

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

**Die klinische Besserungsrate unter  
Antidepressivatherapie**

**- eine Metaanalyse -**

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

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

**vorgelegt von  
Armin Zarmann  
aus  
Stuttgart-Bad Cannstatt**

**2004**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stevens

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Günter

---

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	I
<b>1. Einleitung</b>	1
1.1. Die Major Depressive Episode	1
1.2. Therapie der Major Depressive Episode	3
1.3. Pharmakotherapie	3
1.4. Antidepressiva	4
1.5. Wirksamkeit der Antidepressiva	6
1.6. Response vs. Remission	8
1.7. Wirkungseintritt	8
1.8. Aufgabenstellung	9
<b>2. Material und Methoden</b>	12
2.1. Auswertung der Artikel	13
2.2. Datenverarbeitung und Diagrammerstellung	13
2.3. Statistik	15
<b>3. Ergebnisse</b>	16
3.1. Modellermittlung	16
3.2. Vergleich Antidepressiva vs. Placebo	16
3.3. Residualsymptome	17
3.4. Skalierung (a)	18
3.5. Steilheit der Symptomreduktion	18
3.6. Dauer des Wirkungseintritts	19
3.7. Modellaufbau anhand gepoolter Daten	20
3.8. Erstellung der Datenblätter	20
<b>4. Tabellen und Diagramme</b>	21
Tabelle 1    Übersicht über die eingeschlossenen Studien	21
Tabelle 2    Beschreibung der Symptomreduktion über die Zeit durch die Parameter $y_0$ , a, b	23

Tabelle 3	Vergleich zwischen trizyklischen Antidepressiva, Placebo und SSRI <sup>1</sup>	25
Diagramm 1	Metaanalyse über die Geschwindigkeit der Symptomreduktion (b)	26
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	28
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	33
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	33
7.1.	Übersicht über die Hamilton Depressionsskala (HAM-D)	35
7.2.	Übersicht. Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS)	37
7.3.	Datenblätter	39
7.4.	Legende zu den Datenblättern	102
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	104
<b>9.</b>	<b>Danksagungen</b>	111
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	112

---

<sup>1</sup>Serotoninwiederaufnahme-Hemmer

## **1. Einleitung**

---

### **1.1. Die Major Depressive Episode**

---

Die Major Depressive Episode ist eine schwerwiegende psychische Erkrankung, die ein bedeutsames Problem im Bereich der öffentlichen Gesundheit darstellt (Üstün und Sartorius, 1993).

Heute wird die Lebenszeitprävalenz der Major Depressive Disorder mit 12-17%, die Einjahresprävalenz mit 5–10%, die Sechsmontatsprävalenz mit 2-7% angegeben (Angst, 1997). Frauen erkranken ca. doppelt so häufig wie Männer; hier werden Raten von 20-25% vs. 7-12% angegeben (Angst, 1997). Die Erkrankungsrate für erwachsene Männer und Frauen ist in der Gruppe der 25 bis 44jährigen am höchsten, in der Gruppe der über 65jährigen am niedrigsten. Die Punktprävalenz in der erwachsenen Normalbevölkerung variiert von 5 bis 9% für Frauen und von 2 bis 3% für Männer. Bis zu 15% der Betroffenen mit einer Major Depressive Episode sterben laut DSM-IV durch Suizid (APA, 1998). Depressionen sind für 6,3% aller Frühberentungen und 2,2% aller Arbeitsunfähigkeitstage verantwortlich (Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998).

Exakte Zahlen zur Häufigkeit hängen von Stichproben- und Diagnosekriterien ab, auch schwankt die Häufigkeit in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen (Angst, 1997).

Das wesentliche Merkmal einer Major Depressive Episode ist laut DSM IV (APA, 1998) eine mindestens zweiwöchige Zeitspanne mit entweder Depressiver Verstimmung oder Verlust des Interesses oder der Freude an fast allen Aktivitäten. Die Major Depressive Episode muss mit klinisch bedeutsamen Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder sonstigen wichtigen Funktionsbereichen einhergehen.

Außerdem müssen mindestens vier zusätzliche Symptome aus einer Kriterienliste bestehen:

- Gefühl der Traurigkeit
- Verlust des Interesses an Tätigkeiten, die früher Spaß machten (Hobbys, Sex usw.)
- Veränderungen in Appetit oder Gewicht
- Veränderungen in Schlaf und psychomotorischer Aktivität
- Ruhelosigkeit oder verminderte Aktivität, die anderen auffällt
- Schwierigkeiten beim Denken, bei der Konzentration oder der Entscheidungsfindung
- Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuld
- Wiederkehrende Gedanken an den Tod bzw. Suizidabsichten, Suizidpläne oder Suizidversuche

Die Diagnose der Major Depressive Episode erfordert, dass ein Symptom entweder neu aufgetreten ist oder im Vergleich zu dem der Episode vorhergehendem Befinden deutlich verschlechtert hat.

Die Symptome der Major Depressive Episode entwickeln sich normalerweise über einige Tage oder Wochen. Eine Prodromalphase mit Angstsymptomen und leichteren depressiven Symptomen kann Wochen bis Monate andauern, bevor eine vollausgeprägte Major Depressive Episode einsetzt (APA 1998). Die Dauer einer Episode ist ebenfalls variabel. Eine unbehandelte depressive Episode währt durchschnittlich zwischen sechs bis zwölf Monate (Lavori et al., 1984). Die Ursache und Entstehung einer depressiven Episode sind multifaktoriell bedingt. Neben genetischen Faktoren und biologischer Disposition spielen je nach Art der depressiven Erkrankung, psychoreaktive Faktoren zumindest im Sinne der Auslösung eine Rolle. Vielfach sind kritische Lebensereignisse („life-events“) Auslöser. Eine psychoreaktive Auslösung findet sich bei einem großen Teil der Depressionen.

Die Bandbreite einer Major Depression reicht von einer leichten depressiven Symptomatik bis hin zur schweren Depression (Laux, 2000).

Storosum et al belegten in ihrer Studie eine Spontanremissionsrate von 27,9% bei einer 4-wöchigen Behandlungszeit (Storosum, 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurden auch Studien verwendet, die DSM-III bzw. DSM-III-R als Einschlusskriterium für die rekrutierten Patienten verwendeten. Diese unterscheiden sich von DSM-IV nur geringfügig (APA 1998).

## **1.2. Therapie der Major Depressive Episode**

---

Es stehen Antidepressiva, Psychotherapien oder andere Therapieformen zur Verfügung. Man unterscheidet psychologische Therapieverfahren wie z.B. kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle Psychotherapie und Partner-/Familientherapie von biologischen Therapieverfahren wie z.B. Pharmakotherapie, Schlafentzugsbehandlung oder Lichttherapie (Laux, 2000). Häufig kommt ein sequentielles Vorgehen zur Anwendung: Initial erfolgt v. a. bei akuten, schweren Depressionen eine Behandlung mit Antidepressiva, nach symptomatischer Besserung zur Stabilisierung und insbesondere Rückfallverhütung eine psychotherapeutische Behandlung. (Salzmann und Bemporad, 1990).

Die Behandlungsstrategie gliedert sich in der Regel in drei Phasen:

- Akutbehandlung
- Erhaltungstherapie (drei bis sechs Monate)
- Rezidivprophylaxe (Rückfallverhütung; Jahre bis lebenslang).

## **1.3. Pharmakotherapie**

---

Leichtgradige depressive Episoden und Verstimmungszustände können durch eine Psychotherapie aufgefangen werden („supportive Psychotherapie“).

Eine oft favorisierte Behandlungsmethode stellt wie oben schon erwähnt, die Kombination der Pharmako- und Psychotherapie dar. Unter Antidepressiva kommt es in der Regel zu einem rascheren Wirkungseintritt, während psychologische Therapieverfahren möglicherweise längerdauernde Effekte aufweisen (Manning und Frances, 1990).

Antidepressiva stellen somit einen wichtigen Therapiepfeiler in der Behandlung depressiver Störungen dar. Dazu gesellen sich jedoch auch psychotherapeutische und sozialpsychiatrische Maßnahmen unterschiedlichen Differenzierungs- und Intensitätsgrades, je nach den speziellen Gegebenheiten der depressiven Erkrankung und der individuellen Situation.

Eine lege artis durchgeführte Antidepressiva- bzw. Psychopharmakontherapie besteht natürlich nicht nur in der Behandlung mit Medikamenten, sondern stellt schon im einfachsten Fall eine psychotherapeutische Maßnahme (Beratung, Exploration, Vermittlung von Wissen über die Krankheit, im Sinne von Psychoedukation) dar.

Der Schwerpunkt der Therapiemaßnahmen orientiert sich zu einem am klinischen Bild, zum anderen an der vermuteten Krankheitsursache.

#### **1.4. Antidepressiva**

---

Medikamente zur Behandlung von Depressionen werden als Antidepressiva bezeichnet.

Nach einmaliger oder kurzfristiger Gabe führen die klassischen Antidepressiva zu einer Hemmung des Wiederaufnahme-Mechanismus der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und Dopamin im synaptischen Spalt. Ein Erklärungssatz zum Wirkmechanismus der Antidepressiva ist die Monoamin-Mangelhypothese, welche die Entstehung von Depressionen mit einem Mangel an monoaminergen Neurotransmittern begründet (Karow, Lang 1994). Antidepressiva hemmen die Neurotransmitter-Wiederaufnahme und sollen das monoaminerge Defizit ausgleichen. Jedoch ist die Hemmung des Wiederaufnahme-Mechanismus ein Akuteffekt, während die klinische antidepressive Wirkung angeblich erst nach 2–3 Wochen eintritt (Karow, Lang 1994).

Unterschiede zwischen den Antidepressiva bestehen in der Selektivität für die beeinflussten Neuromodulatorsysteme, sowie des exakten Mechanismus durch den die Zunahme der monoaminergen Transmission bewerkstelligt wird (Wiederaufnahmehemmung, Antagonismus an präsynaptischen Autorezeptoren, Messung des Abbaus) (Karow, Lang 1994).



Zu den wichtigsten Klassen der Antidepressiva zählen:

- Klassische und modifizierte trizyklische Antidepressiva
- Nicht-trizyklische Antidepressiva (z.B. tetrazyklische Antidepressiva)
- Serotonin-selektive Antidepressiva (SSRI)
- Monoaminoxidasehemmer (MAOH)

Grundvoraussetzung zur Beurteilung der Effizienz psychopharmakologischer Therapien ist die Erfassung der klinisch bedeutsamen Symptome, insbesondere der nicht zeitstabilen Merkmale. Die psychiatrische Befunderhebung stützt sich vorrangig auf Methoden der Psychopathologie. Die Methode der Untersuchung psychischer Auffälligkeiten mittels messender Testverfahren wird als Psychopathometrie bezeichnet; zur Anwendung kommen sogenannte Beurteilungs- oder Schätzskalen.

Diese standardisierten Beurteilungs- bzw. Schätzverfahren beziehen sich auf vergangenes oder gegenwärtiges Verhalten oder Erleben. Der Ausprägungsgrad psychischer Normabweichungen wird auf diesen vorgegebenen Skalen geschätzt. Die Schätzskalen können sich auf einen Aspekt (eindimensionale Skalen ) z.B. Angst, oder mehrere Aspekte (mehrdimensionale Skalen) der Psychopathologie beziehen. Die Beurteilung eines Aspekts kann jeweils global erfolgen oder sich auf einzelne Merkmale des zu beurteilenden Aspekts beziehen., z.B. auf die einzelnen Symptome des depressiven Syndroms. Im letzteren Fall wird der zugehörige Skalenwert erst im Anschluss an die Beurteilung durch Summation aus den Werten der einzelnen Merkmale errechnet.

Es können weiter Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen unterschieden werden. Häufig verwendet werden folgende Skalen:

Fremdbeurteilungsskalen:

17-bzw. 21-Item-Hamilton-Depressionsskala (**HAM-D**) (Hamilton,1960)

Es handelt sich um eine Fremdbeurteilungsskala für Erwachsene. Sie besteht aus 17 bzw. 21 Items, von denen 9 mit einer 5stufigen Skala bewertet werden, eines mit einer 4stufigen und 11 mit einer 3stufigen.

Das Interview dauert gewöhnlich 30 Minuten, Messwiederholungen werden in der Regel in 7tägigen Abständen vorgenommen .

### Montgomery-Asberg-Depressionsskala (**MADRS**)

(Montgomery und Asberg, 1979).

Diese Skala ist eine Fremdbeurteilungsskala für Erwachsene. Sie besteht aus 10 Items mit einer jeweils 7stufigen Skala, wodurch die Schweregrade einzelner Symptome differenziert bewertet werden können.

Selbstbeurteilungsskalen:

Hier kann der Patient selbst vergangenes oder gegenwärtiges Verhalten bzw. Erleben auf vorgegebenen Schätzskaalen einstufen.

- Beck-Depressionsinventar (**BECK**) (Beck ,1961)
- Selbstbeurteilungsskala von Zung (**SDS**) (Zung ,1965)

## 1.5. Wirksamkeit der Antidepressiva

---

Es stellt sich die Frage, wie sehr (quantitativ) und wie schnell Antidepressiva die Psychopathologie verbessern und wie diese Wirkung gemessen werden kann. Eine geeignete statistische Methode könnte auch zum Vergleich der Wirksamkeit herangezogen werden.

Das bevorzugte Studiendesign in der Literatur sind Doppelblindstudien, die überwiegend als Kontrollgruppenvergleich parallelisiert oder gekreuzt (cross over) durchgeführt werden (Nies, 1990). Doppelblind bedeutet, dass weder der Patient noch der Arzt wissen, welchem Patient die Studienmedikation (das eigentliche Medikament) und welchem Patient Placebo verabreicht wurde. Dadurch sollen systematische Verzerrungen (Bias) verhindert werden, die durch die Erwartungen der Patienten aber auch der Studienärzte entstehen können.

Beim gekreuzten Kontrollgruppenvergleich wird nach dem Schema

Gruppe 1: Substanz A  $\Rightarrow$  Substanz B

Gruppe 2: Substanz B  $\Rightarrow$  Substanz A

verfahren. Durch dieses Verfahren lässt sich die Aussagefähigkeit bei bestimmten Fragestellungen erhöhen, wie z.B. die Effektivität eines Pharmakons, als auch Dosierung und Applikationsweise (peroral, intramuskulär etc.)

Durch Randomisierung wird eine Verfälschung der Ergebnisse durch Selektionsartefakte vermieden. Es wird bei der Randomisierung eine streng zufällige Zuteilung der Patienten zur Experimentalgruppe und damit die Strukturgleichheit beider Gruppen angestrebt.

Auch Langzeitstudien (Behandlung über ein Jahr) liegen vor. Häufig erfolgt die Prüfung multizentrisch, was methodische Probleme mit sich bringt (unterschiedliche Effizienz der Rekrutierung, Übereinstimmung der psychopathologischen Beurteilungen usw.), aber die Beurteilung der Prüfsubstanz durch Erfassung möglicher zentrumsspezifischer Effekte valider macht (Möller, 2000).

Zu den methodischen Problemen gehören wash-out Phasen, zugelassene Co-Medikationen (z.B. Benzodiazepine), Erwartungshaltung von Patient und Untersucher, sowie statistische Auswertungsprobleme (z.B. Powerprobleme durch unzureichende Fallzahl, zufallsbedingte Signifikanzen durch Multiple Testung). Wash-out-Phasen sind Behandlungszeiträume, in denen Substanzen vor Beginn einer neuen Medikation aus dem Kreislauf ausgewaschen werden. Dies geschieht unter anderem durch Placebogabe.

Ein ethisches Problem stellt vor allem die Randomisierung dar. Eine Patientengruppe bekommt dabei ein Placebo und die andere Gruppe das Verum. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist vor allem die Patientenaufklärung und die Prüfung und Genehmigung der Studie durch eine Ethikkommission.

Die Auswertung der Daten erfolgt in der Regel mit dem Ziel festzustellen, ob die Prüfsubstanz gleichwertig oder besser wirksam ist als die Vergleichssubstanz/Placebo.

Die Daten liegen in der Regel als Scores für eine oder mehrere psychometrische Skalen für eine Anzahl von Messzeitpunkten vor.

Die Auswertung dieser Daten ist, je nach Qualität der Skala durch nichtparametrische (z.B. Rangsummentests) oder parametrische Verfahren (Mittelwertvergleiche) möglich, wobei entweder der Anfangs –und Endscore oder bestimmten Messzeitpunkte während der Studie in die Analyse der Scores eingehen.

### **1.6. Response vs. Remission**

---

Alternativ finden sich Auswertungen, welche die Häufigkeiten in den Behandlungsarmen vergleichen, mit der Besserungen (Responder, festgelegt durch eine bestimmte Verbesserung des Psychopathologiescores, z.B. Reduktion der Anfangsscores um 30%) innerhalb einer bestimmten Zeit (z.B. 6 Wochen) eingetreten sind.

Einige Studien untersuchen nicht die Symptomverbesserung (Response), sondern die vollständige Rückbildung (Remission).

Als Remission wird ein Zustand bezeichnet, in dem die Symptome der Störung beseitigt sind und der Patient sich vollkommen gesund fühlt. Als Teilremission wird eine unvollständige Remission bezeichnet. Laut Preskorn (1999) ist die Responder-Rate generell 10 – 15 % höher als die Remissions-Rate.

Der Prozentsatz an Patienten, bei denen sich nach Placebogabe innerhalb von 2 Wochen eine Remission einstellt, liegt laut Preskorn (1999) bei ca. 20-30%, bei Patienten, die ein Antidepressivum erhalten haben dagegen bei ca. 45-60%.

### **1.7. Wirkungseintritt**

---

Mit einer Wirklatenz von ca. 2 Wochen soll bei einer antidepressiven Therapie gerechnet werden. In der Regel beobachtet man unter einer Behandlung mit einem Antidepressivum eine graduelle Besserung im Zeitverlauf. Dies erstaunt insofern, als tierexperimentell, z.B. im Swim despair oder im open field test

(Schramm et al. 2001) die Wirkung von Antidepressiva unverzüglich (am ersten Behandlungstag) einsetzt. Die meisten Patienten, die nach 10 Tagen Behandlung eine Besserung von mindestens 20% erlebten, zeigten nach 4 Wochen eine mindestens 50%ige Besserung (Benkert und Hippus, 2000).

Beim Swim despair-test handelt es sich um ein Versuch bei dem eine Ratte in einen mit Wasser gefüllten Vertikalzylinder (Höhe: 40 cm, Durchmesser 18 cm, 25° Celcius) gelegt wird. Während einer 5minütigen Prüfperiode wird die Zeit gemessen bis eine Unbeweglichkeit des Versuchstieres eintritt. Die Ratte gilt als unbeweglich, wenn eine Passivität mit über der Wasseroberfläche erhobenen Kopf eintritt. Die Unbeweglichkeit reflektiert einen Zustand der Verzweiflung und Depression (Porsolt , 1978).

Der Open field-test ist ein standardisierter Test der dazu dient Angstzustände zu messen. Ratten neigen dazu, freie bzw. offene Räume zu vermeiden. Dieses Vermeiden korreliert mit ihrem Angstzustand, was Anhand der Veränderungen in ihrer Reaktionsweise unter Behandlung mit angstlösenden Medikamenten gezeigt werden konnte (Lister, 1990).

## **1.8. Aufgabenstellung**

---

Die oben genannten statistischen Analysemethoden haben den gemeinsamen Nachteil, dass sie die Informationen, die über den dynamischen Prozess der Symptomreduktion über die Zeit zu Verfügung stehen nur ungenügend auswerten.

Daraus resultieren eine Reihe von Problemen:

- Der Wirkeintritt wird erst dann messbar (signifikant), wenn die Differenz zwischen dem Ausgangsscore und dem aktuellen Score einen bestimmten Wert erreicht, dessen Größe von der Streuung der Werte (Varianz) und der Stichprobengröße abhängt. Möglicherweise ist dieser „statistische Wirkeintritt“ mehr auf die Eigenheiten des eingesetzten Analyseverfahrens als auf den tatsächlichen Beginn der Symptomreduktion zurückzuführen.

- Die Ergebnisse der statistischen Analyse fallen unterschiedlich aus, je nachdem welche Messzeitpunkte in die Analyse eingehen. Der Grund liegt darin, dass die Gruppenmittelwerte mit fortschreitender Zeit sowohl aufgrund spezifischer Behandlungseffekte als auch aufgrund der hohen Spontan- und placeboinduzierten Besserungsrate immer geringer werden, folglich auch die Mittelwertsdifferenzen kleiner werden, die Streuung innerhalb der Gruppen aber nicht im gleichen Maß abnimmt. So findet man Berichte, nach denen die psychometrischen Scores der Behandlungsarme zu den Zeitpunkten (z.B.  $t_3$ ,  $t_4$ ,  $t_6$ ), nicht aber zu den anderen Zeitpunkten signifikant verschieden waren.

Dabei steht die Frage im Vordergrund, ob sich andere statistische Analyseverfahren als die Mittelwertvergleiche und die  $\chi^2$ -Tafeln zur Auswertung der psychometrischen Scores anbieten.

Insbesondere soll dem dynamischen Prozess der Symptomreduktion Rechnung getragen werden, z.B. durch die Wahl einer geeigneten Grundfunktion, die den Verlauf der Symptomreduktion allgemein beschreibt und erlaubt geeignete Parameter zu Vergleichszwecken zu extrahieren.

Es wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Der Verlauf der psychopathologischen Scores über die Zeit lässt sich mit einer zeitinvarianten Exponentialfunktion beschreiben. Die abfallende Exponentialfunktion beschreibt den Kurvenverlauf, unabhängig vom Skalentyp (HAM-D oder MADRS), am besten. Die statistischen Deskriptoren sind dabei unabhängig von der verwendeten Skala, da diese valide dieselben Phänomene abbilden (sollen).
2. Der Rückgang der Symptomatik ist unter Antidepressiva schneller als unter Placebo (stärkere Kurvenkrümmung). Gegen Ende der Therapie nähern sich die Behandlungsergebnisse für Antidepressiva und Placebo an.
3. Der Wirkeintritt ist bei Antidepressiva sofort. Der Befund eines verzögerten Wirkeintritts kommt bei der Verwendung von Mittelwerts-

vergleichen vor, nicht aber bei der dynamischen Methode (abfallende Exponentialfunktion).

4. Beim Vergleich der Substanzen hinsichtlich der Kurvenkrümmung (Steilheit der Kurve), ergeben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Substanz und Dosis.

## 2. Material und Methoden

---

Die Grundlage dieser Arbeit bildet eine systematische Auswahl von Artikeln, die sich mit der klinischen Besserungsrate depressiver Symptomatiken unter Antidepressivabehandlung befassen. Es wurde die Medline<sup>®</sup>-Datenbank (U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894) durchsucht. An die Studien wurden folgende Anforderungen gestellt:

- Doppelblind
- Randomisiert
- Placebokontrolliert
- Erscheinungsjahr von 1990 bis 2000
- Internationale Publikationen, englischsprachig
- Darstellung der Psychopathologiescores entweder als Tabelle oder Diagramme, die die durchschnittlichen Scores pro Behandlungsgruppe und Zeitpunkt ablesen lassen
- Messung mindestens wöchentlich
- Diagnose: Major Depression Episode nach DSM-III oder IV (APA 1998)
- Alter der Patienten: nicht-geriatrisch, nicht jugendlich (18-65 Jahre)
- Anzahl der Patienten: mindestens 25 pro Behandlungsarm
- Behandlungsdauer: mindestens 4 Wochen
- Stationäre- oder ambulante Behandlung
- Psychopathometrische Skalen: HAM-D oder MADRS



## 2.1. Auswertung der Artikel

---

Die Gruppenmittelwerte pro Behandlungsarm und Messzeitpunkt wurden den Tabellen entnommen und in die Datensammlung eingegeben. Sofern nur Diagramme vorlagen, wurden diese vergrößert und mit dem Tastzirkel ausgemessen und umgerechnet.

Es wurden 21 geeignete Studien identifiziert. Sie sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

## 2.2. Datenverarbeitung und Diagrammerstellung

---

Die ermittelten Daten wurden in Excel<sup>®</sup> -Files (Microsoft<sup>®</sup> Excel 2000) aufgenommen und in das Programm SigmaPlot 2000<sup>®</sup> [SigmaPlot 2000 for Windows Version 6.00 Copyright<sup>©</sup> 1986-2000 SPSS Chicago Inc.] übertragen. Dort wurden für folgende Funktionen Kurven-Anpassungen (curve-fits) gerechnet:

hyperbolic decay 2 Parameter  $y = a \cdot b / b + x$

hyperbolic decay 3 Parameter  $y = y_0 + a \cdot b / b + x$

exponential decay 2 Parameter  $y = a \cdot \exp^{-b \cdot x}$

exponential decay 3 Parameter  $y = y_0 + a \cdot \exp^{-b \cdot x}$

a = Skalierungsfaktor

b = Parameter der abfallenden Exponentialen

x = aktueller Wert

e = Exponentialwert

y<sub>0</sub> = Residualwert (asymptotischer Wert)

y = Psychopathologiescore zum Zeitpunkt x

Die abfallende Exponentialfunktion wurde in 2 Formen verwendet. Die 3-Parameter-Form  $y = y_0 + a \cdot \exp(-b \cdot x)$

enthält zusätzlich die Variable y<sub>0</sub>, die den asymptotischen Wert abbildet, bei dem die klinische Verbesserung endet. Y<sub>0</sub> zeigt den Residualwert an und sollte

sich idealerweise gegen 0 nähern. Die Steilheit der Kurve wird durch b angezeigt. Da eine schnelle Symptomverbesserung erwünscht ist, sollte b groß sein. Der Unterschied zwischen anfänglicher Psychopathologie und Schätzung des Schlusswertes wird von a angezeigt, a sollte daher ebenfalls groß sein. Theoretisch sollte die 3-Parameter-Form eine optimale Anpassung tatsächlicher und vorhergesagter Daten ermöglichen, wie auch für den asymptotischen y0-Wert. Die abfallende Exponentialfunktion wurde gewählt, da nur Funktionen in Betracht kommen, die bei steigenden x-Werten (Zeitachse) monoton fallende y-Werte (Symptomscores) liefern.

Für jede Behandlungsgruppe wurde eine Kolumne in einer Tabelle angelegt und zeilenweise die HAM-D und MADRS Scores für jeden verfügbaren Messzeitpunkt eingetragen. Die exakteste Modellierung (größtes  $r^2$ ) lieferte die einfache abfallende Exponentialgleichung  $f=y_0+a*\exp(-b*x)$  mit

$r^2=$	0.95±0.16	(3-Parameter-Form)	für HAM-D- und
$r^2=$	0.97 ±0.020	(3-Parameter-Form)	für MADRS-Scores

Der Determinationskoeffizient  $r^2$  drückt die Güte der Regression aus, d.h. wie genau die Regressionsgeraden die Tendenz der Streuung zweier metrisch skaliertes Merkmale trifft. Zur Berechnung wird die Abweichung der beobachteten Werte von ihrem Mittelwert (Varianz) zerlegt in einen Anteil, der durch die Regressionsgerade ausgedrückt und damit erklärt wird (erklärte Varianz) und einen Anteil, der durch die Regressionsgerade nicht erklärt werden kann (nicht erklärte Varianz). Die Summe der Abweichungen von ihrem Mittelwert (Gesamtvarianz) wird durch dieses Verfahren der Varianzzerlegung zur Summe aus erklärter und nicht erklärter Varianz umgeformt.

$r^2$  ist ein Maß der Anpassungsgüte und wird folgendermaßen errechnet:

$$r^2 = r^2 - (1-r^2)$$

Um unterschiedliche Dosierungen der Substanzen vergleichen zu können wurde für jede Substanz die typische Tagesdosis (Benkert, Hippus, 2000) als 1 gesetzt und die tatsächliche Dosis als Vielfaches davon berechnet.

### 2.3. Statistik

---

1. Als erstes wurde die Datenentwicklung (HAM-D- oder MADRS- Werte) analysiert, indem eine Reihe von Kurvenanpassungen und Untersuchungen von angepassten  $R^2$ -Werten durchgeführt wurde.
2. Die adjusted  $r^2$ -Werte für Placebo- und Verumgruppen wurden dann in zwei ANOVAs (eine mit HAM-D und eine mit MADRS-Werten) verglichen, um zu evaluieren ob sich die Dynamik, welche die Verbesserung beschreibt, unterscheidet (es gibt zu wenig Studien, welche gleichzeitig HAM-D und MADRS-Werte für Wiederholungsmessungen anbieten).

Signifikanz wurde angenommen für  $p < 0.05$ . Die p-Werte wurden korrigiert, wenn repeated Analysen eingesetzt wurden. Wenn erforderlich, wurden die Werte nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Es wurde nach Greenhouse-Geisser korrigiert, da es sich hierbei um ein konservativ schätzendes Korrekturverfahren handelt.

Die Vergleiche der Behandlungsarme hinsichtlich der aus der Modellierung ermittelten Kennwerte erfolgte anhand mehrerer ANOVAS, die im Ergebnisteil eingehend beschrieben sind, sowie durch eine Meta-Analyse unter Berechnung des jeweiligen gewichteten Effektstärkemaßes.

Bei einer Meta-Analyse handelt es sich um ein statistisches Verfahren, bei dem Ergebnisse aus Studien (oder alle individuellen Patientendaten) zusammengefasst werden. Bei vergleichbaren Daten (geringe Heterogenität) erhöht die Meta-Analyse die Aussagekraft der Einzelstudien. Bei größerer Heterogenität sind zum Teil Subgruppenanalysen durchführbar, die ein homogeneres Studiendesign darstellen (Galanti, 2002).

### 3. Ergebnisse

---

#### 3.1. Modellermittlung

---

Die absteigende Exponentialfunktionen der Form  $y=a*\exp(-b*x)$  (averaged adj.  $r^2= 0.971 \pm 0.22$ ) und  $y=y_0+a*\exp(-b*x)$  ( averaged adj.  $r^2 =0.957\pm 0.16$ ) ergaben die beste Prädiktion. (Die Qualität der Prädiktion wird durch die  $r^2$ -Werte angegeben, bei 100% Prädiktion ist  $r^2=1.0$ ). Diese Werte gelten für die HAM-D-scores. Für die MADRS scores waren die 2-parameter adj.  $r^2= 0.936 \pm 0.016$ , 3-parameter  $r^2= 0.973 \pm 0.020$ .

Tabelle 2 zeigt für jede Substanz einschließlich Placebo die statistischen Kennwerte und die  $r^2$ -Werte. Eine ANOVA mit  $r^2$  als abhängiger Variabler und Substanz als Zwischen-Subjekt-Faktor ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen ( $F_{11,40}=1.35$ , n.s.). In jedem Fall lag  $r^2 > 0,90$ . Eine repeated-measures ANOVA mit  $r^2$  als abhängiger Variabler, Skala als wiederholter Faktor und Substanz als Zwischen-Subjekt-Faktor ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen ( $F_{11,40}=1.35$ , n.s.).

#### 3.2. Vergleich Antidepressiva vs. Placebo

---

Um einen umfassenden Vergleich der angepassten Modelle zu erreichen, wird im Folgenden jeder der drei Parameter  $y_0$ ,  $a$ ,  $b$  separat betrachtet. Es wird jeweils eine ANOVA mit „Substanz“ und eine mit „Substanzklasse“ (Placebo, trizyklisches Antidepressivum, SSRI) als Zwischen-Subjekt-Faktor berechnet. Dieses Vorgehen erlaubt, jeden berichteten Behandlungsarm einer Studie in die Auswertung einzubeziehen und erlegt keine Restriktionen hinsichtlich des Studiendesigns auf. Nachfolgend wird eine Messwiederholungs-ANOVA mit dem Zwischen-Subjektfaktor „Substanz“ und dem Wiederholungsfaktor „Behandlungsart“ (Verum vs. Placebo) berechnet. Dies ist die statistisch bessere und mächtigere Analyseverfahren, sie erfordert jedoch, dass die Studien hinsichtlich der Anzahl der Behandlungsarme homogen sind und insbesondere einen Placebo-Arm einschließen.  $Y_0$  wird nur aus der 3-

Parameter Exponentialfunktion erhalten. Diese differenziert zwischen dem Skalierungsfaktor  $a$  dahingehend, dass ein Offset „ $y_0$ “ abgezogen wird. Im Fall der Behandlung mit Antidepressiva geht  $y_0$  idealerweise gegen 0, denn es sollte möglichst wenig Residualsymptomatik verbleiben. Im Gegensatz dazu geht die 2-Parameter-Form davon aus, dass keine Residualsymptomatik verbleibt und erfasst die gesamte Skalierung in den Parametern  $a$  und  $b$ . Ein Ideales Antidepressivum ist daher durch einen großen Wert von  $a$  (viel Symptomänderung) und ein großes  $b$  (schnelle Symptomreduktion) gekennzeichnet.

### 3.3 Residualsymptome

---

Die ANOVA mit „ $y_0$ “ als abhängiger Variabler und „Substanz“ als Zwischen-Subjektfaktor (jeder Behandlungsarm ist ein Fall) ergab einen Haupteffekt für die Substanz (ANOVA,  $F_{11,44}=2.37$ ,  $p<0.02$ ). Post-hoc Vergleiche ergaben, dass die meisten Antidepressiva ein kleineres „ $y_0$ “ erreichten als Placebo (Tabelle 2). Eine ANOVA mit „ $y_0$ “ als abhängiger Variable und „Substanzklasse“ (Placebo, trizyklisches Antidepressivum, SSRI) zeigte (geplante Kontraste: Vergleich gegen Placebo), dass trizyklische Antidepressiva kein signifikant kleineres „ $y_0$ “ erreichten als Placebo. Dagegen erreichten SSRI signifikant kleinere „ $y_0$ “ als Placebo ( $p<0.0001$ ) (Tabelle 3).

Die Messwiederholungs-ANOVA mit „ $y_0$ “ als abhängiger Variabler, „Substanz“ als Zwischensubjektfaktor und „Behandlung (ambulant, stationär)“ als Wiederholungsfaktor ergab einen signifikanten Effekt für „Behandlung“ ( $F_{1,15}=11.88$ ,  $p<0.0001$ ), wogegen die Interaktion Substanz \* Behandlung nicht signifikant wurde ( $F_{8,15}=1.79$ , n.s).

„ $y_0$ “ korrelierte nicht mit der Studiendauer (Pearson's  $r = -0.1$ , n.s.), aber invers mit der Dosierung (Pearson's  $r = -0.2$ ,  $p<0.05$ ).

### 3.4. Skalierung (a)

---

Die Skalierung gibt im Fall der 3-Parameter-Exponentialfunktion den Range (Spannweite) an, über den die Scores sich im Lauf der Studie ändern. Im Fall der 2-Parameter Exponentialfunktion ist „a“ schlicht die Skalierung der Skala. Es werden daher im Folgenden nur die Ergebnisse für „a“ aus der 3-Parameter Exponentialfunktion behandelt.

Eine ANOVA mit „a“ als abhängiger Variabler und „Substanz“ als Zwischen-Subjektfaktor ergab einen signifikanten Effekt für „Substanz“ (ANOVA  $F_{11,44}=3.06$ ,  $p<0.01$ ) (Tabelle 2). Die Messwiederholungs-ANOVA mit „a“ als abhängiger Variable und „Substanz“ als Zwischensubjektfaktor und „Behandlung“ als Wiederholungsfaktor ergab einen signifikanten Effekt für „Behandlung“ ( $F_{1,14}=52,04$ ,  $p<0.0001$ ). Auch die Interaktion Behandlung \* Substanz erreichte Signifikanz ( $F_{8,14}=4.419$ ,  $p<0.01$ ). Post-Hoc Tests konnten nicht durchgeführt werden, da für manche Substanzen nur eine Studie zur Verfügung stand. „A“ korrelierte nicht mit der Behandlungsdauer (Pearson's  $r=0.14$ , n.s.), aber mit der Dosis (Pearson's  $r=0.34$ ,  $p<0.01$ ).

### 3.5. Steilheit der Symptomreduktion

---

Hier wurde nur „b“ aus der 2-Parameter Exponentialfunktion berücksichtigt. „b“ aus der 3-Parameter-Form müsste stets zusammen mit „y0“ betrachtet werden – denn eine rasche Symptomreduktion würde nichts besagen, wenn sie nur zu einer ungenügenden Besserung mit großem „y0“ führt.

Eine ANOVA mit „b“ als abhängiger Variable und „Behandlung“ (stationär / ambulant) und „Substanz“ als Zwischen-Subjektfaktoren und Dosis-Ratio als Covariate ergab einen signifikanten Effekt für „Substanz“ (ANOVA  $F_{12,55}=2.19$ ,  $p<0.03$ ) (Tabelle 2). Im Durchschnitt erfolgte die Abnahme der HAMD-Scores doppelt so schnell wie unter Placebo (Diagramm 1). Ein Effekt für die Dosis wurde nicht gefunden.

Eine ANOVA mit „b“ als abhängiger Faktor und „Substanzklasse“ als Zwischen-Subjekt Faktor ergab für trizyklische Antidepressiva einen Trend für raschere Symptomreduktion, aber für SSRI einen signifikanten Effekt ( $p < 0.002$ )

### **3.6. Dauer des Wirkungseintritts**

---

Die Untersuchung der Studiendaten zeigte, dass gleich ob eine Patientengruppe mit Placebo oder einem Antidepressivum behandelt wurde, sich die Psychopathologischen Werte zwischen den ersten und zweiten Schätzungen verbesserten, (bis auf eine Ausnahme, Arminen et al, 1994). Zur Evaluierung eines verspäteten Wirkungseintritts der Antidepressivum-Wirkung, wurde die Dynamik der psychopathologischen Auflösung genauer betrachtet. Es wurden die Residualwerte (Differenz zwischen den angenommenen und Tatsächlichen psychopathologischen Werten) errechnet, um herauszufinden ob die Residualwerte in den ersten drei Schätzungen größer sind als zu einem späteren Zeitpunkt. In dem Fall, würde dies Hinweise dafür liefern, dass sich die Schnelligkeit der Verbesserung ( „b“ Parameter der abfallenden Exponentialen), während den ersten Wochen des Versuches verändert, was wiederum eine verspätete antidepressive Wirkung vermuten ließe. Die wiederholte ANOVA-Messung mit Residualwerten an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 als dependente Variable, Zeit als Inner-Subjektfaktor und Substanz als intervenierende Variable (Placebo-Arme wurden ausgeschlossen), zeigten einen Trend ( $F_{4, 88} = 2.309$ ,  $p < 0.1$ ) für den Faktor Zeit und einen Effekt für den Faktor Substanz ( $F_{10, 22} = 2.5$ ,  $p < 0.05$ ), während die Interaktion Zeit x Substanz nicht signifikant war. Der Effekt für den Faktor Substanz war zurückzuführen auf eine signifikante Variation der Residualwerte zwischen den verschiedenen Antidepressiva. Post-hoc-tests für den Faktor Zeit legten dar, dass die Residualwerte der meisten Antidepressiva an Tag 22 vom Mittel abweichen (Diagramm 1). Damit ergibt sich kein Hinweis für einen verzögerten Wirkeintritt.

### **3.7. Modellaufbau anhand gepoolter Daten**

---

Es wurden ANOVAs mit dem Zwischen-Subjekt-Faktor Substanzklasse (Placebo, trizyklische Antidepressiva und SSRI) und jeweils den abhängigen Variablen (Residualwert  $x_0$  und die Geschwindigkeit der Symptomreduktion  $b$ ) gerechnet (Tabelle 3).

Der größte Restwert ( $y_0$ ) zeigte sich bei Placebobehandlung, der kleinste bei den SSRI. Die höchste durchschnittliche Geschwindigkeit der Symptomreduktion ( $b$ ) zeigte sich bei den SSRI, die langsamste Symptomreduktion bei Placebo.

Mit diesem Datensatz wurde eine Meta-Analyse über  $b$ , basierend auf dem Vergleich gewichteter Mittelwerte nach einem fixed-effects Model berechnet, wobei die Verum- und Placeboarme der Studie verglichen wurden (Laird 1990). Die Anwendung eines fixed-effects Model erscheint gerechtfertigt, da ein dominierender Prozess (Besserung der depressiven Symptome) als maßgeblich vorausgesetzt wird. Darauf weisen auch die einheitlichen Ergebnisse der Datenmodellierung hin (Diagramm 1).

Es ergab sich ein gewichteter Mittlerer Effekt für  $b$  von  $8.9 \pm 8,7$  zu Gunsten der Antidepressiva (mit  $z=120.12$ ,  $p<0.0001$  hochsignifikant). D.h., die durch  $b$  angezeigte Geschwindigkeit der Symptomreduktion ist unter Antidepressiva ca. doppelt so hoch wie unter Placebo.

### **3.8. Erstellung von Datenblätter**

---

Für jede untersuchte Studie wurden mehrere Datenblätter angelegt, das genauere Daten über die jeweilige Behandlung bzw. Behandlungsgruppe enthält.



#### 4. Tabellen und Diagramme

**Tabelle 1: Übersicht über die eingeschlossenen Studien**

Autor(en)	n	Dauer (Wochen)	Placebo	Amitriptylin	Fluoxetin	Fluvoxamin	Imipramin	Maprotilin	Milnacipran	Mirtazapin	Nefazodon	Paroxetin	Sertralin	Tianeptin	Venlafaxin
		Standard Dosis (mg/d)		150	20	150	225	100	50	30	400	20	50	36	150
Arminen et al. 1994	57	12					X					X			
Bennie et al. 1995	286	6			X								X		
Bemner et al. 1995	100	6	X							X					
Claghorn et al. 1996	72	6	X									X			
Clerc et al. 1994	68	6			X										X
Cohn et al. 1992	120	6	X				X					X			
Costa e Silva et al. 1997	126	6	X											X	
Fabre et al. 1996	150	6	X			X	X								
Fabre et al. 1995	369	6	X										X		
Feighner et al. 1992	120	6	X				X					X			
Fontaine et al. 1994	180	6	X				X				X				
Guelfi et al. 1998	289	12			X				X						
Heiligenstein et al. 1993	89	8	X		X										
Kiev et al. 1992	81	6	X									X			
Latimer et al. 1996	96	24			X								X		

<b>Autor(en)</b>	<b>n</b>	<b>Dauer (Wochen)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Amitriptylin</b>	<b>Fluoxetin</b>	<b>Fluvoxamin</b>	<b>Imipramin</b>	<b>Maprotilin</b>	<b>Milnacipran</b>	<b>Mirtazapin</b>	<b>Nefazodon</b>	<b>Paroxetin</b>	<b>Sertralin</b>	<b>Tianeptin</b>	<b>Venlafaxin</b>
Mendels et al. 1995	240	6	X							X					
Reimherr et al. 1990	450	8	X	X									X		
Szegedi et al. 1997	544	6						X				X			
Smith et al. 1992	66	6	X									X			
Tignol et al. 1993	178	6			X							X			
Tome et al. 1997	80	6	X									X			

Legende zu Tabelle 1:

Die 1.Spalte zeigt die Namen der Autoren und das Publikationsjahr, die 2. Spalte die Probandenanzahl der jeweiligen Studie. Die 3.Spalte zeigt die Dauer, die 4.Spalte, ob ein Placeboarm beinhaltet war. Die folgenden Spalten geben Aufschluss über die Medikamente, die in den jeweiligen Studien verwendet wurden.

**Tabelle 2: Beschreibung der Symptomreduktion über die Zeit durch die Parameter  $y_0$ ,  $a$ ,  $b$**

Substanz	Typ	$r^2 \pm \text{std}$ (HAMD)	Arme	$r^2 \pm \text{std}$ (MADRS)	Arme	$y_0$		$p$	$a$	$a_{\text{Placebo}}$ $a_{\text{Substanz}}$		$p$	$b$	$b_{\text{Placebo}}$ $b_{\text{Substanz}}$		$P$
						$y_0$	$y_0_{\text{Placebo}}$ $y_0_{\text{Substanz}}$			$a_{\text{Placebo}}$	$a_{\text{Substanz}}$			$b_{\text{Placebo}}$	$b_{\text{Substanz}}$	
Placebo		0,96 ± 0,04	12	0,97 ± 0,03	4	16,5	0	n/a	10,2	0	0	n/a	0,009	0	n/a	
Amitriptylin	TRI	0,97	1	-	-	3,6	12,907	0,038	19,10	-8,920	-0,026	0,086*	0,049	-0,026	0,002*	
Fluoxetin	SSRI	0,98 ± 0,02	9	0,97 ± 0,02	3	10,7	5,798	0,028*	16,4	-6,185	-0,026	0,006*	0,038	-0,026	0,087	
Fluvoxamin	SSRI	0,88	1	0,99	1	12,9	3,623	0,550	14,9	-4,750	-0,018	0,335	0,028	-0,018	0,133	
Imipramin	TRI	0,95 ± 0,04	5	0,99 ± 0,01	4	15,4	1,118	0,718	11,7	-1,493	-0,007	0,569	0,013	-0,007	0,683	
Milnacipran	SSRI	0,95 ± 0,001	2	-	-	8,9	7,623	0,091	19,0	-8,862	-0,007	0,022*	0,019	-0,007	0,303	
Mirtazapin	SSRI	0,99	1	-	-	2,4	14,061	0,024*	26,2	-16,040	-0,009	0,003*	0,020	-0,009	0,303	
Nefazodon	SSRI	0,98 ± 0,01	4	-	-	13,6	2,901	0,389	12,2	-2,062	-0,004	0,468	0,014	-0,004	0,576	
Paroxetin	SSRI	0,99 ± 0,02	9	0,97 ± 0,02	8	10,7	5,773	0,029*	15,5	-5,365	-0,007	0,017*	0,013	-0,007	0,003*	
Sertralin	SSRI	0,99 ± 0,02	8	-	-	6,8	9,653	0,001*	19,4	-9,265	-0,013	0,000*	0,031	-0,013	0,002*	
Tianeptin	SSRI	0,98	1	0,96	1	11,7	5,812	0,78	23,9	-10,27	-0,012	0,64	0,020	-0,012	0,45	
Venlafaxin	SSRI	0,97	1	0,96	1	7,8	8,628	0,057	21,6	-11,383	-0,009	0,004	0,028	-0,009	0,038	
Maprotilin	TRI	0,96	1	-	-	2,2	14,323	0,022*	15,6	-5,443	-0,020	0,290	0,030	-0,020	0,091	

Legende zu Tabelle 2:

Spalte 1 zeigt die Substanz, Spalte 2 die Substanzklasse (Tri = trizyklisches Antidepressivum, SSRI = Serotoninwiederaufnahme-Hemmer), Spalte 3 zeigt die  $r^2$ -Werte und die Standardabweichungen für die Kurvenanpassung je Substanz (gepoolte Daten über alle Studien mit dieser Substanz) an, Spalte 4 die Anzahl der Behandlungsarme (alle Studien für diese Substanz zusammen). Spalte 5 beinhaltet die durchschnittlichen  $y_0$ -Werte der Substanz- und Placeboarme für die jeweilige Substanz an an. Die gepoolten Parameter-Schätzungen für alle Placeboarme sind in Zeile 1. Spalte 6 zeigt die Differenz zwischen  $y_0$  (Placebo) und  $y_0$ (Verum). Spalte 7 zeigt den p-Wert für den jeweilig Kontrast (Verum-Placebo). Die folgenden Spalten beinhalten die entsprechenden Werte für a und b. Dieser Tabelle liegen deskriptive statistische Werte und nicht Parameter-Schätzungen zu Grunde.

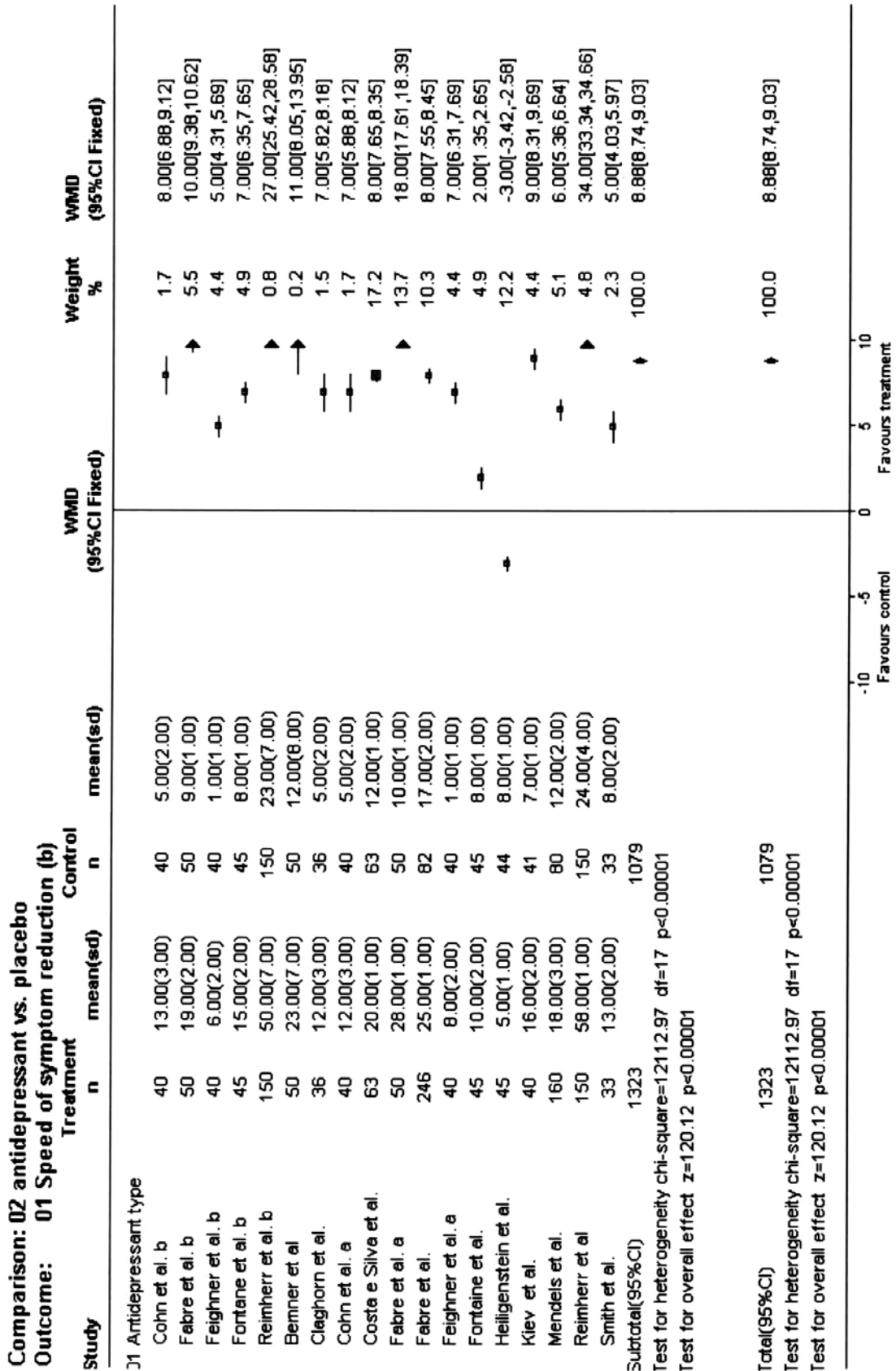
**Tabelle 3: Vergleich zwischen trizyklischen Antidepressiva, Placebo und SSRI**

	<b>Restwert (y0) (HAM-D)</b>	<b>Durchschnittliche Geschwindigkeit der Symptomreduktion ± STD (b x 10<sup>2</sup>)</b>
<b>Placebo</b>	16.5 ±1.7	0.94 ±0.3
<b>trizykl. AD</b>	11.8 ±2.2	2.11 ±1.0
<b>SSRI</b>	09.7 ±1.0	2.32 ±0.2

Legende zu Tabelle 3:

Die Tabelle zeigt einen Vergleich zwischen y0 (Residualsymptomatik) und b ( Geschwindigkeit der Symptomreduktion) für Placebo, trizyklische Antidepressiva (trizykl. AD) und Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI).

Diagramm 1: Metaanalyse über die Geschwindigkeit der Symptomreduktion (b)



## Legende zu Diagramm 1:

Dieses Diagramm zeigt die Ergebnisse einer Metaanalyse der b-Werte, welche die Geschwindigkeit der Symptomreduktion anzeigen (gegeben sind  $b \times 10^2$ ). Analyse und Graphik wurden mit Cochrane Collaboration<sup>®</sup> statistical tools RevMan4<sup>®</sup> und MetaView<sup>®</sup> erstellt.

Auf der linken Seite sind die Studien aufgelistet, anhand derer die Metaanalyse erstellt wurde. Beachte, dass nur solche Studien in die Metaanalyse aufgenommen wurden, welche Placeboarme enthielten. Da einige Studien mehr als eine Substanz mit Placebo verglichen, taucht der Placebo-Arm solcher Studien für jede Substanz einmal auf. In diesem Fall wurden folgende Bezeichnungen verwendet: Cohn et al. 1992a = Paroxetine, Cohn et al. 1992b = Imipramine, Fabre et al. 1996a = Fluvoxamine, Fabre et al. 1996b = Imipramine, Feighner et al. 1992a = Paroxetine, Feighner et al. 1992b = Imipramine, Fontaine et al. 1994a = Nefazodone, Fontaine et al. 1994b = Imipramine.

Einige Studien verglichen verschiedene Dosierungen eines einzelnen Antidepressivums mit Placebo. In diesen Fällen, wurde die Behandlungarme zu einem kombiniert (Mendels et al. 1995, Fabre et al. 1995).

Die Studien sind nach Substanztyp angeordnet: Die ersten 5 Studien (Reimherr et al b eingeschlossen) betreffen trizyklische Antidepressiva, die verbleibenden Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer.

## 5. Diskussion

---

Die Besserung der depressiven Psychopathologie über die Zeit stellt offensichtlich einen dynamischen Prozess dar. Diese vorliegende Analyse beabsichtigt herauszufinden, ob aus den HAMD- oder MADRS- Scores für die Psychopathologie durch geeignete mathematische Verfahren Parameter extrahiert werden können, die dieser Dynamik Rechnung tragen.

Die Hauptbefunde waren:

- Eine einfache abfallende Exponentialfunktion beschrieb den zeitlichen Verlauf der Psychopathologiescores sowohl für die Verum- als auch für die Placeboarme und unabhängig vom verwendeten Skalentyp.
- Die aus Kurvenanpassung abgeleiteten Parameter zeigen, dass Antidepressiva zu einer signifikant schnelleren und weitergehenden Symptomreduktion führen als Placebo.
- Diese Effekte sind unabhängig von den Studienbedingungen (ambulante- vs. stationäre Behandlung).
- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte nicht aufgezeigt werden.
- Der Wirkungseintritt ist sofort (innerhalb der ersten beiden Messungen (Tag 0 – Tag 7)).
- Der zeitliche Verlauf der symptomalen Reduktion der Major Depressive Episode wird sehr exakt von der abfallenden Exponentialfunktion dargestellt. Diese Funktion zeigt die Verbesserung der depressiven Symptomatik gleichermaßen gut bei Placebo- wie auch bei Verumbehandlungen an. Außerdem beschreibt sie die Symptomreduktion auf der HAMD-Skala gleichermaßen gut wie auf der MADRS-Skala.
- Die von den Kurvenanpassungen hergeleiteten Parameter lassen auf eine deutliche Überlegenheit der Antidepressiva gegenüber Placebo schließen.
- Die Behandlung mit antidepressiven Substanzen führt zu einer geringeren Restsymptomatik (kleinerer  $y_0$ -Wert). Die Schnelligkeit der



Symptomreduktion (b) ist dreimal so hoch wie die einer spontanen Verbesserung. Dieser Effekt war unabhängig von den Studienbedingungen stabil (ambulante- vs. stationäre Behandlung).

- Es gab keinen Effekt für die antidepressive Dosis. Der Wirkungseintritt wurde durch Vergleich der Restwerte geschätzt (vorhergesagter vs. aktuellen Wert). Die Daten suggerieren, dass die Symptomreduktion sofort eintritt, d.h. innerhalb der ersten Behandlungswoche.

Die Ergebnisse werden im Folgenden näher betrachtet:

Der Befund, dass sich durch eine abfallende Exponentialfunktion der zeitliche Verlauf einer Symptomreduktion gut beschreiben lässt ist nicht unerwartet. Stassen et al (1998) wendeten Überlebenszeit-Analysen auf depressive und schizophrene Symptomatik an und zeigten, dass die logarithmische Umwandlung psychopathologischer Werte zu einer Linearisierung der Werte im zeitlichen Verlauf führt.

Die Ursache dieses Phänomens ist unklar, es könnte sich sowohl um eine charakteristische Dynamik der Krankheiten handeln, als auch um Konstruktionsmerkmale der jeweiligen Skalen. Die exponentielle Kinetik erinnert an einen natürlichen Zerfallsprozess mit konstanter Halbwertszeit, wie bei radioaktiven Nukliden. Die Beobachtung, dass die abfallende Exponentialfunktion den zeitlichen Verlauf von HAM-D- und MADRS-Werten gleich gut beschreibt, lässt keine weiteren Rückschlüsse zu, da die Skalen nach einem gemeinsamen Prinzip aufgebaut sein könnten.

Dass die abfallende Exponentialfunktion die Daten von Placebo-behandelten Gruppen gleichermaßen gut beschreibt wie die Daten von mit Verum-behandelten ist insofern bemerkenswert, als dass Antidepressiva offenbar den „natürlichen“ Remissionsprozess beschleunigen aber keine grundlegende Änderung der Dynamik der Symptomremission herbeiführen.

Die gute Anpassung der abfallenden Exponentialfunktion rechtfertigt eine statistische Untersuchung der Parameter, die den zeitlichen Verlauf der Symptomatik beschreiben. Die Identifikation eines geeigneten dynamischen Modells und die folgende Untersuchung der daraus ermittelten Parameter

könnte daher als Analyseverfahren für den Vergleich von Behandlungseffekten bei dynamischen Prozessen, wie z. B. dem zeitlichen Verlauf von Symptomreduktionen, herangezogen werden. Hier wurde zwar eine Metaanalyse berechnet, die Methodik lässt sich aber ebenso auf Verläufe von Einzelpersonen und anschließende Gruppenvergleiche anwenden. Die zugrunde liegenden mathematischen Methoden sind nur geringfügig komplizierter als die traditionellen Vergleiche von Gruppenmittelwerten. Sie erfassen die Daten jedoch genauer und erlauben Aussagen über die Geschwindigkeit der Remission, die die Mittelwertvergleiche nicht zulassen.

Ein Vergleich mit der Literatur ist nur begrenzt möglich, da bislang immer Mittelwertsvergleiche durchgeführt wurden, und deren Aussage durch die oben skizzierten methodischen Beschränkungen zu hinterfragen ist. Das hier vorgestellte Modell eines dynamischen Besserungsmodells zeigt eine hohe augenscheinliche Validität, indem es die psychopathologischen Befunde über die Zeit in ähnlicher Weise abbildet wie die pharmakologische Beeinflussung physiologischer Kennwerte und tierexperimentelle r Verhaltensdaten. Aus dieser Perspektive erscheint das hier vorgeschlagene dynamische Modell genauer und besser geeignet Behandlungsabläufe abzubilden und zu vergleichen, als durch Mittelwertsstatistik.

Der nächste Hauptbefund war, dass die Symptomreduktion unter Antidepressivagabe etwa zweimal so schnell stattfand wie unter Placebo. Der Umstand, dass eine statistische Überlegenheit der Trizyklischen Antidepressiva gegenüber Placebo nicht gezeigt werden konnte, liegt einzig an der geringen Anzahl von älteren Studien, welche für die Auswertung der Metaanalyse taugten, denn die beobachtete Effektgröße war nicht anders als bei den SSRI. Die Mehrzahl der Studien über Trizyklische Antidepressiva wurden vor 1990 verfasst und zeigten methodologische Nachteile gegenüber den zahlreichen jüngeren Publikationen über SSRI.

Aus der Beobachtung, dass die Effekte unabhängig von den Studienbedingungen (z. B. ambulant- vs. stationär behandelte Patienten) waren, lässt sich mutmaßen , dass eine stationäre Behandlung nicht zu einer rascheren

Remission als eine ambulante Behandlung führt. Jedoch sind die vorliegenden Studien nicht für diesen Faktor randomisiert und kontrolliert durchgeführt worden, so dass diese Aussage nur mit Vorbehalt, bzw. als Vermutung geäußert wird. Für eine stationäre Behandlung mögen andere Gründe, z. B. Suizidalität ausschlaggebend sein.

Interessant wäre, mit der selben Methode die Effekte der alleinigen Psychotherapie oder einer solchen in Kombination mit Psychopharmaka zu erfassen.

Dass sich für die Medikamentendosierung kein signifikanter Effekt zeigte, ist überraschend und sicherlich nicht auf mangelnde statistische Power der Analyse zurückzuführen. Es sind mehrere Gründe denkbar: In den Studien sind Tagesdosierungen, jedoch zumeist keine Plasmaspiegel angegeben. Da Dosis und Plasmaspiegel schlecht miteinander korrelieren, könnte eine große interindividuelle Varianz der wirksamen Plasmaspiegel eine Plasmaspiegel-Wirkungsbeziehung aufzeigen, die als Dosis-Wirkungsbeziehung keine Signifikanz erreicht. Alternativ könnte es sein, dass die Varianz der eingesetzten Dosierungsbereiche nicht ausreicht, um eine an sich vorhandene Wirkungsbeziehung aufzuzeigen.

Der Wirkeintritt von Antidepressiva liegt innerhalb der ersten Woche und ist sehr wahrscheinlich sofort. Die vorliegende Metaanalyse ergab keine Hinweise dafür, dass der, der Symptomremission zugrunde liegende dynamische Prozess seine Dynamik innerhalb des Messzeitraums (6 Wochen) ändern würde. Dieser Aussage liegt ein Vergleich der Residualwerte (vorhergesagte Scores vs. wirkliche Scores) zu jedem Messzeitpunkt zu Grunde. Dass die Verabreichung von Antidepressiva bei Tieren sofort zu einer Erhöhung des noradrenergen und serotonergen Umsatzes im frontalen Cortex führt, zeigen mehrere Untersuchungen (Sacchetti et al. 1999, Bel und Artigas 1999, Malagie et al. 2000). Die Vorstellung, dass die pharmakologische Wirkung der Antidepressiva durch Anstieg des serotonergen und adrenergen Umsatzes erst nach 1-2 Wochen einsetzt gründete auf der Annahme, dass durch die SSRI auch die präsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub> Autorezeptoren aktiviert werden, so dass der 5-HT Umsatz zunächst reduziert werde und erst später ansteige. Sichere

Evidenzen liegen jedoch weder für die erstere, noch die letztere (Erklärungs-) Hypothese vor. Studien, die in Anlehnung an diese Studien einen rascheren Wirkungseintritt unter 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptorblockade durch Pindolol erreichen wollten, kamen zu kontroversen Ergebnissen (Martinez et al. 2000, Kinney et al. 2000, Nutt 2002). In verschiedenen Tiermodellen der Depression, wie dem forced swim test zeigte sich ein signifikanter antidepressiver Effekt bereits bei der ersten Untersuchung nach Verabreichung, nämlich innerhalb von 24h nach Behandlungsbeginn mit Desipramin (Page et al. 1999) im forced swim test, der open field mobility und dem light-dark test unter Imipramin (Schramm et al. 2001). Bei genauer Untersuchung des zeitlichen Ablaufs ließen sich bereits 30min. nach Verabreichung von Desipramin im forced-swim-test und im behavioral immobility test antidepressive Effekte aufzeigen. (Lucki et al. 2001). Ähnliche Befunde liegen auch bei Menschen vor. Die i.v. Verabreichung von Venlafaxin führte bei gesunden Probanden bereits nach 3h zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Wachstumshormones (ein pharmakologisches Maß für die postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-R Agonismus. (Porter et al. 1999). Nach Verabreichung von 15mg p.o. Mirtazapin kam es innerhalb von 24h zu einer signifikanten Schlafzeitverlängerung (Radhakishun et al. 2000). Während diese Befunde nicht einem formalen Beweisen sofortiger antidepressiver Wirkung gleichkommen, legen sie doch nahe, dass eine sofortige Wirkung nach den pharmakologischen und Verhaltensdaten zu erwarten ist. Nutt (2002) hat in einem Review darauf hingewiesen, dass in Anbetracht der Ergebnisse von Monoamin-Depletionsstudien der antidepressive Effekt auf einer Erhöhung des Monoaminumsatzes beruht und sich keine Hinweise für vermutete postsynaptische Prozesse finden.

## 6. Zusammenfassung

---

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva und deren Wirkungseintritt werden in der Literatur verschiedene Methoden angewandt. Am häufigsten ist ein Vergleich von Gruppenmitteln (Scores psychopathometrischer Skalen, z.B. HAMD, MADRS, BECK zu bestimmten Zeitpunkten der Behandlung. Da die Reduktion der Scores über die Zeit jedoch zu Varianzveränderungen führt und die Auswahl der Messzeitpunkte einer gewissen Willkür unterliegt, erscheint die Methode des Mittelwertvergleichs als problematisch, besonders dann, wenn anhand von Mittelwertvergleichen Aussagen über den Wirkeintritt der Behandlung getroffen werden.

Der vorliegende Bericht untersucht in einer Metaanalyse eine dynamische Auswertung der Psychopathologiescores durch Kurvenanpassung und Parameterextraktion. Die Ziele sind, (1) die Dynamik mit der sich die Werte über die Zeit verändern festzulegen, (2) geeignete Maße, welche die Unterschiede dieser Dynamik zwischen verschiedenen Behandlungen (Placebo, Verum, Vergleich der Substanzen untereinander) beschreiben, abzuleiten und (3) den Wirkungseintritt durch Vergleich der vorhergesagten und tatsächlichen Daten abzuschätzen.

Als Datenquelle dienten publizierte Berichte über kontrollierte doppelblinde Studien der Pharmakotherapie der Major-Depression nach DSM-III, DSM-III-R oder DSM-IV.

Die Hauptbefunde waren:

- Eine einfache abfallende Exponentialfunktion beschreibt den zeitlichen Verlauf der Psychopathologiescores sowohl für die Verum- als auch für die Placeboarme und unabhängig vom verwendeten Skalentyp
- Die aus der Kurvenanpassungen abgeleiteten Parameter zeigen, dass Antidepressiva zu einer signifikant schnelleren und weitergehenden Symptomreduktion führen als Placebo.

- Diese Effekte sind unabhängig von den Studienbedingungen (ambulante vs. stationäre Behandlung).
- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte nicht aufgezeigt werden.
- Der Wirkungseintritt ist sofort (innerhalb der ersten beiden Messungen (Tag 0 – Tag 7)).

Wir schlussfolgern daraus, dass die Methode der Kurvenanpassung und des Parametervergleichs für klinisch-pharmakologische Studien sinnvoll und mit klaren Ergebnissen eingesetzt werden kann.

## 7. Anhang

### 7.1. Übersicht über die Hamilton Depressionsskala (HAM-D) (Hamilton, 1967)

	Vorbehandlung			1. Behandlung			2. Behandlung								
	Datum	0	1	2	3	4	Datum	0	1	2	3	4			
1. Depressive Stimmung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2. Schuldgefühle	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
3. Suizid	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
4. Einschlafstörungen	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
5. Durchschlafstörungen	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
6. Schlafstörungen am Morgen	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
7. Arbeit und sonstige Tätigkeit	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
8. Depressive Hemmung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
9. Erregung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
10. Angst – psychisch	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
11. Angst – somatisch	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
12. somatische Symptome -speziell	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
13. somatische Symptome -allgemein	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
14. sexuelle Dysfunktionen - Menstruationsbeschwerden	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
15. Hypochondrie	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
16. Gewichtsverlust - in der Vergangenheit	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
- Auf der Waage	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
17. Einsicht	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Gesamtsumme</b>															

**Klassifikation bei schwieriger Einschätzung der Symptome:**

- 0 - fehlend
- 1 - zweifelhaft oder unbedeutend
- 2 - vorhanden

**Klassifikation bei detaillierterer Einschätzung der Symptome:**

- 0 - fehlend
- 1 - mild
- 2 - mäßig
- 3 - schwer
- 4 - handlungsunfähig

**Einteilung des Schweregrades der Depression durch die Gesamtsumme:**

- 10 – 13 mild
- 14 – 17 mild bis mäßig
- > 17 mäßig bis schwerwiegend

Die Einschätzungen werden in 2-wöchigen Intervallen vorgenommen.



## 7.2. Übersicht über die **Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS)** (Montgomery und Asberg, 1979)

---

Beschreibung der 10 Items

1. **Sichtbare Traurigkeit:** Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache, Mimik und Haltung ausdrückende Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung
2. **Berichtete Traurigkeit:** beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschließlich Entmutigung, Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äußere Ereignisse.
3. **Innere Spannung:** Beinhaltet sowohl als ein schwer definierbares Gefühl als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zur Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und dem Ausmaß, in dem Beruhigung gesucht wird.
4. **Schlaflosigkeit:** Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder -tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten
5. **Appetitverlust:** Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder dem zum Essen benötigten Zwang.
6. **Konzentrationsschwierigkeiten:** Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit.

Bewerten Sie nach Stärke , Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration.

7. **Untätigkeit:** Beinhaltet Schwierigkeiten „in Schwung“ zu kommen oder Verlangsamung bei Beginn oder Durchführung der täglichen Arbeiten.
8. **Gefühllosigkeit:** Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.
9. **Pessimistische Gedanken:** beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Versündigungsideen, Reueideen und Verarmungsideen
10. **Selbstmordgedanken:** Beinhaltet das Gefühl, das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Bewertung nicht direkt beeinflussen.

- 10 Items , einheitliche Skalierung, 7-stufig (0 – 6)
- Beurteilungszeitraum: 1 – 7 Tage
- Einteilung 

<8	normal
8 – 17	leichte Depression
18 – 35	mäßiggradige Depression
36 – 60	schwere Depression

### 7.3. Datenblätter

Autor	: Arminen; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Arm12H	stat./amb.	: stationär
Wirkstoff	: Paroxetin	Dauer	: 12 Wochen
Pat. (n)	: 25	Skala	: HAM-D
Dosis	: 20-40 mg/Tag		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,95144523    Rsqr = 0,90524803    Adj Rsqr = 0,85787204

Standard Error of Estimate = 2,0186

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

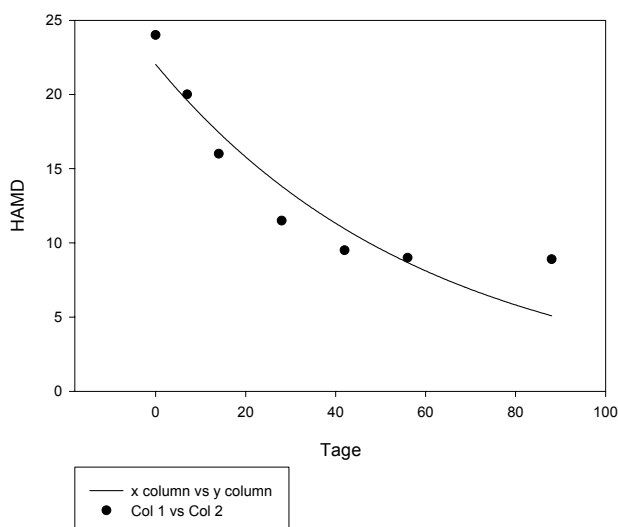
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	8,2764	0,4639	17,8429	<0,0001
a	16,1147	0,6038	26,6891	<0,0001
b	0,0538	0,0054	9,9057	0,0006

Analysis of Variance:

	<b>F</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	216,2103	108,1052	365,2319	<0,0001
Residual		1,1840	0,2960		
Total		217,3943	36,2324		

PRESS = 99,1011

Durbin-Watson Statistic = 3,1430



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Arminen; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Arm12M	stat./am	: stationär
Wirkstoff	: Paroxetin	Dauer	: 12 Wochen
Dosis	: Tag 1-5: bis 30mg	Skala	: MADRS
Pat. (n)	: 25		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99487362    Rsqr = 0,98977352    Adj Rsqr = 0,98466028

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,0429

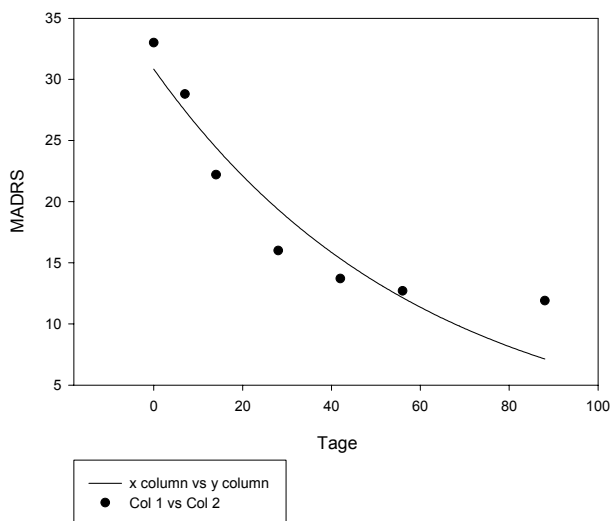
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	11,2011	0,9504	11,7860	0,0003
a	22,6055	1,1753	19,2337	<0,0001
b	0,0498	0,0071	7,0377	0,0021

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	421,1062	210,5531	193,5707	0,0001
Residual	4	4,3509	1,0877		
Total	6	425,4571	70,9095		

PRESS = 34,4774

Durbin-Watson Statistic = 2,4054



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Arminen; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Arm6H	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Imipramin	Dauer	: 12 Wochen
Dosis	: 100-200mg/Tag	Skala	: HAM-D, 17 item
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99395301    Rsqr = 0,98794259    Adj Rsqr = 0,98191388

Standard Error of Estimate = 2,0186

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

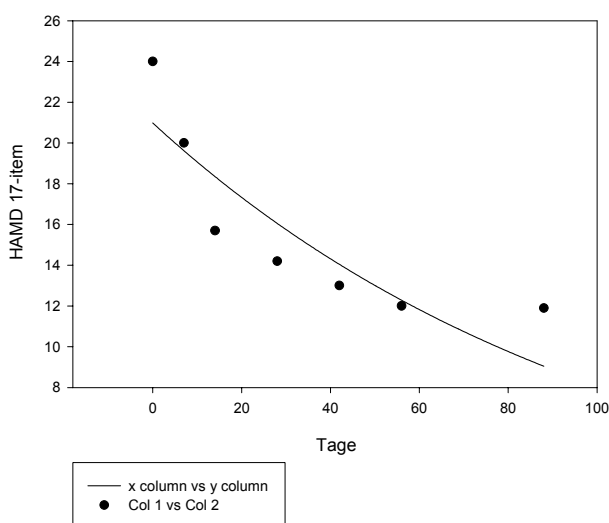
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	8,2764	0,4639	17,8429	<0,0001
a	16,1147	0,6038	26,6891	<0,0001
b	0,0538	0,0054	9,9057	0,0006

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	216,2103	108,1052	365,2319	<0,0001
Residual	4	1,1840	0,2960		
Total	6	217,3943	36,2324		

PRESS = 99,1011

Durbin-Watson Statistic = 3,1430



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Arminen et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Arm6M	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Imipramin	Dauer	: 12 Wochen
Pat. (n)	: 57	Skala	: MADRS
Dosis	: 100-200mg/Tag		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99353288    Rsqr = 0,98710759    Adj Rsqr = 0,98066139

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,9848

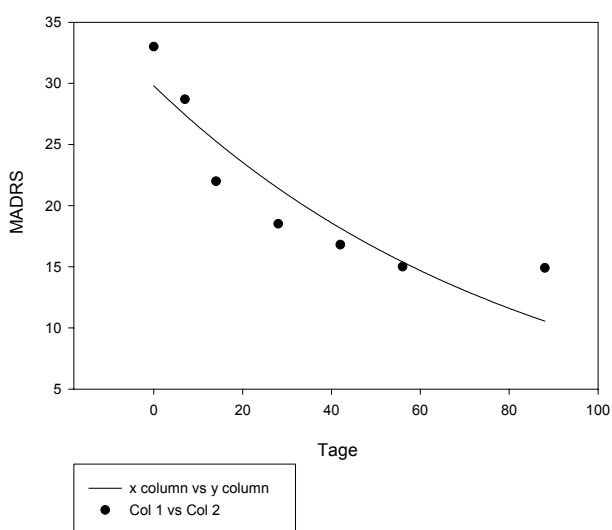
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	14,5903	0,8072	18,0746	<0,0001
a	18,8433	1,0854	17,3613	<0,0001
b	0,0562	0,0087	6,4837	0,0029

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	296,9953	148,4976	153,1301	0,0002
Residual	4	3,8790	0,9697		
Total	6	300,8743	50,1457		

PRESS = 19,9383

Durbin-Watson Statistic = 3,2231



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Bennie; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Ben 13H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 50mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 142		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99900709    Rsqr = 0,99801516    Adj Rsqr = 0,99603033

Standard Error of Estimate = 0,3291

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

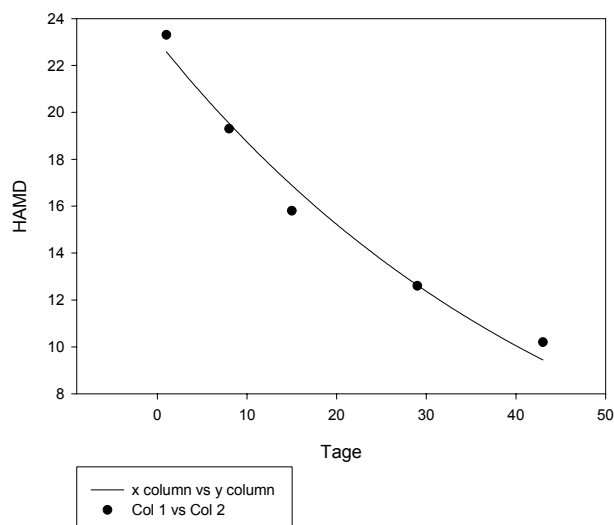
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	8,1006	0,8798	9,2076	0,0116
a	15,9277	0,7835	20,3288	0,0024
b	0,2095	0,0270	7,7577	0,0162

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	108,9154	54,4577	502,8196	0,0020
Residual	2	0,2166	0,1083		
Total	4	109,1320	27,2830		

PRESS = 1,1685

Durbin-Watson Statistic = 3,5381



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Bennie; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Ben4H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Fluoxetin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 20 mg/Tag	Skala	: HAM-D
nach 2 Wo. bis 40mg			
Pat. (n)	: 144		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99905459    Rsqr = 0,99811008    Adj Rsqr = 0,99622016

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,2981

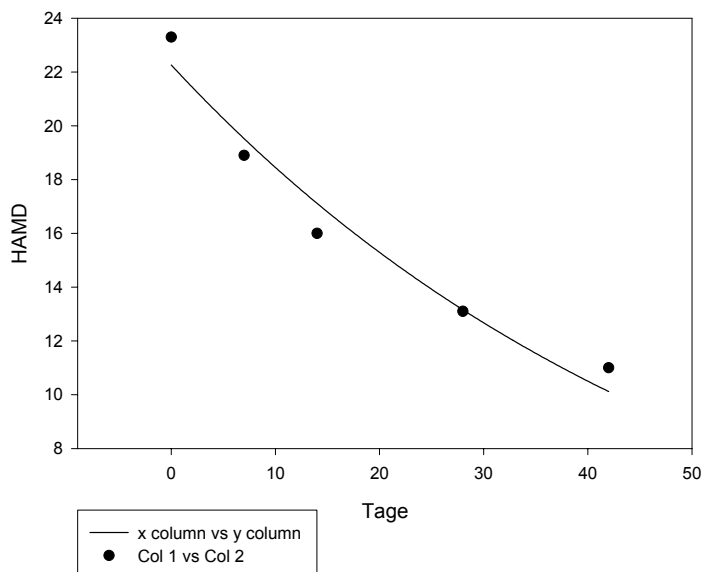
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	9,7851	0,6115	16,0024	0,0039
a	13,4424	0,5865	22,9200	0,0019
b	0,0538	0,0060	8,9843	0,0122

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	93,8742	46,9371	528,1235	0,0019
Residua I	2	0,1778	0,0889		
Total	4	94,0520	23,5130		

PRESS = 2,1193

Durbin-Watson Statistic = 2,8595



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte



Autor	: Bennie; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Ben 13H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 50mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 142		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99900709    Rsqr = 0,99801516    Adj Rsqr = 0,99603033

Standard Error of Estimate = 0,3291

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

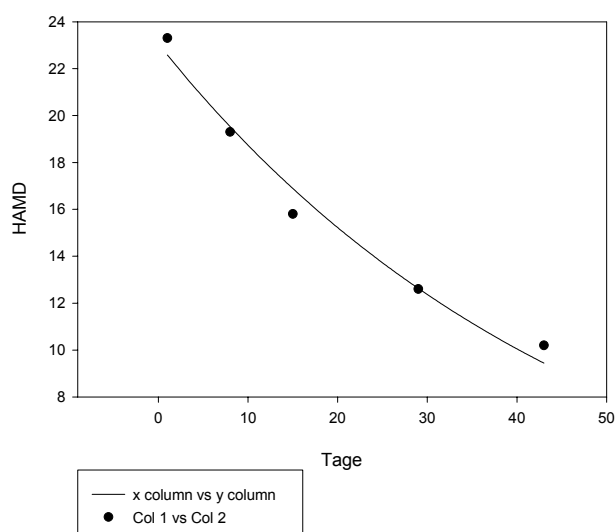
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	8,1006	0,8798	9,2076	0,0116
a	15,9277	0,7835	20,3288	0,0024
b	0,2095	0,0270	7,7577	0,0162

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	108,9154	54,4577	502,8196	0,0020
Residual	2	0,2166	0,1083		
Total	4	109,1320	27,2830		

PRESS = 1,1685

Durbin-Watson Statistic = 3,5381



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Bremner; et al	Ersch.jahr.	:	1995
Code	:	Br0H	stat./amb	:	stationär/ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Angaben	Skala	:	HAMD
Pat. (n)	:	50			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,99549960    Rsqr = 0,99101946    Adj Rsqr = 0,98652919

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4238

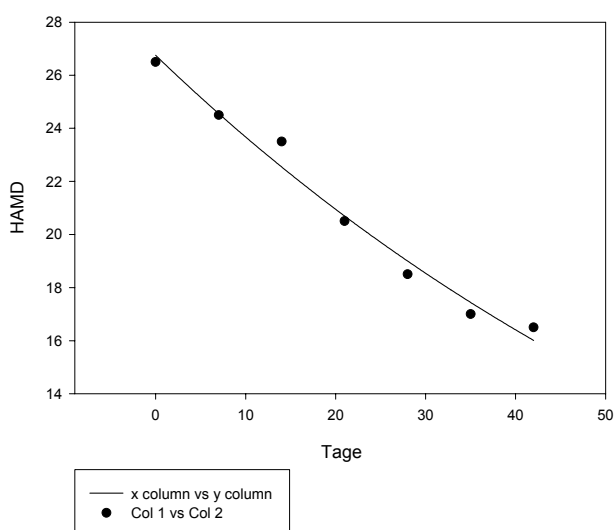
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	9,5078	4,3558	2,1828	0,0944
a	17,5418	4,1248	4,2528	0,0131
b	0,4335	0,1661	2,6104	0,0594

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	79,2759	39,6379	220,7038	<0,0001
Residual	4	0,7184	0,1796		
Total	6	79,9943	13,3324		

PRESS = 3,7959

Durbin-Watson Statistic = 1,8369



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Bremner; et al	Ersch.jahr.	: 1995
Code	: Br9H	stat./amb	: stationär/ambulant
Wirkstoff	: Mirtazapin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 5-35 mg /Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 50		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99826725    Rsqr = 0,99653750    Adj Rsqr = 0,99480625

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4278

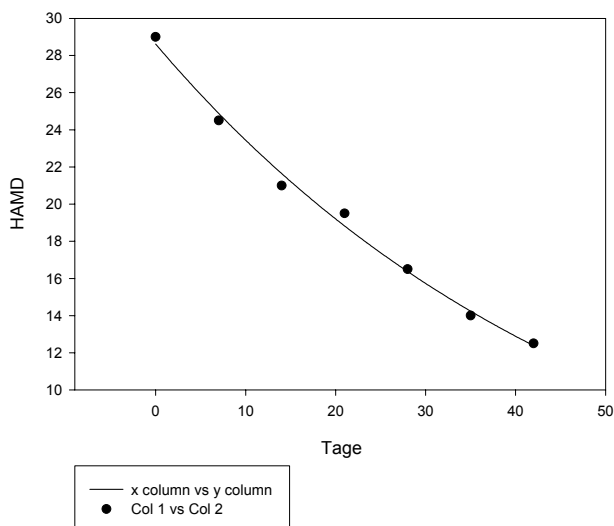
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	-6,3448	8,1539	-0,7781	0,4800
a	35,1241	7,9054	4,4430	0,0113
b	0,0531	0,0170	3,1150	0,0357

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	210,6965	105,3482	575,6172	<0,0001
Residual	4	0,7321	0,1830		
Total	6	211,4286	35,2381		

PRESS = 4,0371

Durbin-Watson Statistic = 1,7560



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Claghorn; et al	Ersch.jahr.	: 1992
Code	: ClOH	stat./amb	: keine Angabe
Wirkstoff	: Placebo	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 1-5 Kapseln	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 26		
MDE	: DSM-III		

R = 0,95504082    Rsqr = 0,91210296    Adj Rsqr = 0,85350494

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,0443

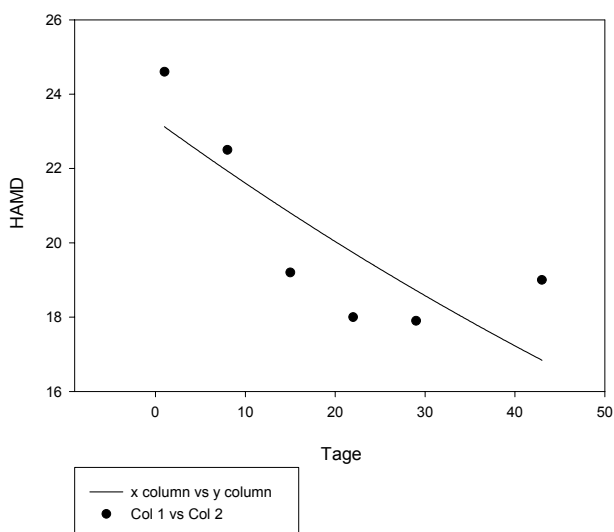
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	17,9570	0,9893	18,1512	0,0004
a	7,7056	1,3831	5,5713	0,0114
b	0,1008	0,0482	2,0903	0,1277

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	33,9485	16,9742	15,5654	0,0261
Residual	3	3,2715	1,0905		
Total	5	37,2200	7,4440		

PRESS = 100,6937

Durbin-Watson Statistic = 2,0427



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Claghorn; et al	Ersch.jahr.	:	1992
Code	:	CI12H	stat./amb	:	keine Angabe
Wirkstoff	:	Paroxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	10-50mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	32			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99620301    Rsqr = 0,99242043    Adj Rsqr = 0,98736739

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4901

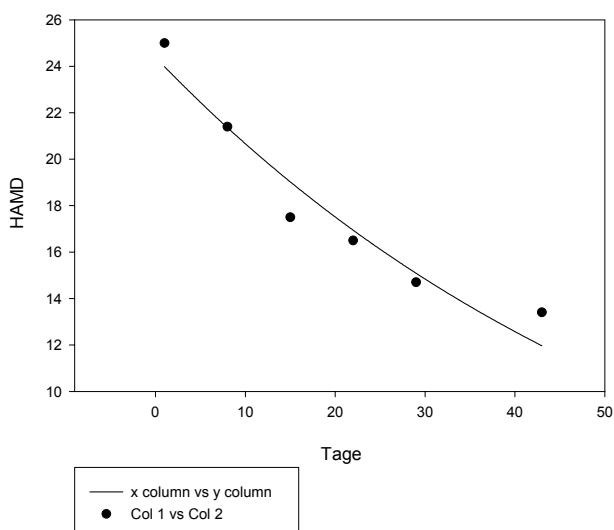
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	12,0621	0,9549	12,6316	0,0011
a	13,8038	0,8944	15,4335	0,0006
b	0,0552	0,0096	5,7759	0,0103

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	94,3478	47,1739	196,4005	0,0007
Residual	3	0,7206	0,2402		
Total	5	95,0683	19,0137		

PRESS = 3,5368

Durbin-Watson Statistic = 3,6152



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Clerc; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Cle15H	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Venlafaxin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 200 mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 33		
MDE	: DSM-III-R		

R=0,98791207      Rsqr = 0,97597026    Adj Rsqr = 0,96635836

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,2597

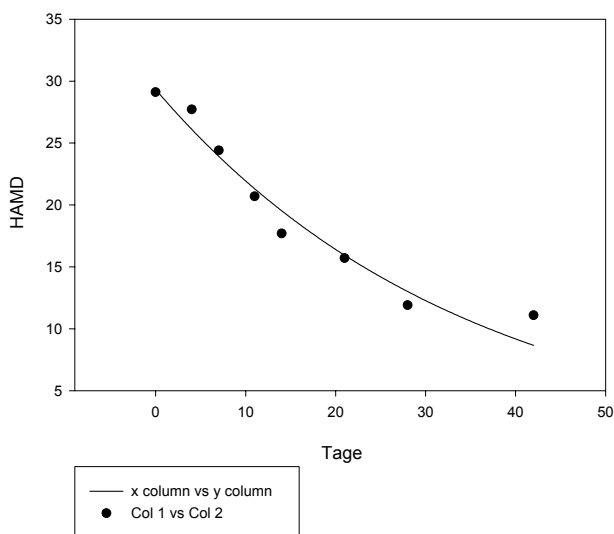
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	7,5509	2,6674	2,8308	0,0366
a	22,7939	2,4330	9,3686	0,0002
b	0,0505	0,0130	3,8912	0,0115

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	322,2544	161,1272	101,5377	<0,0001
Residual	5	7,9343	1,5869		
Total	7	330,1888	47,1698		

PRESS = 46,8633

Durbin-Watson Statistic = 2,2731



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Clerc; et al	Ersch.jahr	: 1994
Code	: Cle15M	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Venlafaxin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 200mg/Tag	Skala	: MADRS
Pat. (n)	: 33		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,98690100      Rsqr = 0,97397358      Adj Rsqr = 0,96356301

$Y = y_0 + ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,6579

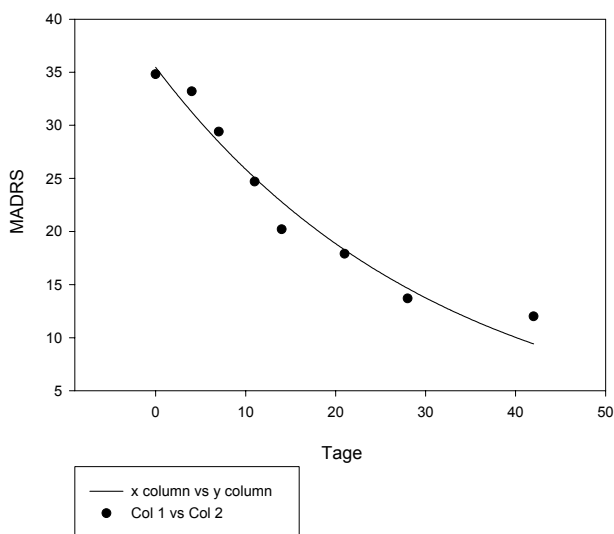
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	7,3500	3,7086	1,9819	0,1043
a	29,1145	3,3706	8,6377	0,0003
b	0,0488	0,0134	3,6421	0,0149

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	514,2763	257,1382	93,5562	0,0001
Residual	5	13,7424	2,7485		
Total	7	528,0188	75,4313		

PRESS = 75,0448

Durbin-Watson Statistic = 2,0313



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Clerc; et al	Ersch.jahr	:	1994
Code	:	Cle4H	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Fluoxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	40mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	33			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,96993675    Rsqr = 0,94077731    Adj Rsqr = 0,91708823

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,4028

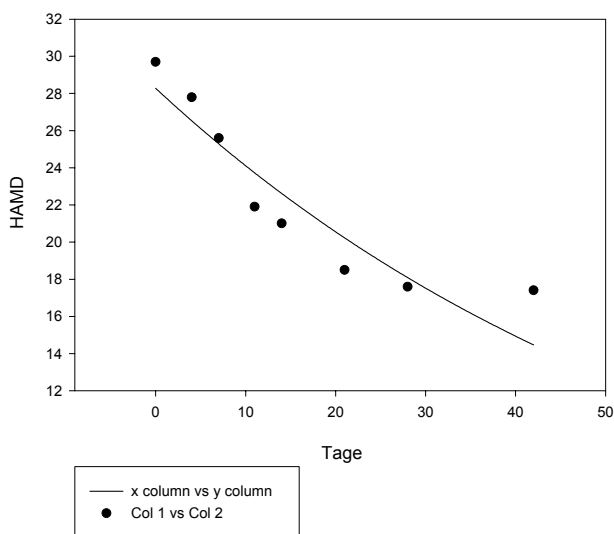
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	15,0023	2,5767	5,8224	0,0021
a	15,4283	2,3875	6,4622	0,0013
b	0,0557	0,0214	2,6082	0,0478

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	156,3007	78,1504	39,7135	0,0009
Residual	5	9,8393	1,9679		
Total	7	166,1400	23,7343		

PRESS = 38,3581

Durbin-Watson Statistic = 2,0027



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte



Autor	:	Clerc; et al	Ersch.jahr	:	1994
Code	:	Cle4M	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Fluoxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	40 mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	34			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,98699490    Rsqr = 0,97415894    Adj Rsqr = 0,96382251

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,1618

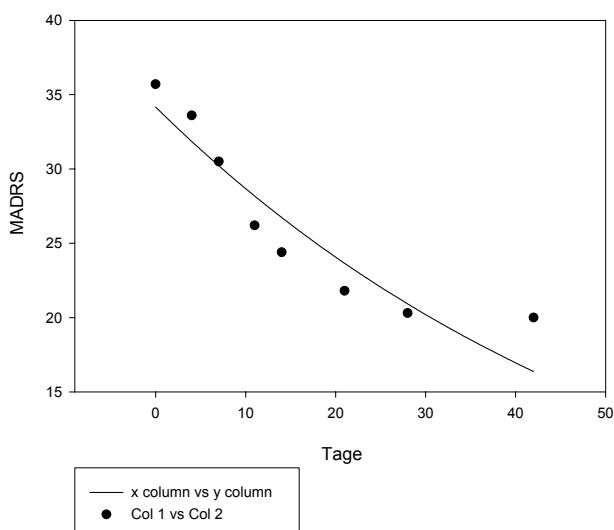
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	18,2330	1,5067	12,1014	<0,0001
a	18,6047	1,5355	12,1167	<0,0001
b	0,0713	0,0153	4,6687	0,0055

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	254,4004	127,2002	94,2452	0,0001
Residual	5	6,7484	1,3497		
Total	7	261,1488	37,3070		

PRESS = 47,9880

Durbin-Watson Statistic = 1,7379



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Cohn; et al	Ersch.jahr.	: 1992
Code	: C0H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Placebo	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: keine Angabe	Skala	: HAMD
Pat. (n)	: 36		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99115457    Rsqr = 0,98238737    Adj Rsqr = 0,97064562

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,3423

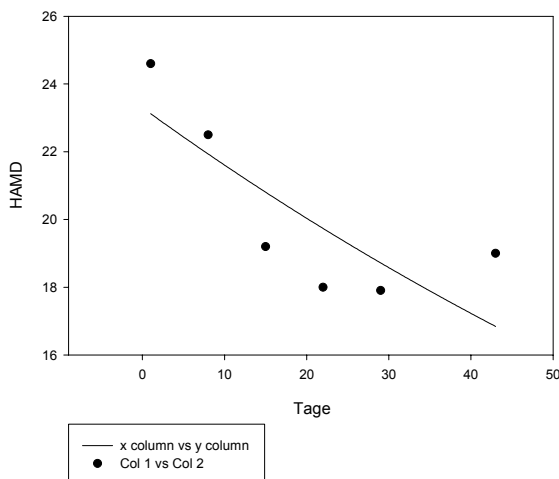
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	20,3348	0,3360	60,5246	<0,0001
a	5,3254	0,4352	12,2368	0,0012
b	0,0961	0,0202	4,7593	0,0176

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	19,6085	9,8042	83,6662	0,0023
Residual	3	0,3515	0,1172		
Total	5	19,9600	3,9920		

PRESS = 3,5534

Durbin-Watson Statistic = 3,6373



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Cohn; et al	Ersch.jahr.	: 1992
Code	: C12H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Paroxetin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 10-50mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 35		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99728950    Rsqr = 0,99458634    Adj Rsqr = 0,99097724

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,3350

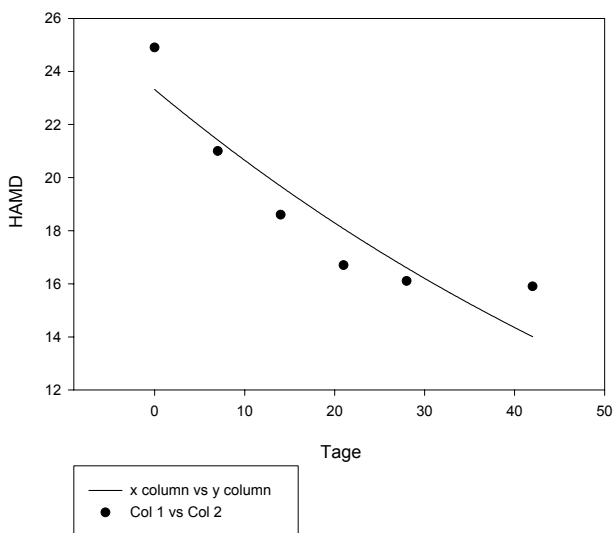
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	15,2923	0,3952	38,6926	<0,0001
a	9,7001	0,4586	21,1513	0,0002
b	0,0808	0,0098	8,2271	0,0038

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	61,8367	30,9184	275,5770	0,0004
Residual	3	0,3366	0,1122		
Total	5	62,1733	12,4347		

PRESS = 4,2565

Durbin-Watson Statistic = 1,9250



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte

Autor	:Costa-e-Silva; et al	Ersch.jahr	:1997
Code	:Cos0M	stat./amb	:ambulant
Wirkstoff	:Placebo	Dauer	:6 Wochen
Dosis	:bis 2. Wo.: 1 Kapsel	Skala	:MADRS
	ab 2. Wo. 2-4 Kapseln		
Pat. (n)	: 62		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,98965745    Rsqr = 0,97942187    Adj Rsqr = 0,96570311

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,9373

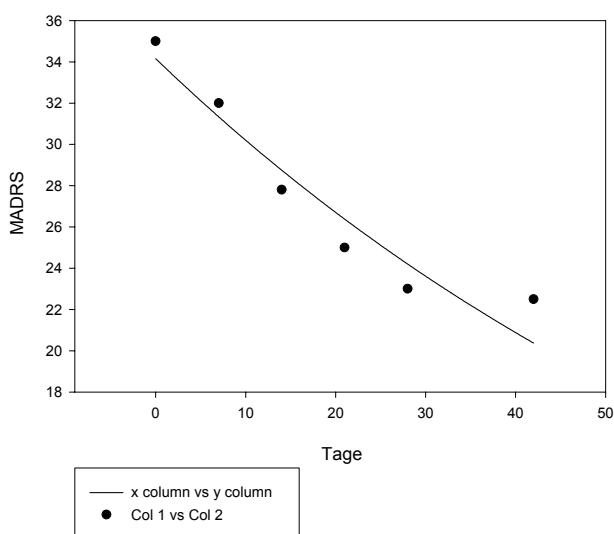
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	19,8772	2,1781	9,1259	0,0028
a	15,6189	2,0670	7,5564	0,0048
b	0,0491	0,0152	3,2306	0,0482

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	125,4395	62,7197	71,3929	0,0030
Residual	3	2,6355	0,8785		
Total	5	128,0750	25,6150		

PRESS = 37,7913

Durbin-Watson Statistic = 2,2362



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Costa-e-Silva; et al	Ersch.jahr	: 1997
Code	: Cos14M	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Tianeptin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 25-37,5mg/Tag	Skala	: MADRS
Pat. (n)	: 64		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99586774    Rsqr = 0,99175255    Adj Rsqr = 0,98625425

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,8378

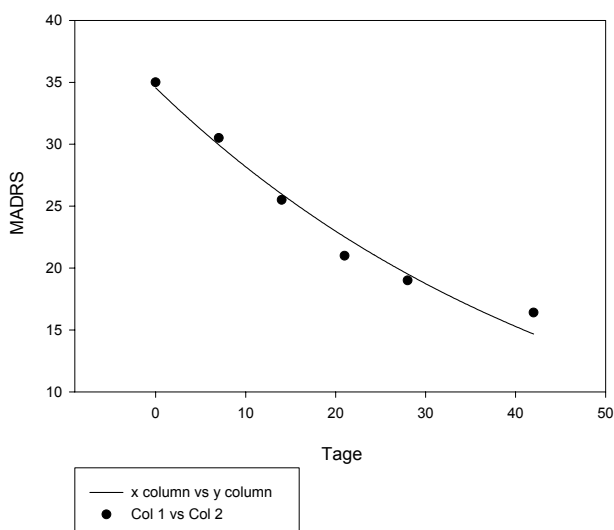
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	11,5701	2,7090	4,2710	0,0236
a	23,8987	2,5243	9,4674	0,0025
b	0,0402	0,0090	4,4496	0,0211

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	253,2275	126,6137	180,3744	0,0007
Residual	3	2,1058	0,7019		
Total	5	255,3333	51,0667		

PRESS = 24,7605

Durbin-Watson Statistic = 2,0660



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Fabre; et al	Ersch.jahr.	: 1995
Code	: Fab0H	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Placebo	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: keine Angabe	Skala	: HAMD
Pat. (n)	: 91		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99012544    Rsqr = 0,98034839    Adj Rsqr = 0,97052258

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,7533

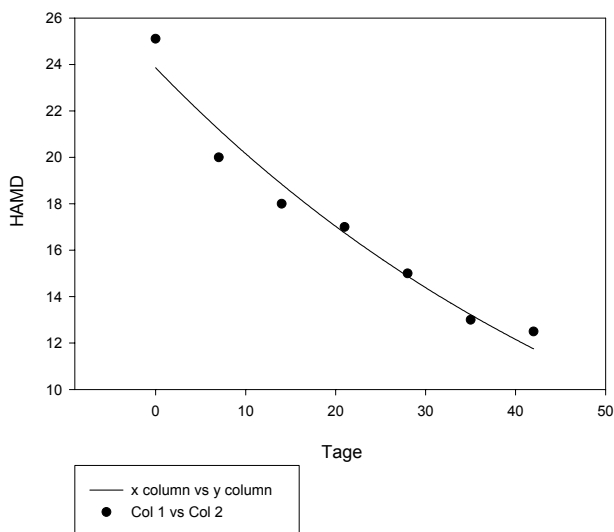
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	10,1819	2,0783	4,8992	0,0080
a	14,4707	1,9166	7,5502	0,0016
b	0,0423	0,0130	3,2576	0,0312

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	113,2246	56,6123	99,7728	0,0004
Residual	4	2,2696	0,5674		
Total	6	115,4943	19,2490		

PRESS = 18,4472

Durbin-Watson Statistic = 2,0720



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Fabre; et al	Ersch.jahr.	: 1995
Code	: Fab13aH	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 50mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 91		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99592776    Rsqr = 0,99187210    Adj Rsqr = 0,98780815

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,5886

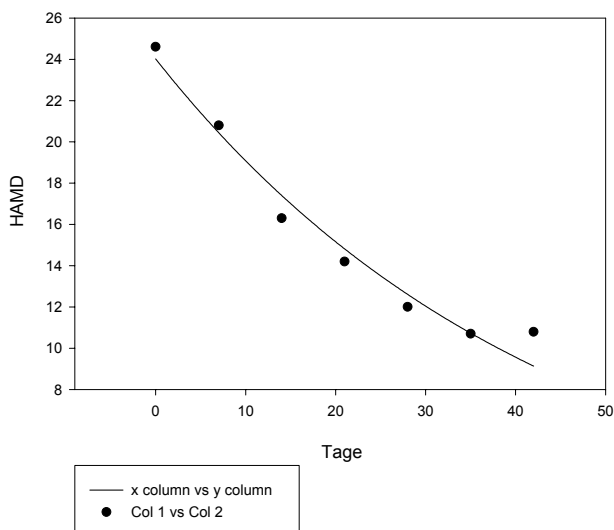
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	8,0192	1,2890	6,2215	0,0034
a	16,8938	1,2064	14,0039	0,0002
b	0,0485	0,0086	5,6568	0,0048

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	169,1085	84,5543	244,0659	<0,0001
Residual	4	1,3858	0,3464		
Total	6	170,4943	28,4157		

PRESS = 12,6416

Durbin-Watson Statistic = 2,5373



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Fabre; et al	Ersch.jahr.	: 1995
Code	: Fab13bH	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 100mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 92		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99771814    Rsqr = 0,99544150    Adj Rsqr = 0,99316224

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4682

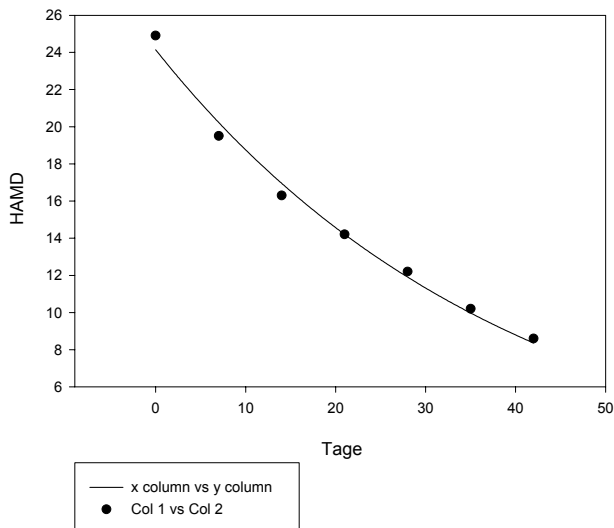
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	4,8264	1,6171	2,9847	0,0405
a	19,7636	1,4894	13,2692	0,0002
b	0,0374	0,0061	6,1500	0,0035

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	191,4376	95,7188	436,7405	<0,0001
Residual	4	0,8767	0,2192		
Total	6	192,3143	32,0524		

PRESS = 7,8104

Durbin-Watson Statistic = 1,6835



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte



Autor	: Fabre; et al	Ersch.jahr.	: 1995
Code	: Fab13cH	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 200mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 91		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99929988    Rsqr = 0,99860025    Adj Rsqr = 0,99790038

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,2823

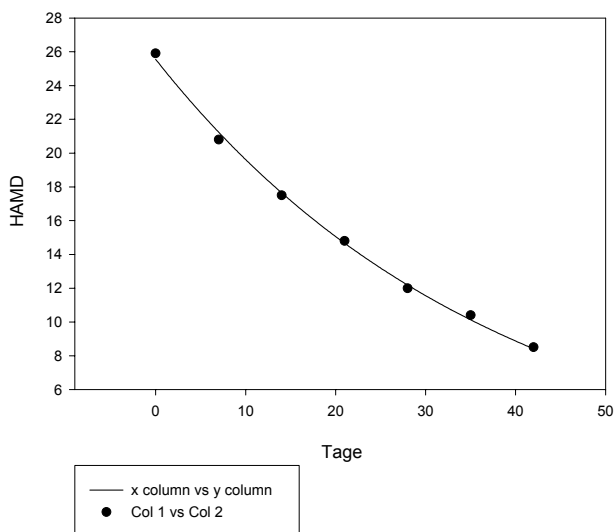
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	2,2316	1,3960	1,5986	0,1852
a	23,4962	1,2994	18,0827	<0,0001
b	0,0309	0,0033	9,4285	0,0007

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	227,4012	113,7006	1426,8293	<0,0001
Residual	4	0,3188	0,0797		
Total	6	227,7200	37,9533		

PRESS = 2,1288

Durbin-Watson Statistic = 2,8107



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fabre; et al	Ersch.jahr.	:	1995
Code	:	Fab13dH	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Sertralin kombi	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Angaben	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	91			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99928322    Rsqr = 0,99856695    Adj Rsqr = 0,99785043

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,2575

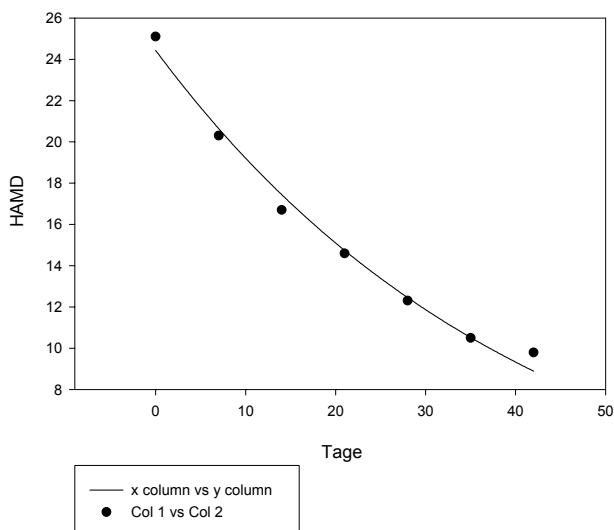
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	6,3276	0,7563	8,3663	0,0011
a	18,7201	0,6966	26,8753	<0,0001
b	0,0410	0,0035	11,8580	0,0003

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	184,8233	92,4117	1393,6267	<0,0001
Residual	4	0,2652	0,0663		
Total	6	185,0886	30,8481		

PRESS = 0,8011

Durbin-Watson Statistic = 2,5842



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fabre; et al	Ersch.jahr.	:	1996
Code	:	Fab0H	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Angabe	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	50			

R = 0,99520259    Rsqr = 0,99042820    Adj Rsqr = 0,98564230

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,3656

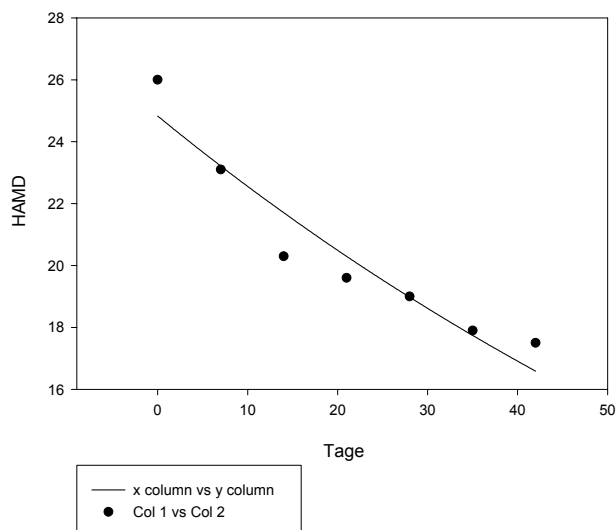
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	16,9289	0,5529	30,6177	<0,0001
a	9,0931	0,5583	16,2866	<0,0001
b	0,0608	0,0100	6,0911	0,0037

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	55,3338	27,6669	206,9471	<0,0001
Residual	4	0,5348	0,1337		
Total	6	55,8686	9,3114		

PRESS = 1,3134

Durbin-Watson Statistic = 2,5872



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fabre; et al	Ersch.jahr	:	1996
Code	:	Fab0M	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Angabe	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	50			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,92986457    Rsqr = 0,86464812    Adj Rsqr = 0,79697219

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,3696

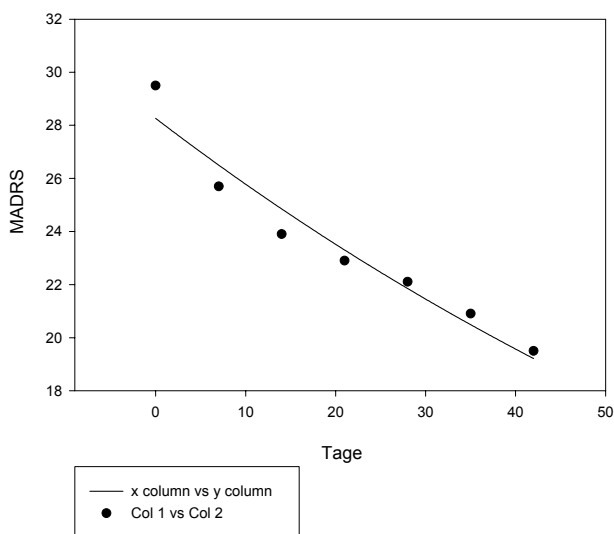
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	19,2166	3,7446	5,1319	0,0068
a	9,4370	3,4542	2,7321	0,0523
b	0,0421	0,0364	1,1566	0,3118

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	47,9312	23,9656	12,7763	0,0183
Residual	4	7,5031	1,8758		
Total	6	55,4343	9,2390		

PRESS = 72,5469

Durbin-Watson Statistic = 1,7081



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Fabre; et al	Ersch.jahr	: 1996
Code	: Fab5H	stat./amb.	: ambulant
Wirkstoff	: Fluvoxamin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 50 -150mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 46		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99816777    Rsqr = 0,99633890    Adj Rsqr = 0,99450835

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,3743

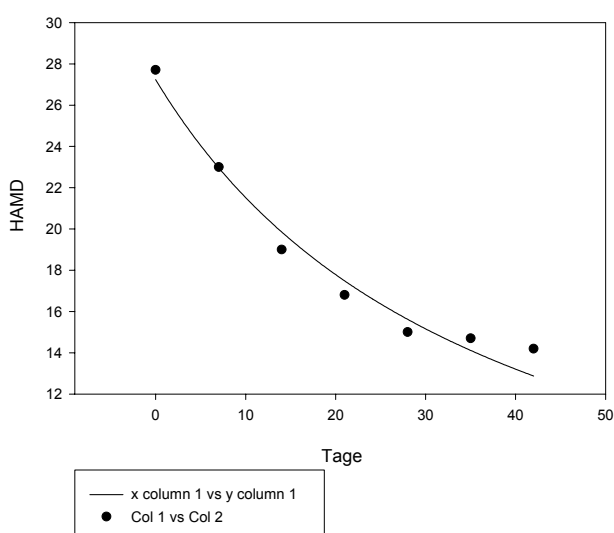
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	12,9021	0,5360	24,0701	<0,0001
a	14,9805	0,5515	27,1630	<0,0001
b	0,0630	0,0062	10,0979	0,0005

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	152,5338	76,2669	544,2841	<0,0001
Residual	4	0,5605	0,1401		
Total	6	153,0943	25,5157		

PRESS = 6,4808

Durbin-Watson Statistic = 2,2464



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Fabre; et al	Ersch.jahr	: 1996
Code	: Fab5M	stat/amb.	: stationär
Wirkstoff	: Fluvoxamin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 50 -150mg/Tag	Skala	: MADRS
Pat. (n)	: 46		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99584190    Rsqr = 0,99170108    Adj Rsqr = 0,98755162

Standard Error of Estimate = 0,6501

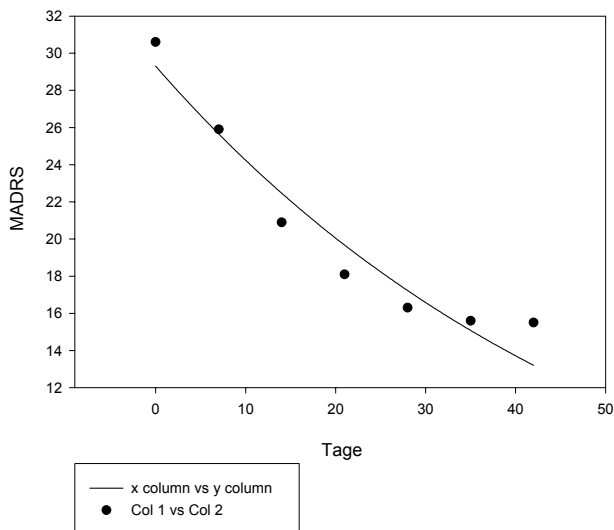
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	13,5487	0,9999	13,5504	0,0002
a	17,4199	1,0042	17,3466	<0,0001
b	0,0601	0,0093	6,4955	0,0029

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	201,9982	100,9991	238,9952	<0,0001
Residual	4	1,6904	0,4226		
Total	6	203,6886	33,9481		

PRESS = 23,2880

Durbin-Watson Statistic = 2,0231



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fabre; et al	Ersch.jahr	:	1996
Code	:	Fab6H	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Imipramin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	80 -240mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	48			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,99376081    Rsqr = 0,98756055    Adj Rsqr = 0,98134082

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,6525

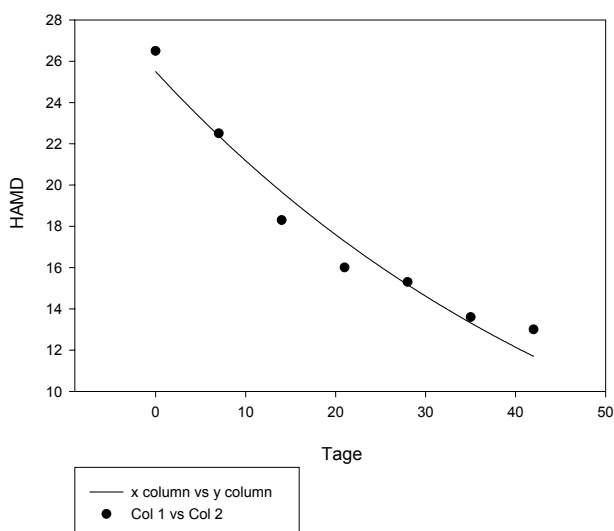
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	12,6662	0,9375	13,5111	0,0002
a	14,1123	0,9634	14,6490	0,0001
b	0,0628	0,0115	5,4420	0,0055

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	135,1914	67,5957	158,7788	0,0002
Residual	4	1,7029	0,4257		
Total	6	136,8943	22,8157		

PRESS = 16,7338

Durbin-Watson Statistic = 2,7671



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fabre; et al	Ersch.jahr	:	1996
Code	:	Fab6M	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Imipramin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	80 -240mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	48			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,99719145    Rsqr = 0,99439079    Adj Rsqr = 0,99158618

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,5248

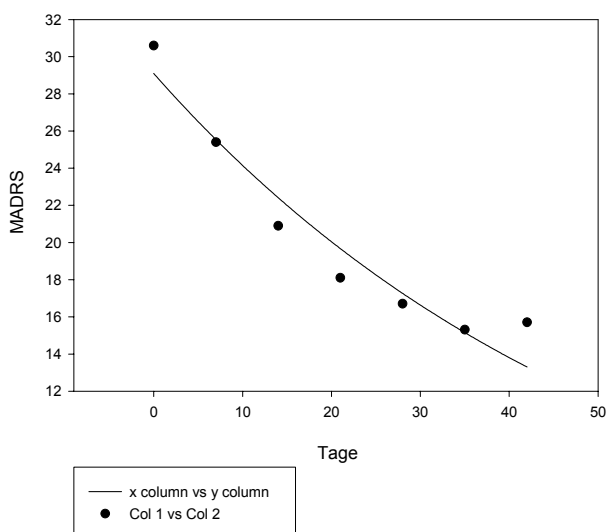
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	13,8616	0,7603	18,2324	<0,0001
a	16,9785	0,7789	21,7969	<0,0001
b	0,0625	0,0077	8,1092	0,0013

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	195,2671	97,6335	354,5562	<0,0001
Residual	4	1,1015	0,2754		
Total	6	196,3686	32,7281		

PRESS = 12,1420

Durbin-Watson Statistic = 2,234



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte



Autor	:	Feighner; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	F0H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Anagbe	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	37			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,67371751    Rsqr = 0,45389528    Adj Rsqr = 0,08982547

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,5225

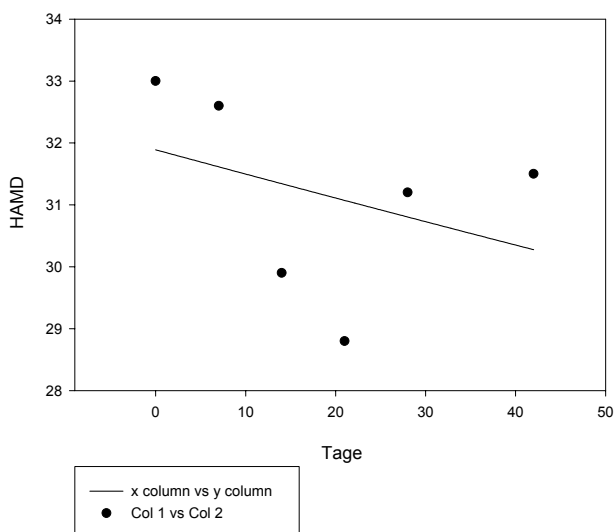
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	30,4486	1,0709	28,4339	<0,0001
a	2,7839	1,7872	1,5576	0,2172
b	0,1474	0,2472	0,5963	0,5930

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	5,7796	2,8898	1,2467	0,4036
Residual	3	6,9537	2,3179		
Total	5	12,7333	2,5467		

PRESS = 532,0078

Durbin-Watson Statistic = 1,9009



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Feighner; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	F0M	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Angabe	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	37			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,98900038    Rsqr = 0,97812175    Adj Rsqr = 0,96353625

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4086

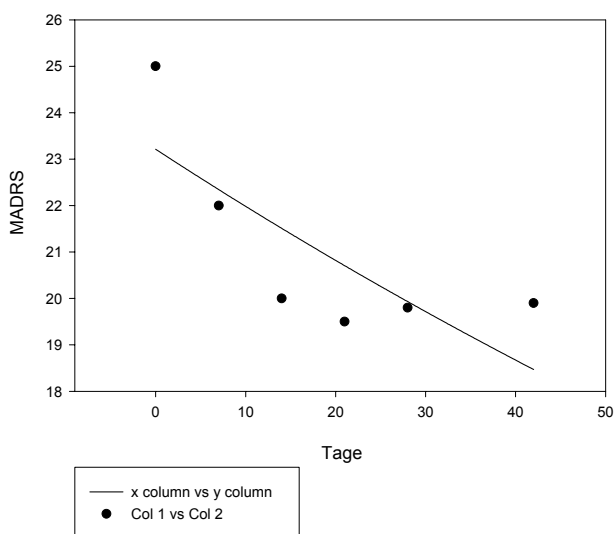
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	19,5826	0,2939	66,6217	<0,0001
a	5,4920	0,4814	11,4075	0,0014
b	0,1411	0,0325	4,3424	0,0225

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	22,3925	11,1962	67,0612	0,0032
Residual	3	0,5009	0,1670		
Total	5	22,8933	4,5787		

PRESS = 41,5942

Durbin-Watson Statistic = 1,9516



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Feighner; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	F12H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Paroxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	10-50mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	39			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99817160    Rsqr = 0,99634654    Adj Rsqr = 0,99391090

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,2773

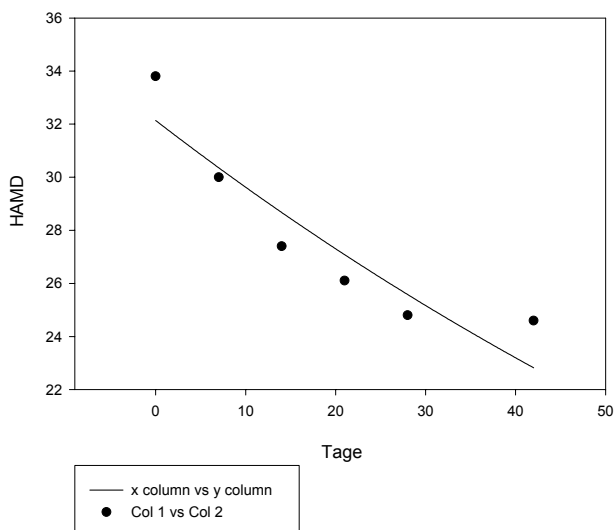
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	23,9401	0,3601	66,4790	<0,0001
a	9,9273	0,3985	24,9103	0,0001
b	0,0745	0,0077	9,7170	0,0023

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	62,8977	31,4488	409,0695	0,0002
Residual	3	0,2306	0,0769		
Total	5	63,1283	12,6257		

PRESS = 2,1454

Durbin-Watson Statistic = 2,9391



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Feighner; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	F12M	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Paroxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	10-50mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	39			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99948230    Rsqr = 0,99896486    Adj Rsqr = 0,99827477

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,1688

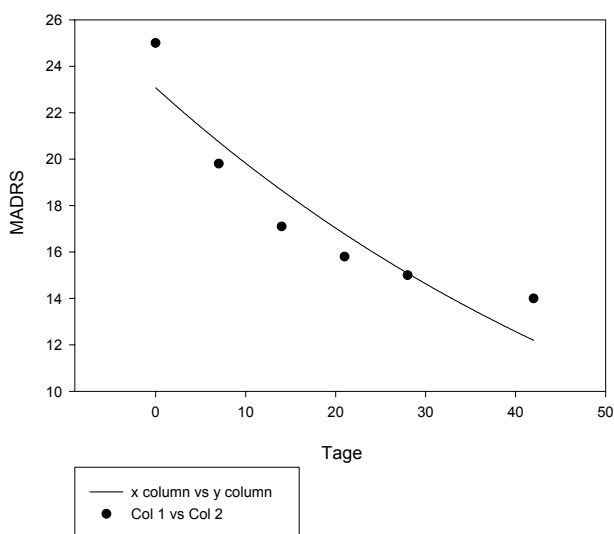
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	13,8782	0,1837	75,5608	<0,0001
a	11,0773	0,2230	49,6649	<0,0001
b	0,0869	0,0045	19,2901	0,0003

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	82,5228	41,2614	1447,5861	<0,0001
Residual	3	0,0855	0,0285		
Total	5	82,6083	16,5217		

PRESS = 1,2638

Durbin-Watson Statistic = 1,9105



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Feighner; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	F6H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Imipramin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	65-275mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	40			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,96709253    Rsqr = 0,93526796    Adj Rsqr = 0,89211327

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,9386

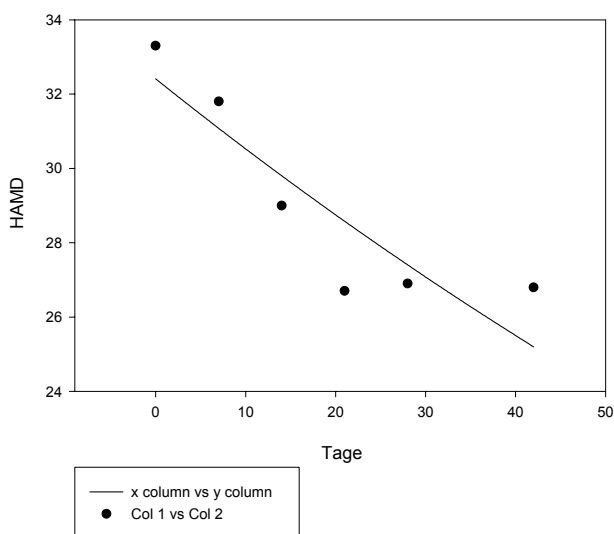
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	25,7653	1,4532	17,7301	0,0004
a	7,9454	1,5009	5,2938	0,0132
b	0,0656	0,0309	2,1205	0,1241

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	38,1854	19,0927	21,6725	0,0165
Residual	3	2,6429	0,8810		
Total	5	40,8283	8,1657		

PRESS = 38,2368

Durbin-Watson Statistic = 2,0948



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Feighner; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	F6M	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Imipramin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	65-275mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	40			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99256145    Rsqr = 0,98517823    Adj Rsqr = 0,97529704

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4657

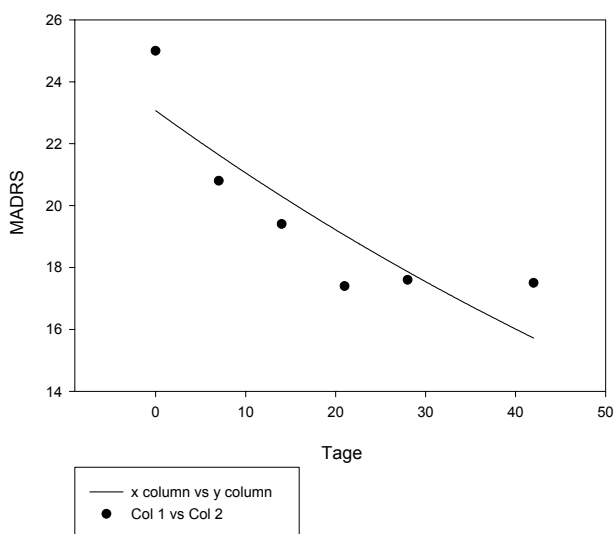
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	17,2065	0,4108	41,8812	<0,0001
a	7,8035	0,5732	13,6133	0,0009
b	0,1080	0,0204	5,3028	0,0131

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	43,2378	21,6189	99,7025	0,0018
Residual	3	0,6505	0,2168		
Total	5	43,8883	8,7777		

PRESS = 1,5946

Durbin-Watson Statistic = 2,9438



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fontaine; et al	Ersch.jahr	:	1994
Code	:	Fo0H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	2-10 Kapseln/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	45			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,97757086    Rsqr = 0,95564478    Adj Rsqr = 0,93346717

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,7012

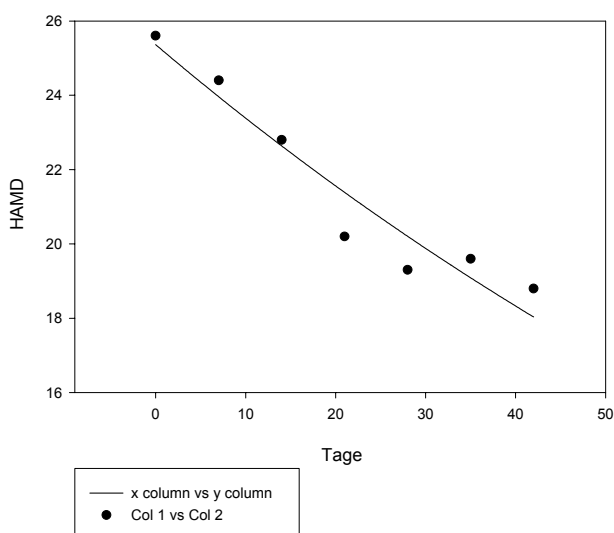
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	16,5784	2,5529	6,4939	0,0029
a	9,3860	2,3535	3,9881	0,0163
b	0,0365	0,0193	1,8970	0,1307

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	42,3678	21,1839	43,0905	0,0020
Residual	4	1,9665	0,4916		
Total	6	44,3343	7,3890		

PRESS = 11,4595

Durbin-Watson Statistic = 1,9279



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fontaine; et al	Ersch.jahr	:	1994
Code	:	Fo10aH	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Nefadozon	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	50-250mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	46			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99292577    Rsqr = 0,98590158    Adj Rsqr = 0,97885238

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,5936

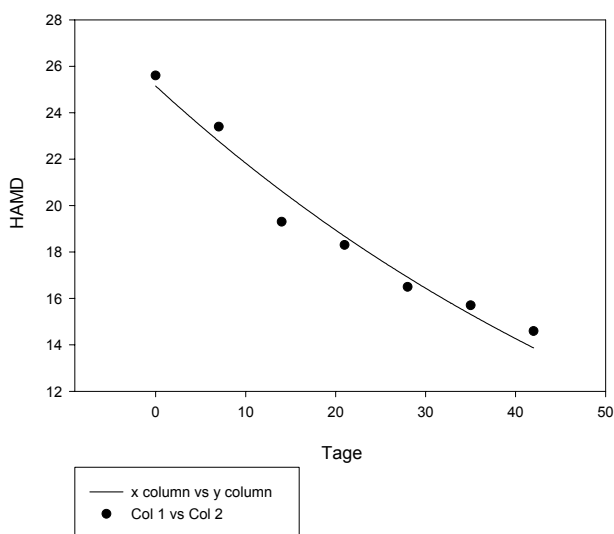
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	11,7660	2,0053	5,8674	0,0042
a	14,0957	1,8466	7,6335	0,0016
b	0,0379	0,0108	3,5250	0,0243

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	98,5676	49,2838	139,8599	0,0002
Residual	4	1,4095	0,3524		
Total	6	99,9771	16,6629		

PRESS = 7,1083

Durbin-Watson Statistic = 3,4137



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte



Autor	:	Fontaine; et al	Ersch.jahr	:	1994
Code	:	Fo10bH	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Nefadozon	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	100-500mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	44			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,98277684    Rsqr = 0,96585031    Adj Rsqr = 0,94877547

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,7323

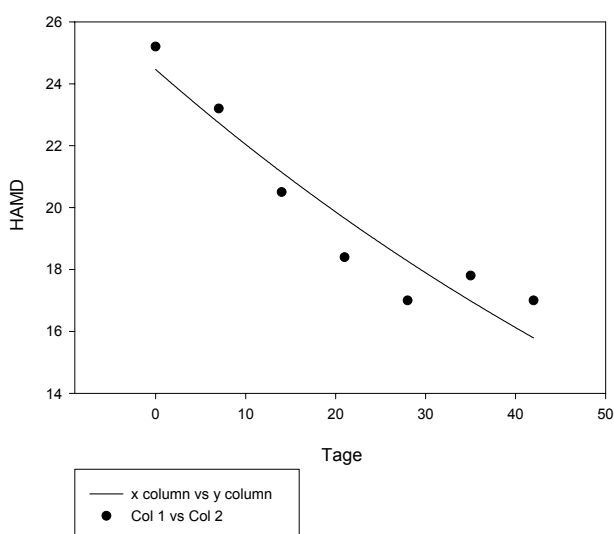
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	15,7720	1,3117	12,0237	0,0003
a	9,7796	1,2665	7,7218	0,0015
b	0,0545	0,0184	2,9609	0,0415

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	60,6692	30,3346	56,5657	0,0012
Residual	4	2,1451	0,5363		
Total	6	62,8143	10,4690		

PRESS = 18,0387

Durbin-Watson Statistic = 2,0698



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Fontaine; et al	Ersch.jahr	:	1994
Code	:	Fo6H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Imipramin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	50-250mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	45			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,97155920    Rsqr = 0,94392728    Adj Rsqr = 0,91589092

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,3170

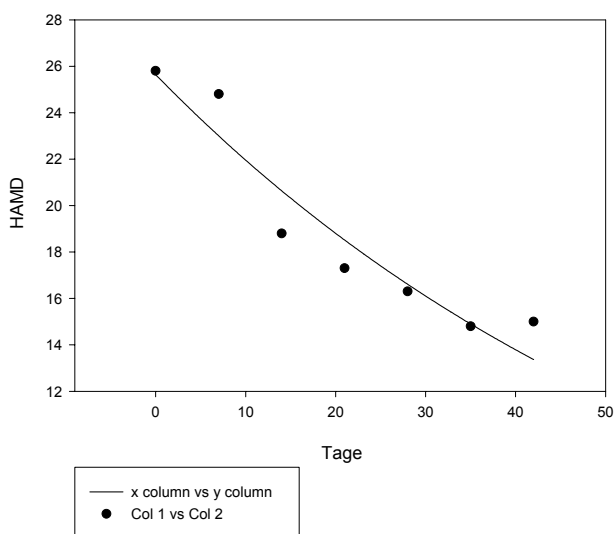
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	12,2054	3,2954	3,7038	0,0208
a	14,3837	3,0515	4,7136	0,0092
b	0,0450	0,0227	1,9855	0,1181

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	116,7962	58,3981	33,6680	0,0031
Residual	4	6,9381	1,7345		
Total	6	123,7343	20,6224		

PRESS = 63,7555

Durbin-Watson Statistic = 2,8961



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Guelfi; et al	Ersch.jahr	: 1998
Code	: Gu4H	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Fluoxetin	Dauer	: 12 Wochen
Dosis	: 20mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 100		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99709119    Rsqr = 0,99419084    Adj Rsqr = 0,99186717

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,5520

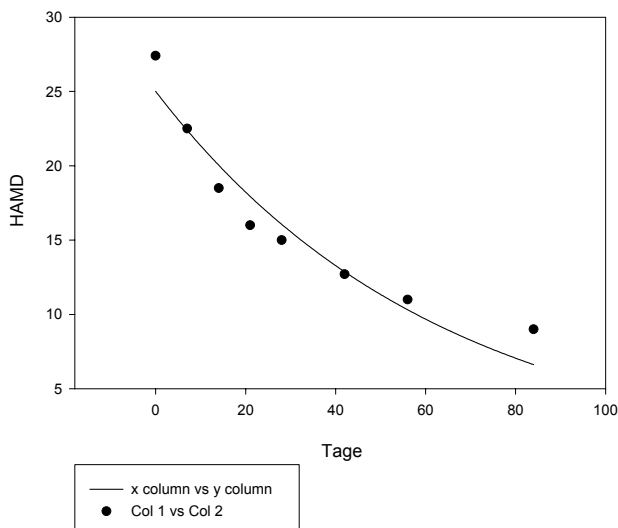
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	9,0566	0,5857	15,4623	<0,0001
a	18,1047	0,6560	27,5974	<0,0001
b	0,0425	0,0040	10,6884	0,0001

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	260,7253	130,3627	427,8545	<0,0001
Residual	5	1,5234	0,3047		
Total	7	262,2487	37,4641		

PRESS = 5,9246

Durbin-Watson Statistic = 1,3251



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Guelfi; et al	Ersch.jahr	: 1998
Code	: Gu8aH	stat./amb	: stationär
Wirkstoff	: Milnacipran	Dauer	: 12 Wochen
Dosis	: 100mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 93		
MDE	: DSM-III		

R = 0,99297318    Rsqr = 0,98599573    Adj Rsqr = 0,97899360

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,0428

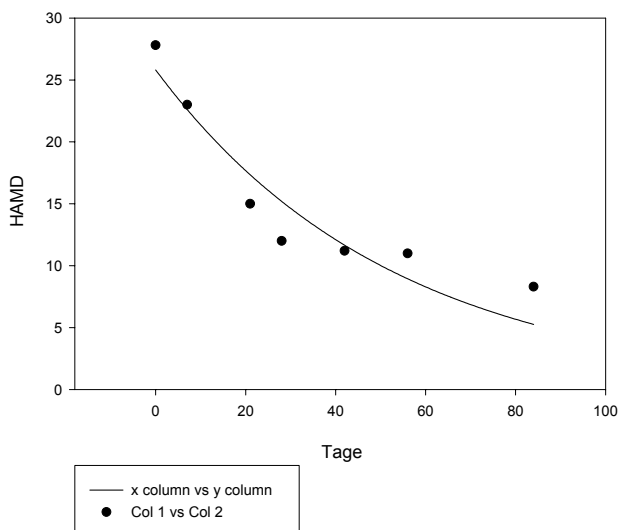
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	8,7961	0,9238	9,5218	0,0007
a	19,3699	1,1909	16,2643	<0,0001
b	0,0532	0,0087	6,0828	0,0037

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	306,2644	153,1322	140,8136	0,0002
Residual	4	4,3499	1,0875		
Total	6	310,6143	51,7690		

PRESS = 16,5657

Durbin-Watson Statistic = 2,3683



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Guelfi; et al	Ersch.jahr	:	1998
Code	:	Gu8bH	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Milnacipran	Dauer	:	12 Wochen
Dosis	:	200mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	96			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,98154685    Rsqr = 0,96343423    Adj Rsqr = 0,94880792

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,5065

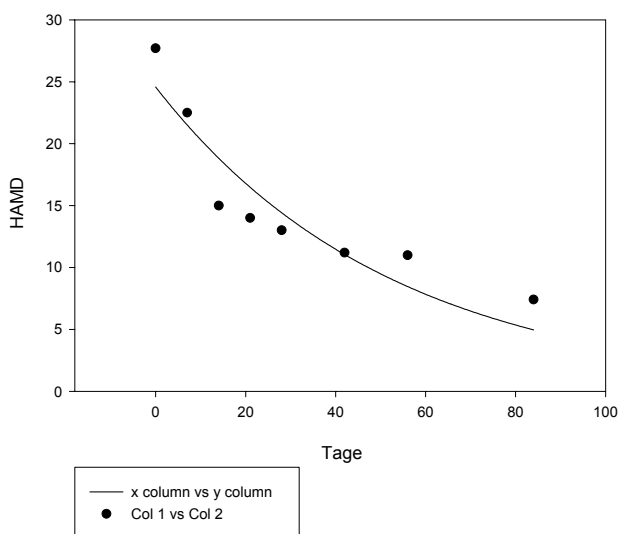
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	9,0043	1,1561	7,7884	0,0006
a	18,8162	1,6479	11,4186	<0,0001
b	0,0613	0,0129	4,7485	0,0051

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	298,9874	149,4937	65,8699	0,0003
Residual	5	11,3476	2,2695		
Total	7	310,3350	44,3336		

PRESS = 29,8185

Durbin-Watson Statistic = 2,3036



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Heiligenstein; et al	Ersch.jahr	:	1993
Code	:	Hei0M	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	8 Wochen
Dosis	:	keine Angabe	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	37			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,99329153    Rsqr = 0,98662806    Adj Rsqr = 0,98217074

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4592

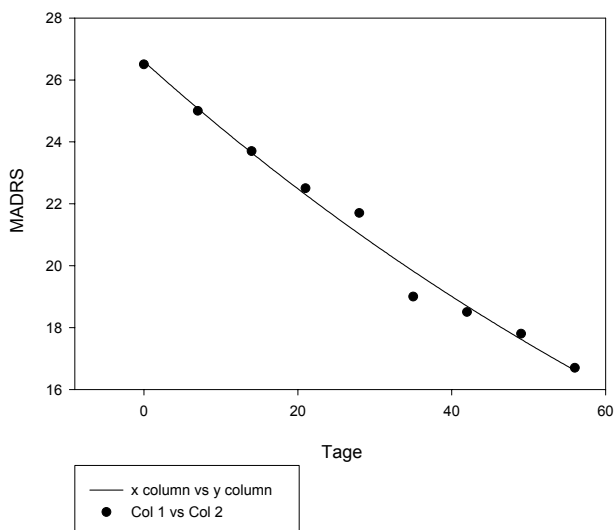
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	-2,2903	18,6397	-0,1229	0,9062
a	29,0748	18,3774	1,5821	0,1647
b	0,0347	0,0276	1,2574	0,2554

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	93,3547	46,6774	221,3503	<0,0001
Residual	6	1,2653	0,2109		
Total	8	94,6200	11,8275		

PRESS = 2,2603

Durbin-Watson Statistic = 2,4144



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Heiligenstein; et al	Ersch.jahr	:	1993
Code	:	Hei4M	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Fluoxetin	Dauer	:	8 Wochen
Dosis	:	20mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	52			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,97654775    Rsqr = 0,95364550    Adj Rsqr = 0,93046826

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,5782

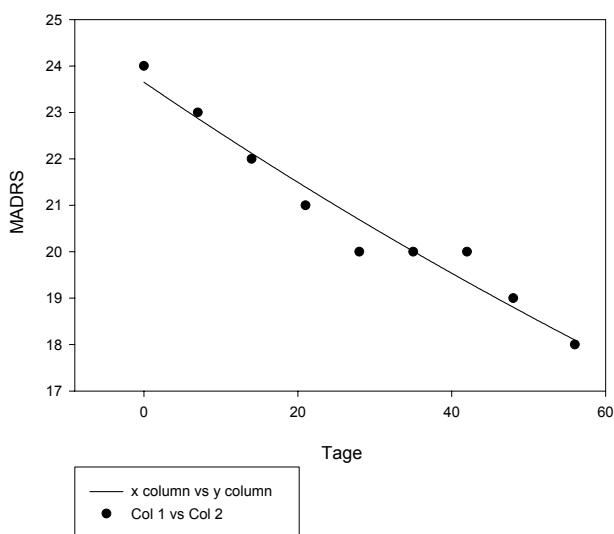
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	0,6938	11,7551	0,0590	0,9558
a	24,3497	11,1566	2,1825	0,0945
b	0,0192	0,0150	1,2793	0,2700

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	204,9711	102,4856	41,1458	0,0021
Residual	4	9,9632	2,4908		
Total	6	214,9343	35,8224		

PRESS = 22,6990

Durbin-Watson Statistic = 2,8149



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Kiev; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	K0H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Anagbe	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	32			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99870053    Rsqr = 0,99740275    Adj Rsqr = 0,99567126

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,1748

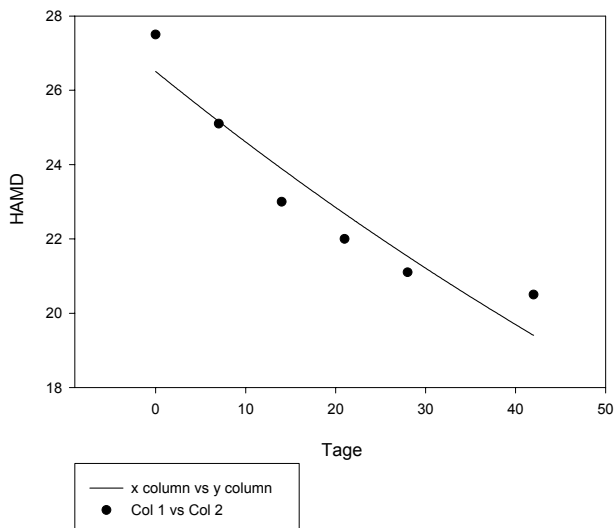
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	19,7949	0,2983	66,3592	<0,0001
a	7,7795	0,2993	25,9941	0,0001
b	0,0605	0,0058	10,4299	0,0019

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	35,1884	17,5942	576,0348	0,0001
Residual	3	0,0916	0,0305		
Total	5	35,2800	7,0560		

PRESS = 1,1333

Durbin-Watson Statistic = 3,1621



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte



Autor	:	Kiev; et al	Ersch.jahr	:	1992
Code	:	K12H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Paroxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Anagbe	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	34			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99498969    Rsqr = 0,99000449    Adj Rsqr = 0,98334082

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,6204

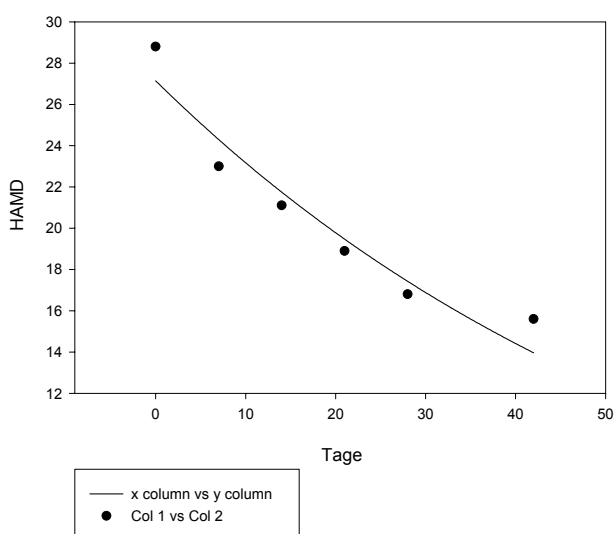
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	14,4784	1,0829	13,3704	0,0009
a	14,0839	1,0802	13,0386	0,0010
b	0,0596	0,0113	5,2491	0,0135

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	114,3653	57,1827	148,5674	0,0010
Residual	3	1,1547	0,3849		
Total	5	115,5200	23,1040		

PRESS = 10,3798

Durbin-Watson Statistic = 2,7951



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Latimer-PR; et al	Ersch.jahr	: keineAngabe
Code	: La13H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 24 Wochen
Dosis	: 50mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 49		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,98767542    Rsqr = 0,97550273    Adj Rsqr = 0,95100546

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,3264

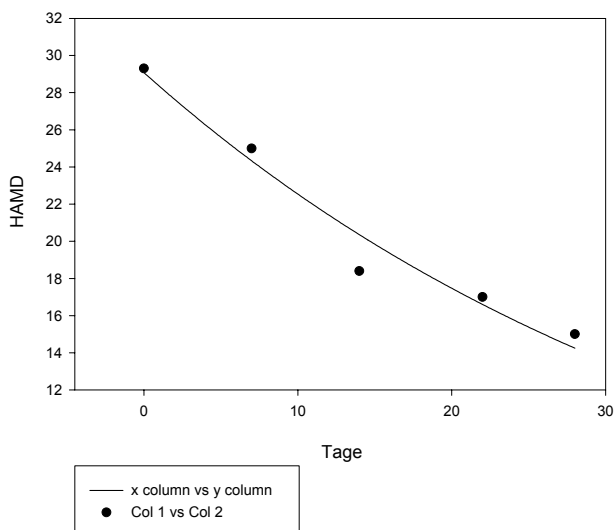
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	10,3277	5,9449	1,7372	0,2245
a	19,2940	5,6138	3,4369	0,0752
b	0,0512	0,0299	1,7109	0,2292

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	140,1134	70,0567	39,8209	0,0245
Residual	2	3,5186	1,7593		
Total	4	143,6320	35,9080		

PRESS = 57,4633

Durbin-Watson Statistic = 3,4015



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Latimer-PR; et al	Ersch.jahr	:	keine Angabe
Code	:	La14H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Fluoxetin	Dauer	:	24 Wochen
Dosis	:	20mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	47			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,98682127    Rsqr = 0,97381623    Adj Rsqr = 0,96727028

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,4013

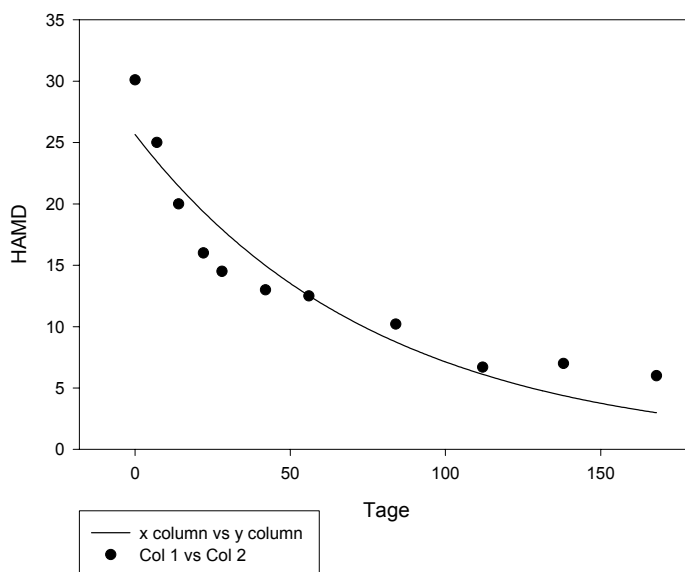
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	7,2373	0,8123	8,9098	<0,0001
a	22,2403	1,2982	17,1311	<0,0001
b	0,0355	0,0050	7,1285	<0,0001

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	584,2756	292,1378	148,7664	<0,0001
Residual	8	15,7099	1,9637		
Total	10	599,9855	59,9985		

PRESS = 29,1483

Durbin-Watson Statistic = 1,0321



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Mendels et al	Ersch.jah	:	1995
Code	:	M0H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	2-6 Kapseln/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	80			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99597964    Rsqr = 0,99197545    Adj Rsqr = 0,98796317

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,3659

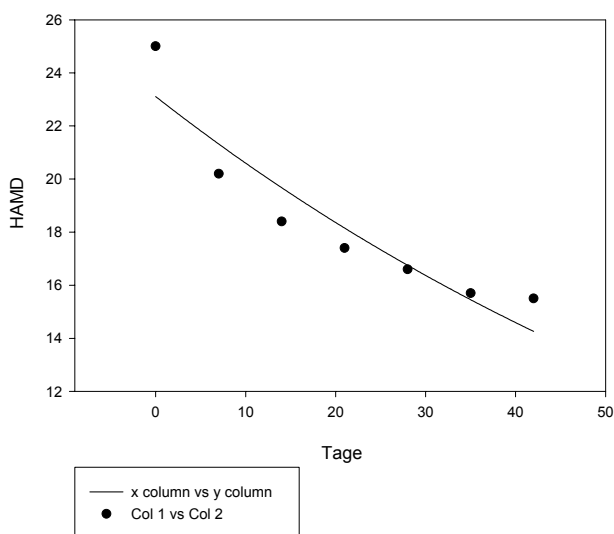
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	15,4379	0,3499	44,1172	<0,0001
a	9,4112	0,4451	21,1445	<0,0001
b	0,0845	0,0107	7,8811	0,0014

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	66,2044	33,1022	247,2351	<0,0001
Residual	4	0,5356	0,1339		
Total	6	66,7400	11,1233		

PRESS = 10,3680

Durbin-Watson Statistic = 1,8272



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte

Autor	:	Mendels et al	Ersch.jahr	:	1995
Code	:	M10aH	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Nefadozon	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	50-300mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	80			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99740320    Rsqr = 0,99481315    Adj Rsqr = 0,99221973

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,3119

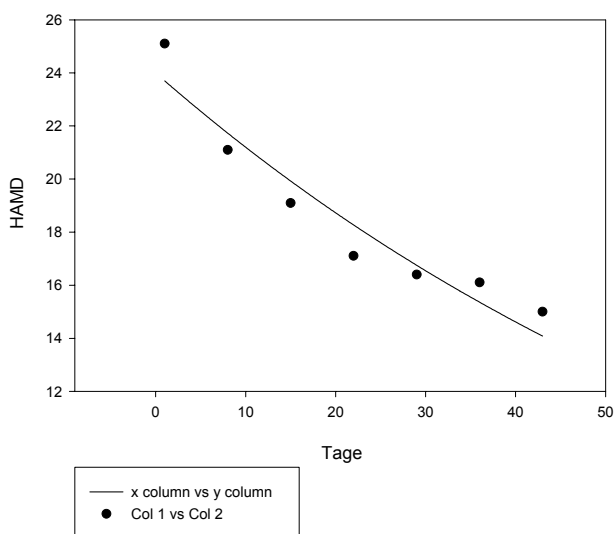
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	14,5820	0,4396	33,1712	<0,0001
a	11,1467	0,4439	25,1125	<0,0001
b	0,0636	0,0075	8,5151	0,0010

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	74,6479	37,3240	383,5905	<0,0001
Residual	4	0,3892	0,0973		
Total	6	75,0371	12,5062		

PRESS = 1,6152

Durbin-Watson Statistic = 2,8527



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Mendels et al	Ersch.jahr	:	1995
Code	:	M10bH	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Nefadozon	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	100-600mg/Tag	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	80			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,99932516    Rsqr = 0,99865077    Adj Rsqr = 0,99797615

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,2064

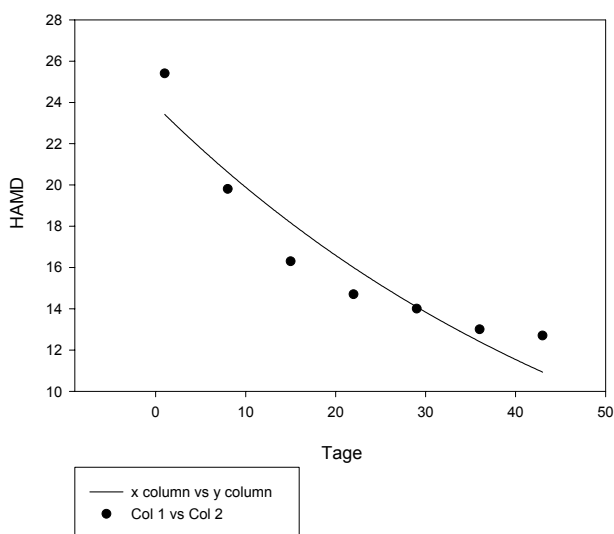
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	12,3687	0,2055	60,1840	<0,0001
a	14,1523	0,2621	54,0036	<0,0001
b	0,0820	0,0043	19,0766	<0,0001

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	126,1267	63,0634	1480,3233	<0,0001
Residual	4	0,1704	0,0426		
Total	6	126,2971	21,0495		

PRESS = 0,3674

Durbin-Watson Statistic = 2,8527



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Reimherr; et al	Ersch.jahr	: 1990
Code	: Re0H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Placebo	Dauer	: 8 Wochen
Dosis	: keine Angaben	Skala	: HAM-D
Pat.: (n)	: 149		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99212271    Rsqr = 0,98430746    Adj Rsqr = 0,97907662

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,7313

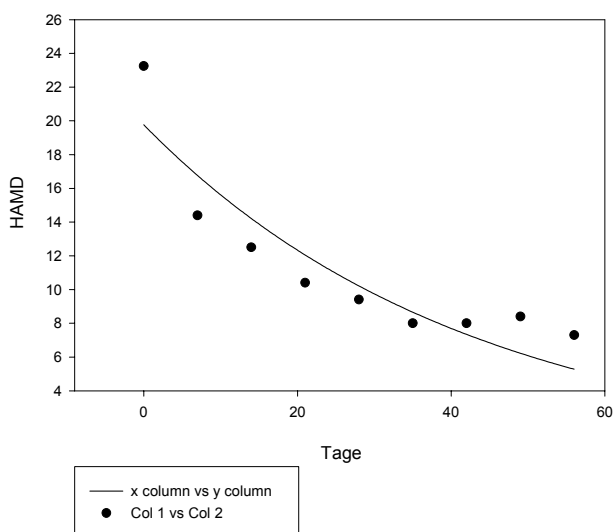
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	7,8797	0,4206	18,7333	<0,0001
a	15,0295	0,7748	19,3990	<0,0001
b	0,0956	0,0121	7,9315	0,0002

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	201,2537	100,6268	188,1737	<0,0001
Residual	6	3,2085	0,5348		
Total	8	204,4622	25,5578		

PRESS = 55,1017

Durbin-Watson Statistic = 0,9674



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte

Autor	: Reimherr; et al	Ersch.jahr	: 1990
Code	: Re13H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Sertralin	Dauer	: 8 Wochen
Dosis	: 50-200mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 149		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,99052169    Rsqr = 0,98113321    Adj Rsqr = 0,97169981

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,5108

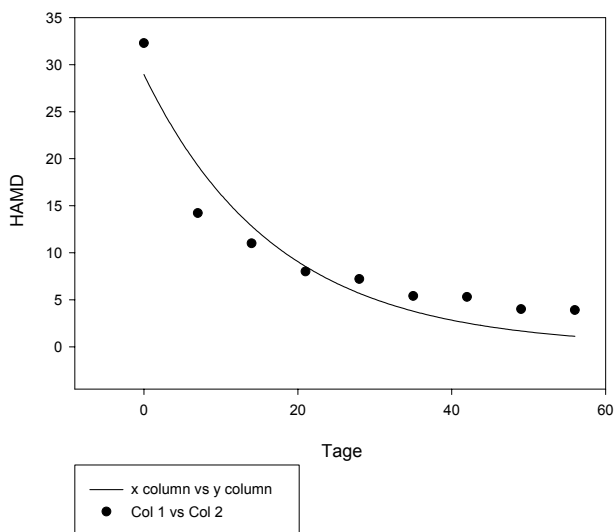
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	6,8735	1,1102	6,1912	0,0035
a	25,2298	1,8040	13,9855	0,0002
b	0,0283	0,0051	5,5876	0,0050

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	474,8215	237,4107	104,0064	0,0004
Residual	4	9,1306	2,2827		
Total	6	483,9521	80,6587		

PRESS = 1402,8721

Durbin-Watson Statistic = 0,9674



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte



Autor	: Reimherr; et al	Ersch.jahr	: 1990
Code	: Re1H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Amitriptylin	Dauer	: 8 Wochen
Dosis	: 50-150mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 149		
MDE	: DSM-III-R		

R = 0,98844721    Rsqr = 0,97702788    Adj Rsqr = 0,96937051

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,1317

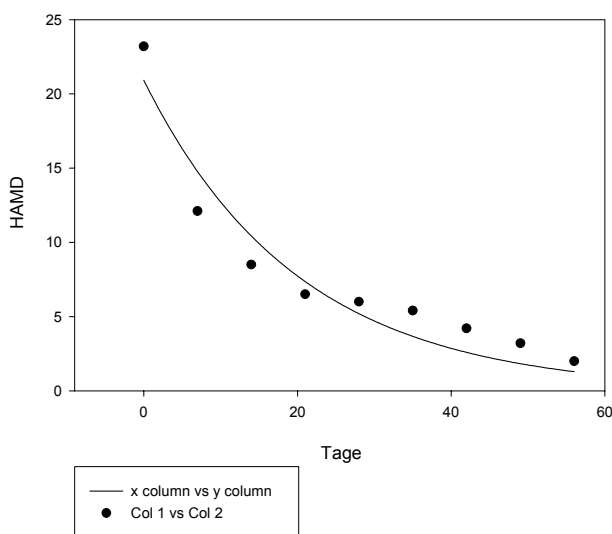
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	3,6161	0,6400	5,6503	0,0013
a	19,1546	1,1992	15,9727	<0,0001
b	0,0978	0,0149	6,5571	0,0006

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	326,8158	163,4079	127,5931	<0,0001
Residual	6	7,6842	1,2807		
Total	8	334,5000	41,8125		

PRESS = 99,1129

Durbin-Watson Statistic = 0,9674



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte

Autor	: Szegedi; et al	Ersch.jahr	: 1997
Code	: Sz12H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Paroxetin	Dauer	: 6 Wochen
Pat. (n)	: 544	Skala	: HAM-D
Dosis	: 20-40mg/Tag		
MDE	: DSM-III-R		

R = 1,00000000 Rsq = 1,00000000 Adj Rsqr = 1,00000000

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,0000

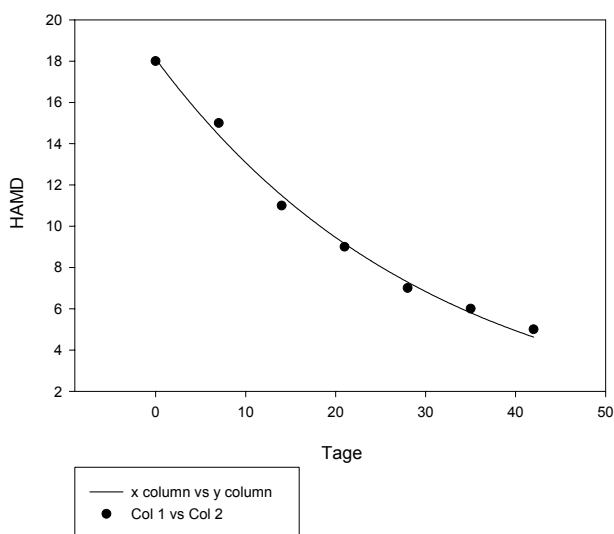
	Coefficient	Std. Error	t	P
y0	1,4977	1,4088	1,0631	0,3476
a	16,7666	1,2971	12,9263	0,0002
b	0,0381	0,0064	5,9507	0,0040

Analysis of Variance:

	DF	SS	MS	F	P
Regression	2	140,1468	70,0734	394,5792	<0,0001
Residual	4	0,7104	0,1776		
Total	6	140,8571	23,4762		

PRESS = 0,0000

Durbin-Watson Statistic = 2,0382



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Szegedi; et al	Ersch.jahr	: 1997
Code	: Sz16H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Maprotilin	Dauer	: 6 Wochen
Pat. (n)	: 544	Skala	: HAM-D
Dosis	: 100-150mg/Tag		
MDE	: DSM-III-R		

R = 1,00000000 Rsq = 1,00000000 Adj Rsqr = 1,00000000

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,0000

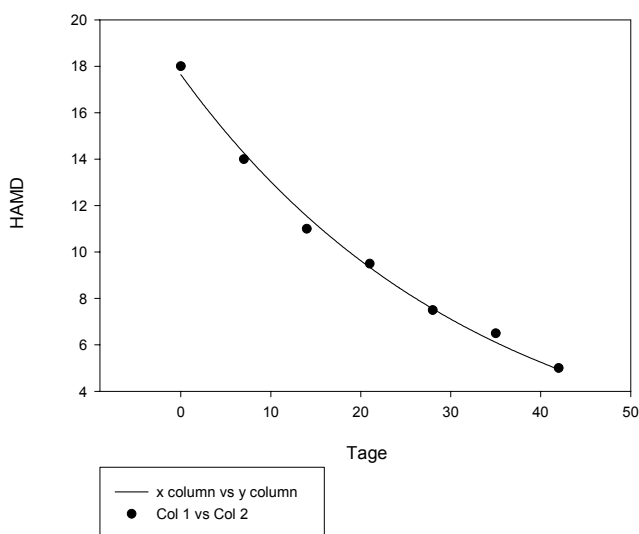
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	2,2001	1,0331	2,1295	0,1003
a	15,6730	0,9511	16,4792	<0,0001
b	0,0387	0,0052	7,4946	0,0017

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	124,0221	62,0110	610,2108	<0,0001
Residual	4	0,4065	0,1016		
Total	6	124,4286	20,7381		

PRESS = 0,0000

Durbin-Watson Statistic = 2,0382



Hamilton-Depressionskala, Mittelwerte

Autor	:	Smith; et al	Ersch.jahr.	:	1992
Code	:	S0H	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	keine Angaben	Skala	:	HAM-D
Pat. (n)	:	33			
MDE	:	DSM-III			

R = 0,97429710    Rsqr = 0,94925484    Adj Rsqr = 0,91542474

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,9331

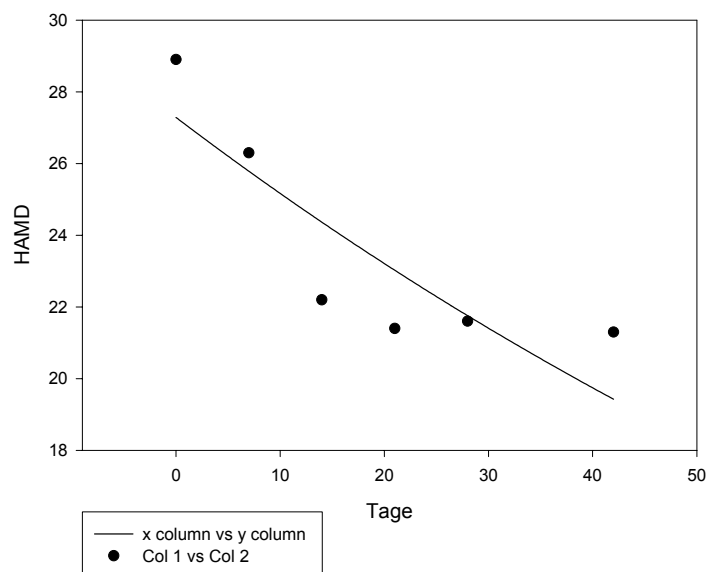
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	20,7627	0,9385	22,1241	0,0002
a	8,4413	1,1963	7,0562	0,0059
b	0,0931	0,0342	2,7195	0,0726

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	48,8566	24,4283	28,0595	0,0114
Residual	3	2,6118	0,8706		
Total	5	51,4683	10,2937		

PRESS = 66,5467

Durbin-Watson Statistic = 2,7875



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	: Smith; et al	Ersch.jahr.	: 1992
Code	: S12H	stat./amb	: ambulant
Wirkstoff	: Paroxetin	Dauer	: 6 Wochen
Dosis	: 10-50mg/Tag	Skala	: HAM-D
Pat. (n)	: 33		
MDE	: DSM-III		

R = 0,98408646    Rsqr = 0,96842616    Adj Rsqr = 0,94737693

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,9942

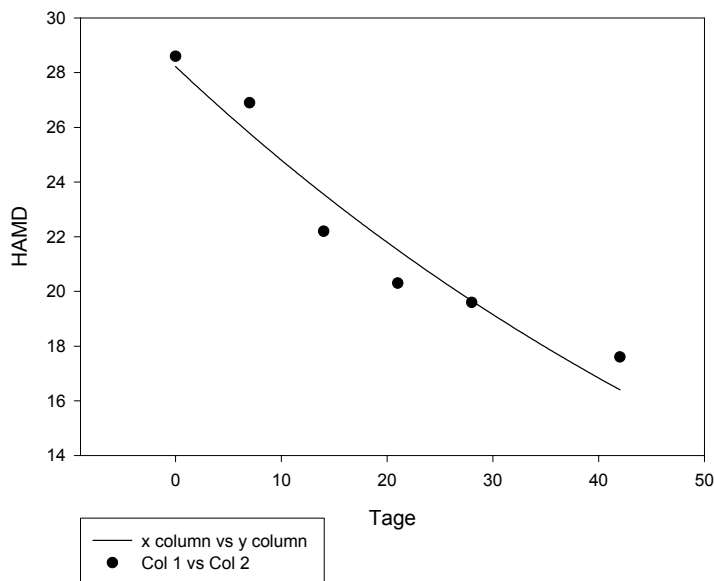
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	14,9838	3,0059	4,9847	0,0155
a	14,1219	2,8050	5,0346	0,0151
b	0,0417	0,0181	2,3032	0,1047

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	90,9481	45,4741	46,0077	0,0056
Residual	3	2,9652	0,9884		
Total	5	93,9133	18,7827		

PRESS = 24,5426

Durbin-Watson Statistic = 2,7875



Hamilton-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Tignol; et al	Ersch.jahr.	:	1993
Code	:	Ti12M	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Paroxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	20mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	89			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,99892898    Rsqr = 0,99785910    Adj Rsqr = 0,99643184

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,4709

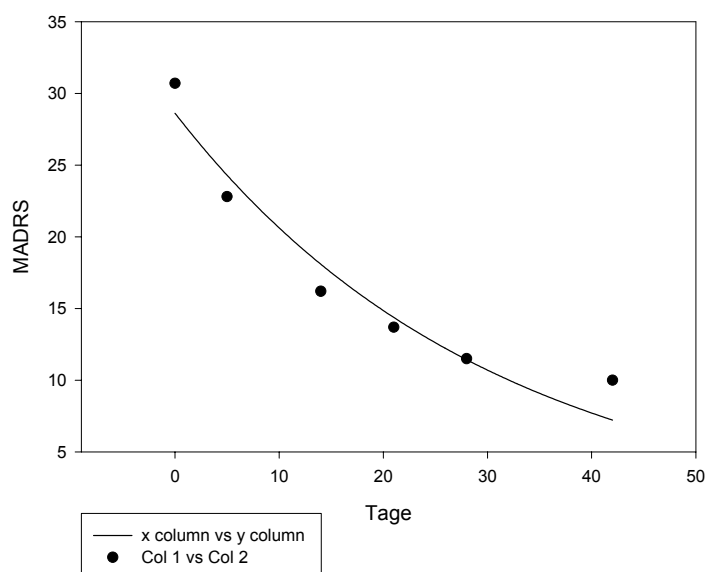
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	9,5935	0,5456	17,5842	0,0004
a	20,8607	0,6175	33,7828	<0,0001
b	0,0835	0,0069	12,1087	0,0012

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	310,0431	155,0216	699,1415	<0,0001
Residual	3	0,6652	0,2217		
Total	5	310,7083	62,1417		

PRESS = 6,8829

Durbin-Watson Statistic = 2,3836



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Tignol; et al	Ersch.jahr	:	1993
Code	:	Ti4M	stat./amb	:	stationär
Wirkstoff	:	Fluoxetin	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	20mg/Tag	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	68			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,99778973    Rsqr = 0,99558435    Adj Rsqr = 0,99264059

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 0,7076

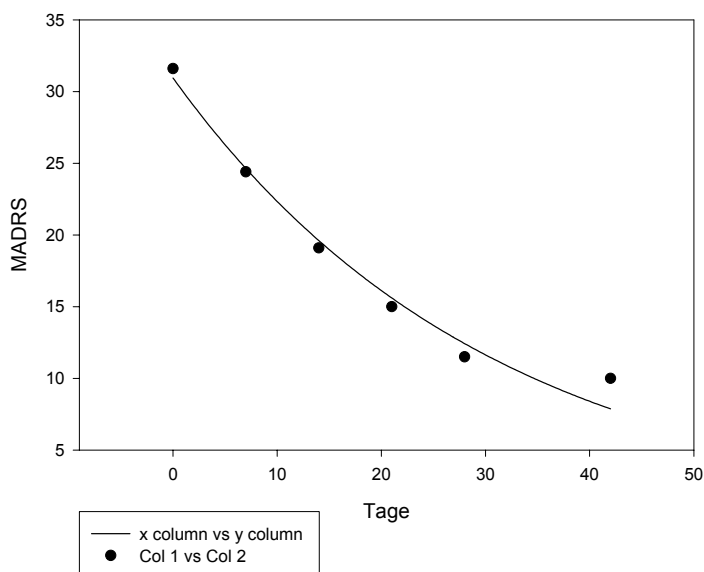
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	6,6881	1,4878	4,4953	0,0205
a	25,1279	1,4301	17,5705	0,0004
b	0,0525	0,0071	7,3446	0,0052

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	338,7177	169,3589	338,2011	0,0003
Residual	3	1,5023	0,5008		
Total	5	340,2200	68,0440		

PRESS = 14,2512

Durbin-Watson Statistic = 2,3836



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

Autor	:	Tome-MB, et al	Ersch.jah	:	1997
Code	:	T12bM /1	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Paroxetin+Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	20 mg/taglich+2,5mg/3xt	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	80			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,98394395    Rsqr = 0,96814569    Adj Rsqr = 0,95540397

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,5124

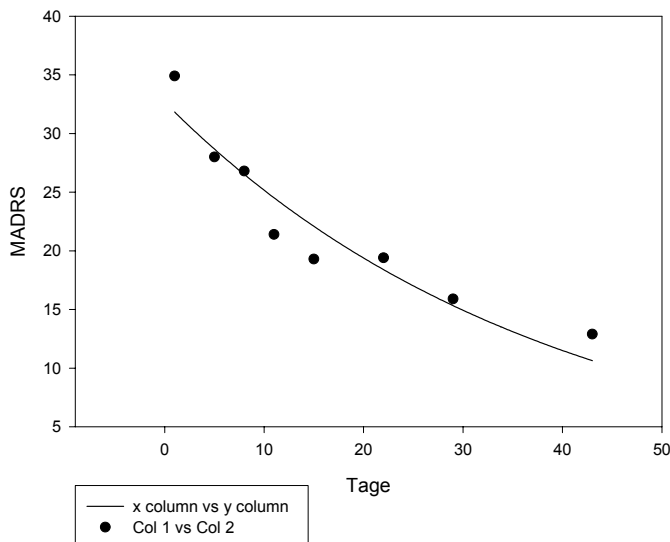
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	13,0889	1,7714	7,3890	0,0007
a	23,1491	1,9162	12,0806	<0,0001
b	0,0780	0,0177	4,3974	0,0070

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	347,5982	173,7991	75,9823	0,0002
Residual	5	11,4368	2,2874		
Total	7	359,0350	51,2907		

PRESS = 31,4029

Durbin-Watson Statistic = 2,4998



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte



Autor	:	Tome-MB, et al	Ersch.jah	:	1997
Code	:	T12bM /2	stat./amb	:	ambulant
Wirkstoff	:	Paroxetin+Placebo	Dauer	:	6 Wochen
Dosis	:	20 mg/taglich	Skala	:	MADRS
Pat. (n)	:	83			
MDE	:	DSM-III-R			

R = 0,96852527    Rsqr = 0,93804120    Adj Rsqr = 0,91325768

$Y=y_0+ae^{-bx}$ , alle Werte

Standard Error of Estimate = 1,5131

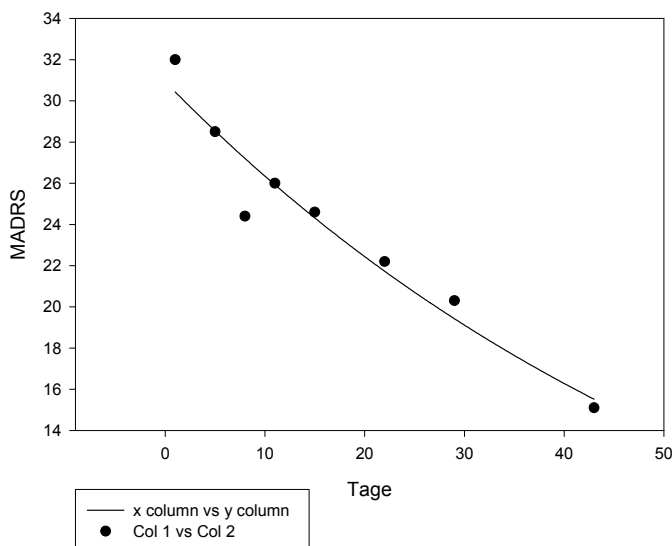
	<b>Coefficient</b>	<b>Std. Error</b>	<b>t</b>	<b>P</b>
y0	5,0573	15,3990	0,3284	0,7559
a	26,0971	14,5725	1,7908	0,1333
b	0,0207	0,0189	1,0940	0,3239

Analysis of Variance:

	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Regression	2	173,3113	86,6557	37,8494	0,0010
Residual	5	11,4474	2,2895		
Total	7	184,7588	26,3941		

PRESS = 60,2797

Durbin-Watson Statistic = 1,8083



Montgomery-Asberg-Depressionsskala, Mittelwerte

## Legende zu den Datenblättern:

### Tabelle 1:

---

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Daten der jeweiligen Behandlungsarme der Studien zusammengefasst.

### Tabelle 2:

---

**y<sub>0</sub>** zeigt den Residualwert

**a** zeigt den Skalierungsfaktor

**b** ist der Regressionsparameter der abfallenden Exponentialfunktion

Spalte 2:

**Std. Error** ist der Standardfehler.

Spalte 3:

Der **t-Wert** ist das Verhältnis des Regressionskoeffizienten zu seinem Standardfehler.

Spalte 4:

Der **P-Wert** zeigt die statistische Signifikanz.

### Tabelle 3:

---

Diese ANOVA-Tabelle (Varianzanalyse) zeigt die ANOVA-Statistiken für die Regression und den korrespondierenden F-Wert.

Spalte 1:

**DF** (degrees of freedom) sind die Anzahl der Freiheitsgrade.

Spalte 2:

**SS** (sum of squares) ist ein Maß der Variabilität der abhängigen Variablen. SS misst die Differenz zwischen der Regressionsebene und des Mittels der abhängigen Variablen.

Die residuale SS ist ein Maß der Residualgröße, das die Differenz zwischen den untersuchten Werten der abhängigen Variablen und den vom Regressionsmodell vorhergesagten Werten darstellt.

Spalte 3:

**MS** (mean square) in Bezug zur Regression ist ein Maß der Regressionsvariation des Mittels der abhängigen Variablen.

$$MS_{\text{reg}} = SS_{\text{reg}} / DF_{\text{reg}}$$

Das residuale MS ist ein Maß der Residualvariation der Regressionsebene

$$MS_{\text{res}} = SS_{\text{res}} / DF_{\text{res}}$$

Spalte 4:

Der **F-Test** misst den Beitrag der unabhängigen Variablen für die Vorhersage der abhängigen Variablen (erklärte Varianz).

Spalte 5:

Der **P-Wert** ist die Wahrscheinlichkeit für Fehler der ersten Art.

## 8. Literaturverzeichnis

---

1. American Psychiatric Association (1998)  
DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th)  
Washington, D.C.: American Psychiatric Association
2. Angst, J. (1997)  
Epidemiology of depression  
In: Honig, A., Van Praag H.M., (eds) Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances. Wiley, Chichester, 17-30
3. Arminen S.L., Ikonen U., Pulkkinen P., Leinonen E., Mahlanen A., Koponen H.,  
A 12-week double-blind multi-centre Study of paroxetine and imipramine in hospitalized depressed patients  
Acta Psychiatr. Scand. 89, 382-389
4. Baumann U (1974)  
Gruppierung und Klassifikation. Statistische Probleme in der klinischen Psychologie. In: Schraml W, Baumann U (Hrsg.) Klinische Psychologie, Bd 2. Huber, Stuttgart Wien, 77-113
5. Bel N, Artigas F. (1999)  
Modulation of the extracellular 5-hydroxytryptamine brain concentrations by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, milnacipran. Microdialysis studies in rats.  
Neuropsychopharmacology Dec;21(6):745-54
6. Bennie E.H., Mullin J.M., Martindale J. (1995)  
A Double-Blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression  
J. Clin. Psychiatry 56, 6
7. Benkert, O., Hippus H., (2000)  
Antidepressiva, 1-92  
In: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie  
2. bearb. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio
8. Bielski, R.J., Friedel, R.O. (1976)  
Prediction of tricyclic antidepressant response:  
Arch. Gen. Psychiatry 33, 1479 –1489

9. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. (2000) Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* Dec 1;48(11):1045-52
10. Claghorn J.L., Feighner J.P. (1993) A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression *J. Clin. Psychopharmacology* 13, 23-27
11. Claghorn J.L. (1992) The safety and efficiency of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients *J. Clin. Psychiatry* 53, 33-35
12. Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pailles J. (1994) A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia *International Clinical Psychopharmacology* 9 , 139-143
13. Cohn J.B., Wilcox C.S. (1992) Paroxetine in major depression : A double-blind trial with imipramine and placebo *J. Clin. Psychiatry* 53 [2, suppl] :52-56
14. Costa e Silva J.A., Ruschel S.I., Caetano D., Rocha F.L., da Silva Lippi J.R., Arruda S., Ozun M., (1997) Placebo-controlled study of Tianeptine in Major depressive episodes *Neuropsychobiology* 35, 24-29
15. Fabre L.F., Abuzzahab F.S., Amin M., Claghorn J., Mendels J., Petrie W.M., Dube S., Small J.G. (1995) Sertraline safety and efficiency in major depression : A double-blind fixed-dose comparison with placebo *Biol. Psychiatry* 38 , 592-602
16. Fabre L.F., Birkheimer L.J., Zaborny B.A., Wong L.F. , Kapik B.M. Fluvoxamine vs imipramine and placebo: a double-blind comparison in depressed patients (1996) *International Clinical Psychopharmacology* 11, 119-127
17. Feighner J.P., Boyer W.F. (1992) Paroxetine in the treatment of depression : A comparison with imipramine and placebo *J. Clin. Psychiatry* 53 [2.suppl.], 44-47
18. Fontaine R., Ontiveros A., Elie R., Kensler T.T., Roberts D.L., Kapitla S., Ecker J.A., Faludi G. (1994)

- A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression  
J. Clin. Psychiatry 55, 234-241
19. Galandi D. (2002 )  
Systematische Übersichtsarbeiten und die Cochrane Library  
Abt. II, Medizinische Klinik /Deutsches Cochrane Zentrum, Klinikum der Universität Freiburg,  
37. Stuttgarter Kongress für aktuelle Medizin
  20. Gesundheitsbericht für Deutschland, (1998)  
Herausgeber :Statistisches Bundesamt
  21. Guelfi J.D., Ansseau M., Corruble E., Samuelian J.C., Tonelli I., Tournoux A., Pletan Y. (1998)  
A double-blind comparison of the efficiency and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients  
International Clinical Psychopharmacology 13, 121-128
  22. Hamilton M. (1960)  
A rating scale for depression  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 23, 56-62
  23. Hamilton M. (1967)  
Development for a rating scale for primary depressive illness  
Br. J. Soc. Clin. Psychol 6, 278 - 296
  24. Heiligenstein J.H., Tollefson G.D., Faries D.E. (1993)  
A double-blind trial of fluoxetine, 20mg, and placebo in out-patients with DSM-III-R major depression and melancholia  
International Clinical Psychopharmacology 8, 247-251
  25. Karow, T., Lang, R. (1994)  
Therapieprinzipien bei Depressionen,  
In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie,  
Eigenverlag,297-301
  26. Kiev A. (1992)  
A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients  
J Clin Psychiatry 53, 2(suppl.)
  27. Kinney GG, Taber MT, Gribkoff VK (2000)  
The augmentation hypothesis for improvement of antidepressant therapy: is pindolol a suitable candidate for testing the ability of 5HT1A receptor antagonists to enhance SSRI efficacy and onset latency?  
Mol Neurobiol. 3, 137-152

28. Klermann, G.L., Cole, J.O. (1965)  
Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds.  
Pharmacol. Rev. 17, 101-141
29. Laird NM, Mosteller F, (1990)  
Some statistical methods for combining experimental results .  
Int J Tech Assess in Healthcare 6, 5-30
30. Latimer P.R., Ravindran A.V., Bernachetz J.P., Fournier J.P., Gojer J.A., Hadrava V., Barratt K. (1996)  
Sertraline versus fluoxetine treatment in major depression  
k.A.
31. Lavori P.W., Keller M.B., Klermann G.L. (1984)  
Relapse in affective disorders: A reanalysis of the literature using life table methods  
J. Psychiatr. Res. 18, 13-25
32. Lister RG, Hilakivi LA,( 1990)  
Correlations between behavior of mice in Porsolt's swim **test** and in tests of anxiety, locomotion, and exploration.  
Behav. Neural. Biol. (United States), 53(2) p153-9
33. Lucki I, Dalvi A, Mayorga AJ.  
Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice.  
Psychopharmacology (Berl.) 5 , 153(3): 315-22
34. Malagie I, Deslandes A, Gardier AM. (2000)  
Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis.  
Eur J Pharmacol Sep 1;403(1-2):55-65
35. Manning D.W., Frances A.J. (1990)  
Combined pharmacotherapy and psychotherapy for depression.  
American Psychiatric press, Washington/DC
36. Mendels J., Reimherr F., Marcus R.N., Roberts D.L. Francis R.J., Anton S.F., (1995)  
A double-blind, placebo-controlled trial of two dose ranges of nefazodone in the treatment of depressed outpatients  
J. Clin. Psychiatry 56 [suppl 6], 30-36
37. Montgomery S.A. und Asberg M.A. (1979)  
A new depression rating scale designed to be sensitive to change  
Br. J. Psychiatry 134, 382-389

38. Möller H.J. (2000)  
Methodik empirischer Forschung,  
in: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.) Psychiatrie und  
Psychotherapie  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London,  
Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 292-312
39. Müller H., Möller H.J. (1998)  
A regressio analytical approach to estimate the onset of antidepressants.  
Eur. Psychiatry 13, 134-137
40. Nies A.S. (1990)  
Principles of therapeutics  
in: Goodman Gilman A et al., The pharmacological basis of therapeutics.  
Pergamon, New York, 62-83
41. Niklson IA, Reimitz PE (1998) Comparing the onset of action of  
antidepressants: comparison of different criteria applied to the same  
data set. Eur Psychiatry 13, 124-127
42. Nutt DJ. (2002)  
Tolerability and safety aspects of mirtazapine.  
Hum Psychopharmacol Jun;17 Suppl 1:37-41
43. PAGE ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby LG, Lucki I (1999) Serotonergic  
mediation of fluoxetine, but not desipramine in the rat forced swim test  
Psychopharmacology 147: 162-167
44. Porsolt RD, Anton G, Blavet N (1978)  
Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant  
treatments.  
Eur. J. Pharmacol. (Netherlands), Feb 15 1978, 47(4) p379-91
45. Porter RJ, McAllister-Williams RH, Young AH. (1999)  
Acute effects of venlafaxine and paroxetine on serotonergic transmission  
in  
human volunteers.  
Psychopharmacology (Berl) Sep;146(2):194-8
46. Preskorn, S. (1999)  
Outpatient Management of Depression: A Guide for the Primary-Care  
Practitioner. PCI, 1999
47. Quitkin F.M., McGrath P.J., Stewart J.W., Taylor B.P., Klein D.F. (1996)  
Can the effects of an antidepressant be observed within the first two  
weeks of treatment?



Neuropsychopharmacol. 15, 390-394

48. Radhakishun FS, van den Bos J, van der Heijden BC, Roes KC, O'Hanlon JF. (2000)  
Mirtazapine effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens.  
J Clin Psychopharmacol Oct;20(5):531-7
49. Reimherr F.W., Chouinard G., Cohn C.K. Cole J.O. Itil T.M., LaPierre Y.D. Masco H.L. Mendels J. (1990)  
Andidepressant efficiency of sertraline : A double-blind Placebo-controlled, multicenter comparison Study in outpatients with major depression  
J. Clin. Psychiatry 51 [12, suppl B], 18-27
50. Sacchetti G, Bernini M, Bianchetti A, Parini S, Invernizzi RW, Samanin R. (1999)  
Studies on the acute and chronic effects of reboxetine on extracellular noradrenaline and other monoamines in the rat brain.  
Br J Pharmacol Nov;128(6):1332-8
51. Salzmann C., Bemporad J. (1990)  
Combined psychotherapeutic and psychopharmacologic treatment of depressed patients: Clinical observations.  
In: Manning D.W., Frances A.J. (eds) Combined pharmacotherapy and psychotherapie for depression.  
American Psychiatric press, Washington/DC, 151- 181
52. Schramm NL, McDonald MP, Limbird LE. (2001)  
The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety.  
J Neurosci Jul 1;21(13):4875-82
53. Sechter D., Troy S., Paternetti S., Boyer P. (1999)  
A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients  
Eur. Psychiatry 14, 41-8
54. Smith Ward.T., Londborg P.D., Glaudin V., Paintern J.R. (1998)  
Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: A double-blind study  
Am. J. Psychiatry, 155, 1339-1345
55. Smith W.T., Glaudin V. (1992)  
A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of major depression  
J. Clin. Psychiatry 53 [2,suppl], 36-39

56. Stassen H.H., Angst J., Delini-Stula A. (1998)  
Onset of improvement under fluoxetine and moclobemide.  
Eur. Psychiatry 13, 128-33
  
57. Storosum J.G., Elferink A.J., van Zwieten B.J., van den Brink W.  
Huyser J. (2004)  
Natural course and placebo response in short-term, placebo-controlled  
studies in major depression: a meta-analysis of published and non-  
published studies  
Pharmacopsychiatry 37, 32-6
  
58. Szegedi A., Wetzel H., Angersbach D., Dunbar G.C., Schwarze H.,  
Philipp M., Benkert O. (1997)  
A double-blind study comparing paroxetine and maprotiline in depressed  
outpatients  
Pharmacopsychiat. 30, 97-105
  
59. Tignol J. (1993)  
A double-blind, randomised, fluoxetine-controlled, multicenter study of  
paroxetine in the treatment of depression  
J. Clin. Psychopharmacol. 13, 18-22
  
60. Tome M.B., Isaac M.T, Harte R., Holland C. (1997)  
Paroxetine and pindolol: A randomised trial of serotonergic autoreceptor  
blockade in the reduction of antidepressant latency  
International Clinical Psychopharmacology 12, 81-89
  
61. U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD  
20894
  
62. Üstün T.B., Sartorius N. (1994)  
An International Study of Primary Care Mental Disorders. Past, Present  
and Future of Psychiatry. IX World Congress of Psychiatry  
A. Beigel, J.J. Lopez Ibor, Jr., and J.A. Costa e Silva, World Scientific,  
Singapore New Jersey, London, Hong Kong. Vol. II, 822-826

## 9. Danksagungen

---

Herrn Professor Dr. A. Stevens danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die verständnisvolle und zuvorkommende Betreuung, die stete Diskussionsbereitschaft und die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Herrn Dr. med. J.G.J. Buchthal und meiner Schwester, Frau Dr. med. N. Buchthal für die wertvollen Ratschläge.

## 10. Lebenslauf

---

von

### **Armin Zarmann**

Am 28. Dezember 1972 als Sohn von Karekin Zarmann und dessen Ehefrau Areknaz Zarmann, geb. Danaci, in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.

1979 – 1983	Breitwiesenschule Gerlingen
1983 - 1989	Realschule in Gerlingen
1989 – 1992	Louis-Leitz-Schule, Stuttgart Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
10/92 – 10/93	Zivildienst bei der Arbeiterwohlfahrt in Stuttgart- Zuffenhausen
und	
02/94 – 05/94	
10/93 – 02/ 94	Studium des Bauingenieurwesens an der Universität Stuttgart
1994 – 2000	Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls- Universität, Tübingen
09/1995	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
10/1997	Zahnärztliche Vorprüfung
29/11/2000	Zahnärztliche Prüfung

04/01-12/02

Assistent in der Zahnarztpraxis

Dr. Schmierer, Stuttgart

Seit 02/03

Assistent in der Zahnarztpraxis

Dr. Ziegler und Dr. Williams, Berlin