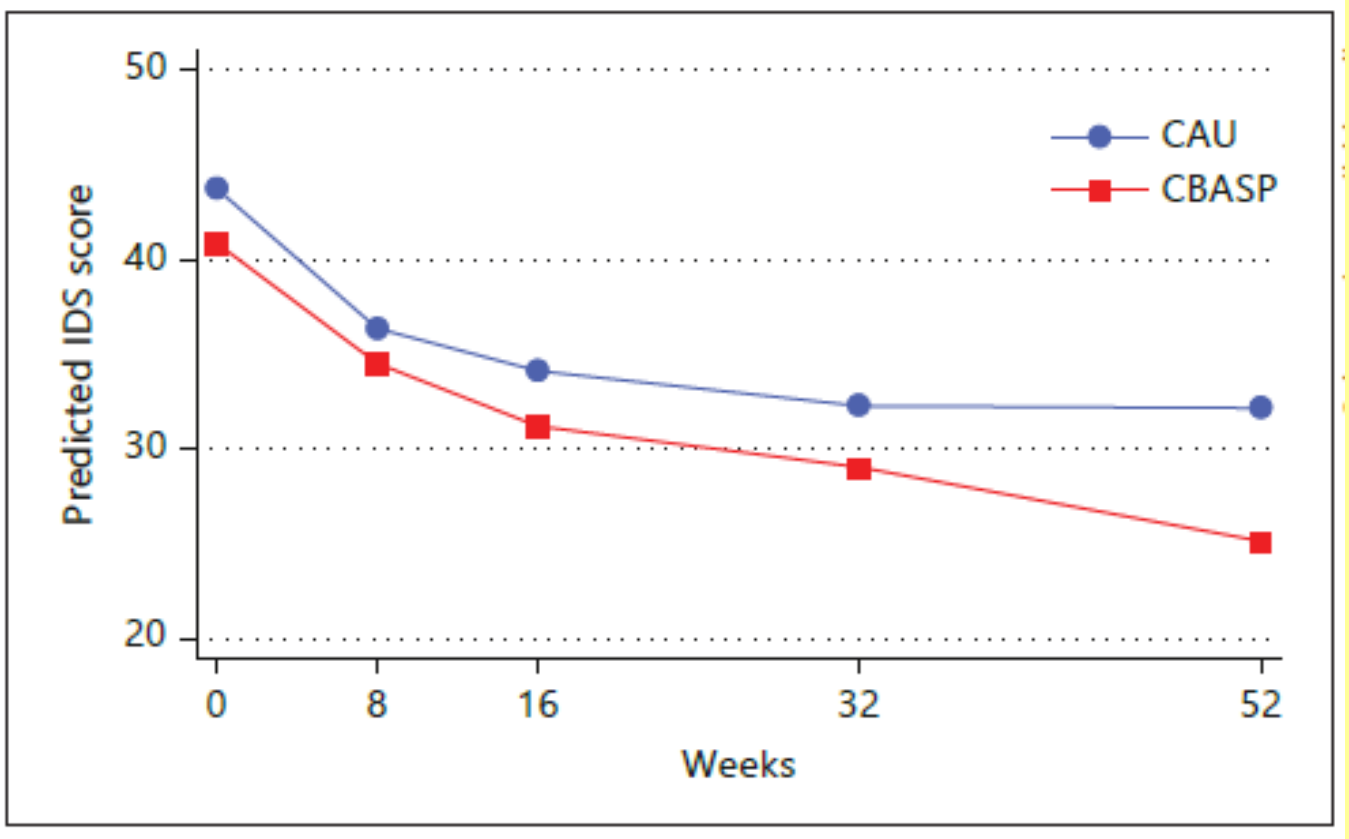
Primary Outcome – HRSD-24 after 20 weeks



*means and CIs correspond to estimated marginal means (ANCOVA)

Schramm et al, in prepar.

Effectiveness Studie:
CBASP vs. CAU bei chronischer Depression *(n=139; ø 23 Sitzungen)*



Nach 52 Wochen
(completer)

Remission

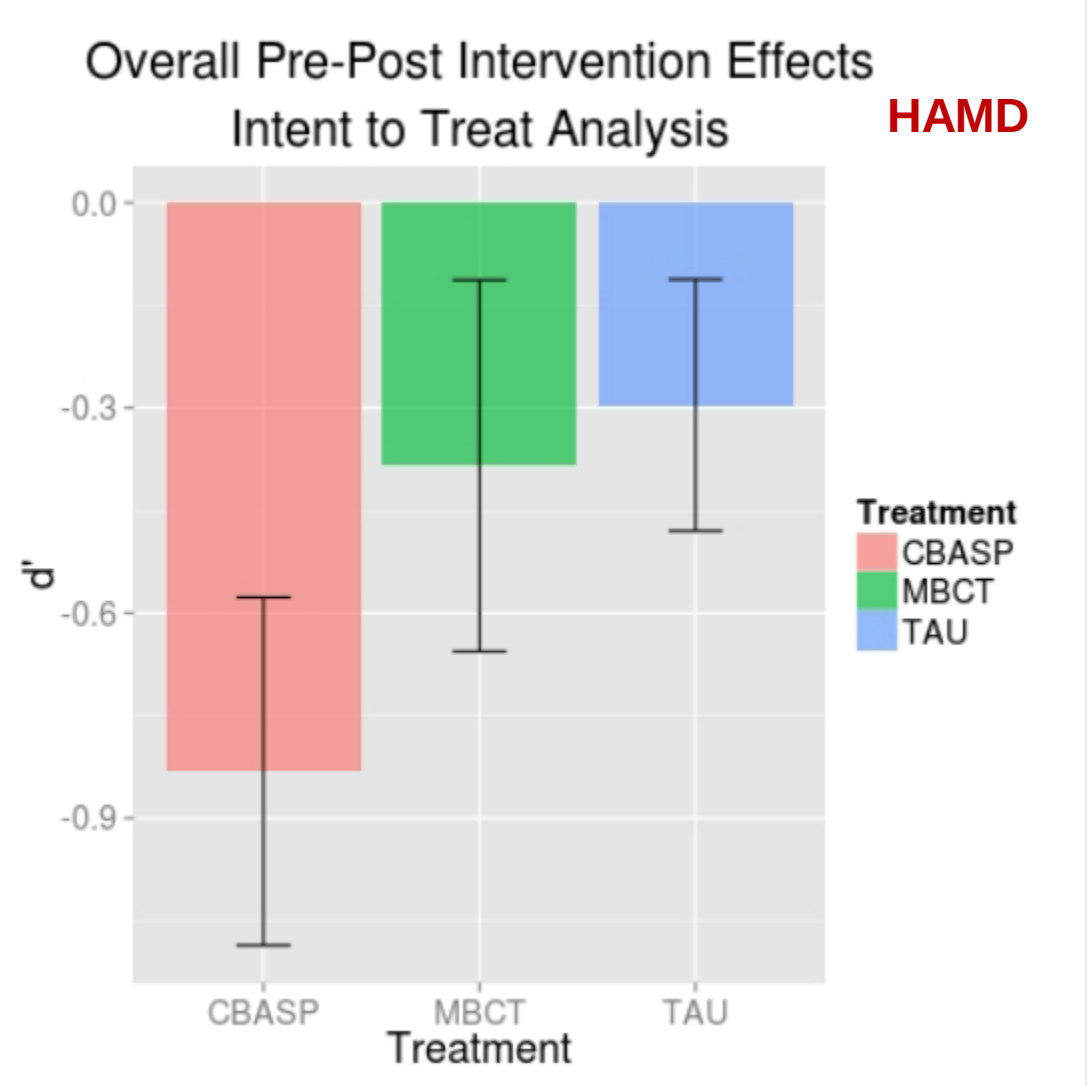
- **26% CBASP**
- **9% CAU**

- Signifikant stärkere Reduktion IDS Score nach 52 Wochen CBASP (t=-2.00, p=0.05)

Wiersma et al, PPS, 2014

MBCT vs. CBASP vs. TAU bei chronischer Depression

(n=106; 8 Wochen Gruppenprogramm)

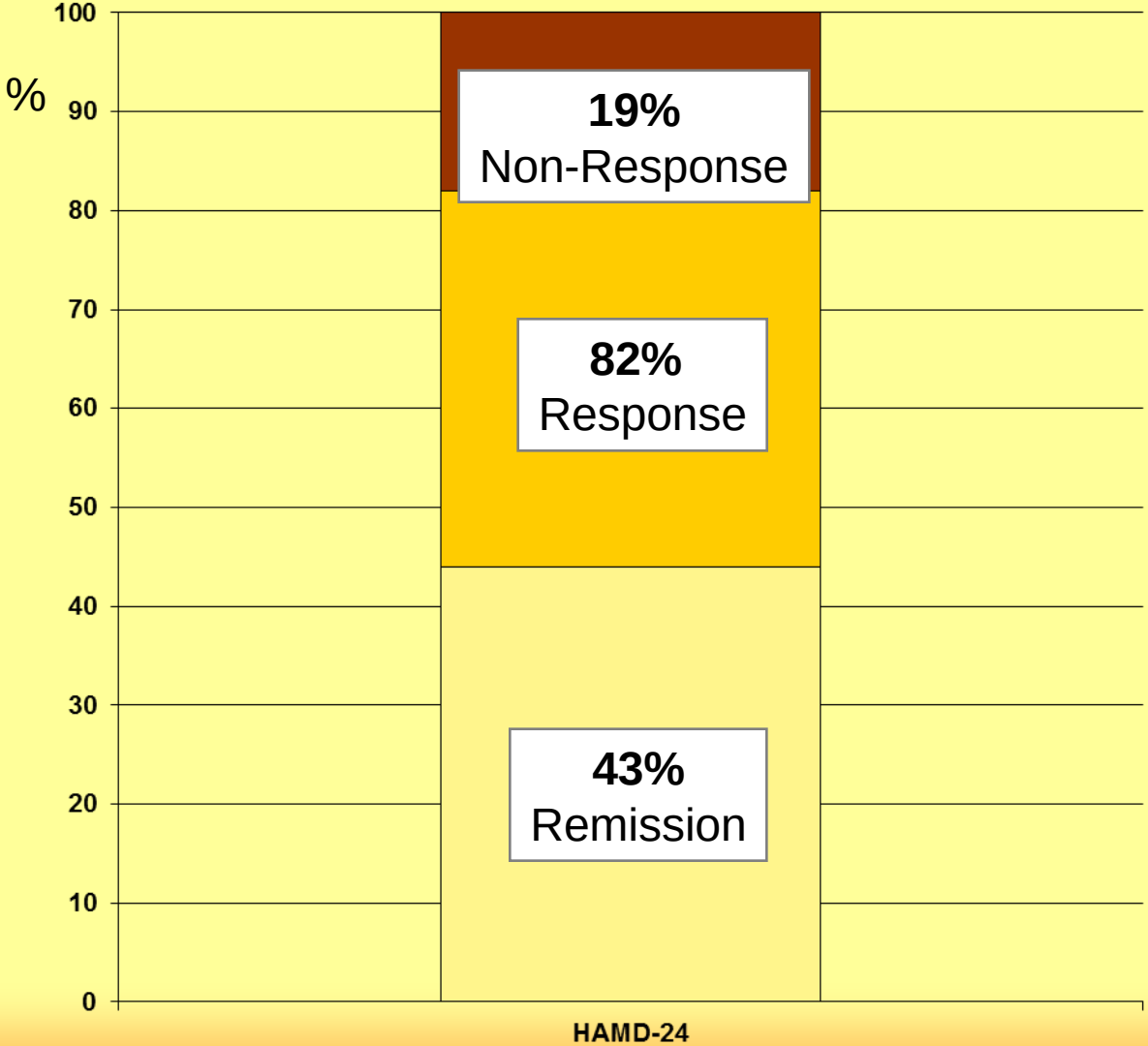


Sign. Unterschied zw. CBASP und TAU (p=.008)

Kein Unterschied zwischen MBCT und TAU

Michalak et al, JCCP, 2015

Offene Studie CBASP-stationär, 12 Wochen (n=70)



Feasibility

Hohe Akzeptanz und Zufriedenheit

Langzeit Outcome

12 Mon.: 48% Rückfälle

Brakemeier et al, PPm, 2015

Empfehlungen für die Praxis

- **Differenzierte Diagnostik** (Chronizität, früher Beginn, Traumatisierungen, Komorbidität, Schwere)
- **Zielerweiterung:** Symptomreduktion **plus** emotionale / interpersonelle Entwicklung (Empathie, soziale Kompetenz, Emotionswahrn./regulation)
- **Kombinationsbehandlung** empfohlen
- **Differentielle Indikation** berücksichtigen (z.B. Präferenz, frühes Trauma, ToM)
- Vorteile **hochspezifischer** Verfahren (CBASP), längere Dauer

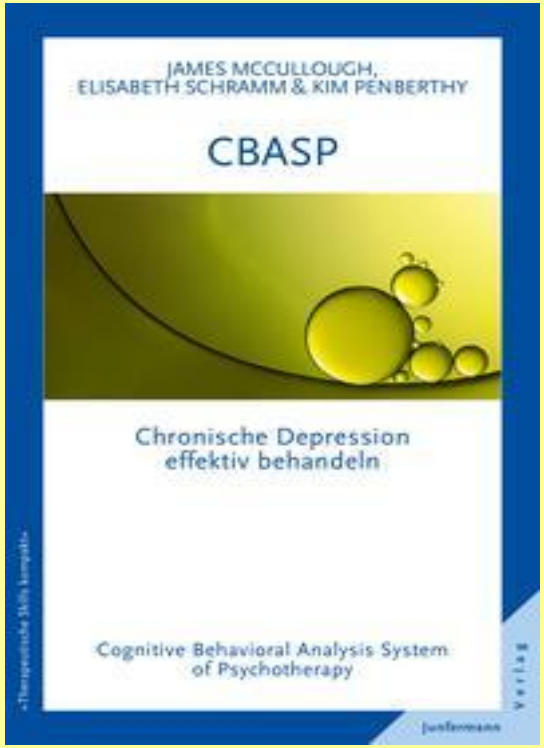
Was wird noch gebraucht?

- Mehr **Langzeit- und versorgungsrelevante** Studien
- Non-response: Weitere **Prozessforschung,** weitere Erforschung der **differentiellen Indikation**
- Höhere und längere **Verfügbarkeit** von PT

Danksagung

- **Studienzentren,** PIs, Studientherapeuten, und PATIENTEN

- **Koordinatoion**: Ingo Zobel
- **Leading committee**: Martin & Martin
- **Biometrie:** Levente Kriston und Team



State-of-the-Art:

Aktuell in 11. Aufl. erschienen

Update: CBASP-Manual, Sept. 2015

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg

Besonderer Dank an Dipl. Psych. Paul Schmidt
für die Mitarbeit bei der Erstellung der Präsentation!