



Aus der Klinik und Poliklinik  
für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Möller

# **Einfluss von Mirtazapin auf die Hypothalamus- Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei depressiven Patienten**

## **Dissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Renate Büchs**

aus Würzburg

2009



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** Priv. Doz. Dr. Cornelius Schüle

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 16.07.2009



## **I. Vorwort**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Mirtazapin die Überaktivität des HPA-Systems speziell bei depressiven Patienten vermindert und ob hierbei ein Zusammenhang mit der klinischen Response besteht.

Hierfür wurden 20 Patienten mit einer Major Depression über den Zeitraum von fünf Wochen mit Mirtazapin behandelt. Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde vor Behandlung mit Mirtazapin (45mg/die), nach einer Woche und nach 5 Wochen durchgeführt.



## **II. Inhaltsverzeichnis**

<b>I.</b>	<b>VORWORT</b> .....	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>III.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>12</b>
1.1	Anatomische Grundlagen.....	13
1.2	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- achse (HPA-Achse) .....	17
1.3	Monoaminerge Systeme im Gehirn.....	19
1.3.1	Serotonerges System.....	19
1.3.2	Katecholaminerges System.....	23
1.3.3	Interaktionen zwischen den monoaminergen Systemen.....	24
1.4	Ätiopathogenese der Depression.....	25
1.4.1	Genetik .....	26
1.4.2	Neurobiologische Faktoren.....	26
1.4.3	Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrindenachse .....	29
1.4.4	Kortikoidrezeptor-Hypothese der Depression.....	32
1.5	Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test) .....	35
1.6	Antidepressive Therapie.....	36
1.6.1	Medikamentöse Therapie.....	36
1.6.2	Nicht-medikamentöse Therapiestrategien.....	38
1.7	Mirtazapin .....	41
1.7.1	Allgemeines .....	41
1.7.2	Wirkung von Mirtazapin.....	42
1.7.3	Resorption und Verteilung.....	46
1.7.4	Biotransformation .....	46
1.7.5	Ausscheidung .....	47
1.7.6	Nebenwirkungen.....	48
1.8	Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	49
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>50</b>
2.1	Studienteilnehmer .....	50
2.1.1	Einschlusskriterien.....	51
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	51



2.2	Studiendesign .....	53
2.2.1	Untersuchungen vor Studienbeginn .....	53
2.2.2	Studienablauf .....	53
2.2.3	Untersuchungen während der Studie .....	55
2.2.4	Responsekriterien .....	55
2.2.5	Kombinierter Dexamethason/CRH-Test .....	56
2.3	Hormonanalyse .....	59
2.4	Statistische Analyse der Daten .....	59
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>63</b>
3.1	Klinische und demographische Daten .....	63
3.1.1	Responder vs. Nonresponder .....	64
3.1.2	Suppressoren vs. Nonsuppressoren .....	69
3.1.3	Zusammenhang Response - Suppression .....	72
3.2	Endokrinologische Daten .....	74
3.2.1	Einzelwertkurven .....	74
3.2.1.1	Cortisol-Einzelwertkurven DEX/CRH-Test 1-3 ...	74
3.2.1.2	ACTH-Einzelwertkurven DEX/CRH-Test 1-3 .....	80
3.2.2	Mittelwertkurven, mittlere Basal- und AUC-Werte .....	85
3.2.2.1	Alle Patienten (n=20) .....	85
3.2.2.2	Suppressoren (n=9), Nonsuppressoren (n=11) ..	91
3.2.2.3	Responder (n=13), Nonresponder (n=7) .....	103
3.2.3	Schweregrad des depressiven Syndroms (HAMD – Score) .....	115
3.2.3.1	HAMD – Score im Wochenverlauf .....	115
3.2.3.2	HAMD – Score und Hormonsekretion .....	118
3.2.4	Hormonsekretion und Korrelation mit Alter und Geschlecht .....	121
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>123</b>
<b>IV.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>139</b>
<b>V.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>141</b>
<b>VI.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>142</b>
<b>VII.</b>	<b>TABELLENANHANG</b> .....	<b>144</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>151</b>
<b>IX.</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>200</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>202</b>



### **III. Zusammenfassung**

Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse) eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt und dass Antidepressiva durch eine Normalisierung dieser HPA-Achsen-Dysregulation wirken.

Der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) wird heute als anerkanntes Verfahren zur Funktionsprüfung der HPA-Achse bei depressiven Patienten angewandt. Die Einnahme des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason bewirkt bei gesunden Individuen durch negative Rückkopplung eine Suppression der ACTH- und nachfolgend der Cortisolfreisetzung durch Bindung an Glukokortikoidrezeptoren kortikotropher Zellen des HVL. Er ermöglicht somit die Einstufung der Testpersonen in Suppressoren und Nonsuppressoren. Die Sensitivität des DST ist jedoch während einer depressiven Episode mit ca. 44% nur mäßig und kann durch Anwendung des kombinierten Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulationstests (DEX/CRH-Test) auf ca. 80% gesteigert werden. In der vorliegenden Studie wurde der kombinierte DEX/CRH-Test angewandt.

Das Antidepressivum Mirtazapin ist eine Substanz aus der neuen Klasse der noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkenden Antidepressiva (NaSSA). Im Gegensatz zu anderen Antidepressiva hemmt Mirtazapin die Wiederaufnahme von Noradrenalin oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt nicht, sondern agiert als Anta-



gonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -, postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>- sowie histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Es konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin akut die Cortisol- sowie die ACTH-Sekretion bei gesunden Probanden inhibiert.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Mirtazapin die Hyperaktivität der HPA-Achse bei depressiven Patienten vermindert und ob hierbei ein Zusammenhang mit der klinischen Response besteht.

20 Patienten mit einer Major Depression wurden über den Zeitraum von fünf Wochen mit Mirtazapin behandelt. Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde vor Behandlung mit Mirtazapin (45mg/die), nach einer Woche und nach fünf Wochen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin die Hyperaktivität der HPA-Achse innerhalb einer Woche signifikant senkt. Dies konnte anhand der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven gezeigt werden. Nach fünfwöchiger Mirtazapin-Therapie (DEX/CRH-Test 3) konnte ein partieller Wiederanstieg der Mittelwerte verzeichnet werden: die maximalen Mittelwerte der dritten Testung fanden sich nun zwischen denen der ersten beiden Testungen.

Da die durch Mirtazapin inhibierte Cortisol-Freisetzung mit einer gleichzeitig inhibierten ACTH-Freisetzung einhergeht, kann angenommen werden, dass zentrale Mechanismen für den inhibitorischen Effekt von Mirtazapin auf die Cortisolsekretion verantwortlich sind, beispielsweise eine Abnahme der hypothalamischen CRH-Freisetzung. Darüber hinaus kann durch den nach fünfwöchiger Mirtazapin-Therapie beobachteten partiellen Wiederanstieg der HPA-Achsenaktivität nach exogener Zufuhr von



100 µg hCRH während des DEX/CRH-Tests im Vergleich zu den generell niedrig verbliebenen Basalkonzentrationen vor CRH-Gabe vermutet werden, dass eine kompensatorische Up-Regulation von CRH-Rezeptoren der Hypophyse während mehrwöchiger Mirtazapin-Behandlung zum beobachteten partiellen Wiederanstieg führt.

Der Schweregrad des depressiven Syndroms wurde mit Hilfe der Hamilton-Depressionsskala (HAMD, 21-item Version) erfasst. Im Beobachtungszeitraum von fünf Wochen zeigte sich eine kontinuierlich wöchentliche Abnahme der Mittelwerte im HAMD-Gesamtscore bei der Gesamtgruppe von 20 Patienten gleichbedeutend einem signifikanten Behandlungseffekt im Wochenverlauf.

Um einen eventuellen Zusammenhang der Abnahme der HAMD-Gesamtscore im Verlauf mit einer Reduktion der Cortisol- und ACTH-Hypersekretion zu ermitteln, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, bei denen sich zeigte, dass weder die prozentuale Reduktion der HAMD-Gesamtscore nach einer Woche, noch nach fünf Wochen Mirtazapin-Behandlung signifikant mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basalkonzentrationen oder AUC-Werten korrelierte, d. h. die durch Mirtazapin bewirkte Reduktion der Hyperaktivität der HPA-Achse war nicht mit einer simultanen Senkung der 21-HAMD-Gesamtscore korreliert.

Die klinische Response und damit Einteilung der Patienten in Mirtazapin-Responder und -Nonresponder wurde durch eine Reduktion von mindestens 50% im 21-HAMD-Gesamtscore nach 5





Wochen Mirtazapin-Monotherapie definiert. Nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin konnten 13 Patienten als Responder (65%) und 7 Patienten als Nonresponder (35%) definiert werden.

Die Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Respondern und Nonrespondern zeigten im Vergleich einen ähnlichen Verlauf, d. h. insgesamt war die Hormonsekretion während der gesamten Behandlungsdauer von fünf Wochen bei der Behandlung von Respondern und Nonrespondern vergleichbar, es konnte mit dieser Methode kein Zusammenhang zwischen klinischer Besserung und Reduktion der HPA-Achsen-Hyperaktivität hergestellt werden.

Zu diskutieren ist ein Unterschied der Hormonsekretion zwischen den Gruppen der Responder und Nonresponder nach fünfwöchiger Mirtazapin-Therapie (DEX/CRH-Test 3). Bei der Gruppe der Responder kam es zu einem signifikanten Wiederanstieg der Mittelwerte von Cortisol und ACTH (nachweisbar für die Werte Basal-Cortisol und -ACTH sowie AUC-Cortisol und -ACTH), während in der Gruppe der Nonresponder dieser Wiederanstieg nicht signifikant nachgewiesen werden konnte. In der Gruppe der Nonresponder war lediglich das AUC-ACTH nach fünf Wochen Mirtazapin-Therapie wieder angestiegen. Da der Verlauf der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Respondern und Nonrespondern im Vergleich jedoch einen ähnlichen Verlauf aufwies, ist diese Diskrepanz möglicherweise auf die geringe Fallzahl der Nonresponder ( $n = 7$ ) zurück zu führen. In diesem Falle wäre kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass der partielle Wiederanstieg der Mittelwerte von Cortisol und ACTH in der Gruppe der Responder



tendenziell stärker ausgeprägt war. Dann wäre ein stärker ausgeprägter partieller Wiederanstieg mit einer Response auf Mirtazapin-Therapie assoziiert, entgegen der Glukokortikoid-Rezeptor-Hypothese, die annimmt, dass ein partieller Wiederanstieg der Mittelwerte von Cortisol und ACTH mit einer Nonresponse auf antidepressive Therapie einhergeht. Um hier eine sichere Aussage treffen zu können, wäre eine Folgestudie mit einer größeren Patientenzahl wünschenswert.

In der vorliegenden Studie bei depressiven Patienten fällt bei separater Betrachtung der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Suppressoren und Nonsuppressoren auf, dass die Mittelwertkurven der Nonsuppressoren ( $n = 11$ ) einen ähnlichen Verlauf wie die Kurven beim Gesamtkollektiv ( $n = 20$ ) zeigen, während die Mittelwertkurven der Suppressoren ( $n = 9$ ) signifikant niedrigere maximale Cortisol- und ACTH-Konzentrationen vorweisen. Man könnte somit weiterhin annehmen, dass der Suppressionsstatus zur Baseline einen Einfluss auf die Hormonsekretion während der fünfwöchigen Behandlung mit Mirtazapin haben könnte. Es konnte hier jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Response und Cortisol-Suppression zur Baseline festgestellt werden, lediglich 15% aller Nonsuppressoren mussten entsprechend unserer Responsekriterien nach Studienende als Nonresponder definiert werden. Die jeweiligen HAMD-Mittelwertkurven von Suppressoren und Nonsuppressoren zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die des Gesamtkollektivs, somit war der Behandlungseffekt innerhalb der Gruppe der Suppressoren und Nonsuppressoren ebenfalls vergleichbar.



Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die vorliegende Studie keine Bestätigung der Hypothese gefunden werden konnte, dass eine Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperaktivität bei depressiven Patienten von einer positiven klinischen Response nach fünf Wochen Mirtazapin-Therapie gefolgt ist. Einige depressive Patienten zeigten trotz klinischer Besserung zum Entlasszeitpunkt eine persistierende Nonsuppression im DEX/CRH-Test.

Mirtazapin senkte akut die Hyperaktivität der HPA-Achse bei depressiven Patienten unabhängig von der klinischen Response über direkte pharmakoendokrinologische Effekte, denen nach fünfwöchiger Mirtazapin-Therapie teilweise gegenreguliert wurde (vor allem bei der Gruppe der Responder).

Folglich scheint eine Reduktion der Plasma-Cortisol- und -ACTH-Konzentrationen eine wichtige, jedoch nicht ausreichende Bedingung für eine klinische Besserung der depressiven Symptomatik zu sein. Neben der Normalisierung des HPA-Systems scheinen andere, bisher unbekannte, neurobiologische Faktoren für eine klinische Remission der depressiven Störung notwendig zu sein.



## 1. Einleitung

Grundlage der Psychoneuroendokrinologie ist es, Zusammenhänge zwischen psychischen Erkrankungen und hormonellen Veränderungen nachzuweisen. Dies gelingt durch Messung der hormonellen Spontansekretion auf verschiedenen Ebenen der neuroendokrinen Achsen (Hypothalamus, Hypophyse, Nebennierenrinde) mittels Hormonmessungen aus Blut, Zerebrospinalflüssigkeit, Speichel oder Urin. Eine Möglichkeit der Messung hierbei ist die Bestimmung der basalen Konzentrationen bzw. der unstimulierten Hormonaktivität. So konnten Gibbons bereits 1964 und später Sachar et al. (1976b) zeigen, dass bei depressiven Patienten während der Krankheitsepisode höhere Serum-Cortisolkonzentrationen vorliegen als nach Remission. Diese basalen Konzentrationen geben jedoch keinen Aufschluss über Integrität und Funktion neuroendokriner Achsen oder möglicher Feedback-Mechanismen, denn die Beobachtung unauffälliger basaler Hormonspiegel schließt eine Dysregulation auf verschiedenen Ebenen der Hormonachsen, die sich möglicherweise gegenseitig kompensieren, nicht aus. Hierfür wurden vielfältige Stimulationstests entwickelt, die Aussagen über die Reaktivität und Feedbacksensitivität der verschiedenen Ebenen der Hormonachsen erlauben. In diesem Zusammenhang ist neben dem Dexamethason-(DEX)-Hemmtest die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion mit dem Thyreotropin-Releasing-Hormon-(TRH)-Test und dem Wachstumshormon-(GH)-Stimulationstest zu nennen.



Zur Optimierung der diagnostischen Reliabilität bieten sich hierbei serielle Mehrfachmessungen in kurzen Zeitintervallen an.

Durch pharmakoendokrinologische Untersuchungen peripherer Hypophysenvorderlappen-(HVL)-Hormone können neuroendokrinologische Wirkprofile neuer Psychopharmaka erstellt, zentrale Rezeptorsysteme bezüglich einer veränderten Reaktionsbereitschaft bei psychiatrischen Erkrankungen untersucht und Rückschlüsse auf das therapeutische Ansprechen auf eine Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen gewonnen werden. Versuchsreihen mit Testsubstanzen bekannter Wirkung auf spezifische Rezeptoren dieser Neurotransmitter im Zentralnervensystem (ZNS) lieferten grundlegende Erkenntnisse über die neuronale Regulation der HVL-Sekretion (*Laakmann, 1988*). Auf dieser Grundlage lässt sich bei Verabreichung einer neuen Testsubstanz deren HVL-Hormonprofil vergleichen und ihre Wirkung auf zentrale Neurotransmittersysteme beurteilen.

## **1.1 Anatomische Grundlagen**

Der Hypothalamus stellt eine Verbindung zwischen höheren Zentren des zentralen Nervensystems und der Hypophyse dar und kann funktionell als oberstes Steuerungsorgan vegetativer Funktionen angesehen werden. Im Hypothalamus-Hypophysensystem erfolgt die Integration zentraler Einflüsse auf das vegetative Nervensystem und endokrine Funktionen.

Man unterscheidet ein Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System und ein Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System.



Der Hypothalamus lässt sich in mehrere Kerngruppen einteilen. Die wichtigsten Kerne der vorderen Kerngruppe, Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, sind dem Hypophysenhinterlappen (HHL) übergeordnet. Die Neurone des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventricularis produzieren die Neuropeptide Vasopressin (adiuretisches Hormon, ADH) und Oxytocin. Sie projizieren mit ihren Fortsätzen im Tractus supraopticohypophysialis in den HHL, wo die Effektorhormone gespeichert und ins Blut abgegeben werden. Die wichtigsten Kerne der mittleren Kerngruppe, Nucleus arcuatus und die Nuclei tuberales, sind dem Hypophysenvorderlappen (HVL) übergeordnet. Funktionell stehen die Kerne im Dienst der Produktion von Releasinghormonen (Liberine) und Inhibitinghormonen (Statine) für den HVL, welche über die Neurone im Tractus tuberoinfundibularis zur Eminentia mediana des Tuber cinereum gelangen und dort in den hypophysären Pfortaderkreislauf ausgeschüttet werden. Die Eminentia mediana stellt eine neurohämale Region dar, in der keine Blut-Hirnschranke ausgebildet ist. Die Portalgefäße vermitteln zwischen dem Kapillargebiet der Eminentia mediana und dem des HVL, sodass die Steuerhormone des Hypothalamus in die Portalgefäße des HVL eintreten können. So erreichen die Releasing- und Inhibitinghormone in hoher Konzentration die Epithelzellen des HVL, die dann mit einer Sekretionssteigerung oder -minderung ihrer Produkte Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH), Wachstumshormon (GH) und



Prolaktin (PRL) reagieren (Frohman, 1972; Martin und Reichlin, 1987; Riskind und Martin, 1989).

Der HVL bildet glandotrope Hormone und direkte Effektorhormone. Die glandotropen Hormone ACTH, TSH und FSH/LH wirken auf endokrine Drüsen, welche mit eigenen Hormonen wiederum auf periphere Organe Einfluss nehmen, während die Effektorhormone GH und Prolaktin direkt auf periphere Organe ohne erneute Zwischenschaltung einer endokrinen Drüse wirken.

In diesem Zusammenhang konnten spezifische, synthetisch applizierbare hypothalamische Neuropeptide isoliert werden, welche die Sekretion von ACTH, TSH, FSH und LH, GH und Prolaktin regulieren:

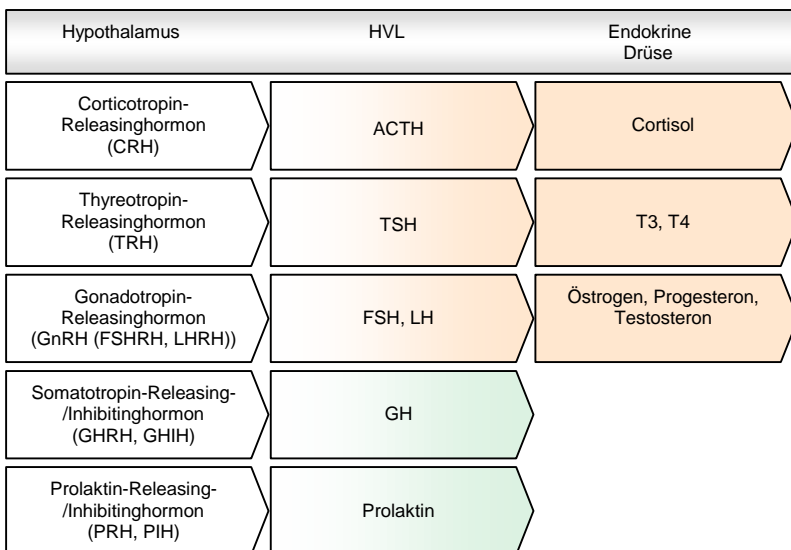


Abbildung 1: Regulation der Hormonsekretion über das Hypothalamus-Hypophysensystem



Die Prolaktin-Sekretion wird durch Prolaktin-Releasinghormon und Prolaktin-Inhibitinghormon (Dopamin) reguliert. Ebenso wird die GH-Sekretion gleichzeitig durch das Releasinghormon GHRH und das Inhibitinghormon GHIH (Somatostatin) gesteuert.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass einige Releasinghormone nicht zwingend spezifische Wirkung haben, sondern die Sekretion mehrerer Hormone beeinflussen können. So stimuliert TRH nicht nur die Freisetzung von TSH, sondern auch die von Prolaktin. GHIH inhibiert neben der GH-Sekretion auch die Freisetzung von TSH (*Martin und Reichlin, 1987*).

Die HVL-Hormone werden in spezifischen Zellen gebildet. Die Einteilung nach konventionellen Färbemethoden in chromophob, azidophil und basophil ist im Hinblick auf die sekretorische Leistung nicht aussagekräftig. Besser lässt sich die spezifische Hormonaktivität elektronenmikroskopisch, immunhistochemisch oder durch Nachweis der Messenger-RNA (mRNA) mit Hilfe der In-situ-Hybridisierung in den einzelnen Zellen nachweisen. Folgende Zellen werden unterschieden: somatotrophe, laktotrophe, kortikotrophe, thyreotrophe und gonadotrophe Zellen, die zum Teil schwerpunktmäßig im Bereich des HVL verteilt sind (*Kovacs und Horvath, 1985*).





## 1.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse)

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl. hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA axis) wird durch das aus 41 Aminosäuren bestehende Neuropeptid CRH aktiviert, welches von den parvozellulären Neuronen der Nuclei paraventriculares des Hypothalamus produziert wird. Es gelangt über das Portalsystem zum HVL und führt dort unmittelbar zur Freisetzung des Peptids ACTH und mittelbar – via ACTH – zur Freisetzung von Gluko- und Mineralokortikoiden aus der Nebennierenrinde. Die ACTH-Sekretion des HVL wird durch CRH gesteuert, das in seiner Funktion synergistisch durch Arginin-Vasopressin (AVP, auch adiuretisches Hormon, ADH) unterstützt wird (*Gillies et al., 1989*).

In den kortikotrophen Zellen des HVL wird der hochmolekulare Präkursor POMC (Proopiomelanokortin) synthetisiert. Nach proteolytischer Spaltung entstehen ACTH, beta-Lipotropin (LPH), alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon (alpha-MSH) und beta-Endorphin (*Eipper et al., 1980; Murad und Haynes, 1985*). So liegen alle Bruchstücke des POMC in äquimolaren Mengen vor. Auf diese Weise lassen sich Veränderungen des beta-Lipotropins und des beta-Endorphins konkordant zum ACTH nachweisen. Beta-LPH und beta-Endorphin sind wie ACTH durch Dexamethason hemmbar und durch Stresstests stimulierbar. ACTH bewirkt an der Nebennierenrinde über membrangebundene Rezeptoren eine Ausschüttung von Glukokortikoiden, Mineralkortikoiden und



Androgenen. ACTH ist ein aus 39 Aminosäuren aufgebautes Peptidhormon. Es bindet an einen spezifischen Membranrezeptor, wodurch cAMP-vermittelt (cAMP = Cyclisches Adenosinmonophosphat, Second Messenger) ein zytosolisches Enzym aktiviert wird, das als ersten Schritt der Biosynthese des Cortisols die Freisetzung von Cholesterin aus Cholesterinestern katalysiert (*Löffler und Petrides, 1990*).

Cortisol ( $C_{21}H_{30}O_5$ ) gehört zur Gruppe der Steroidhormone und wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Aus der Ausgangssubstanz Cholesterin ( $C_{27}H_{46}O$ ) wird über mehrere Zwischenstufen Pregnenolon ( $C_{21}H_{32}O_2$ ) und schließlich Progesteron ( $C_{21}H_{30}O_2$ ) synthetisiert, woraus alle anderen Steroidhormone hergestellt werden können.

Die Freisetzung des Cortisols erfolgt aus der Nebennierenrinde in sieben bis dreizehn Sekretions-Episoden innerhalb 24 Stunden. Ursache dafür ist eine ebenfalls episodische Ausschüttung von ACTH durch die Hypophyse. Der Plasma-Cortisolspiegel schwankt im Verlauf des Tages mit Maxima zwischen 06:00 Uhr und 08:00 Uhr morgens. Im weiteren Tagesverlauf fällt dieser Spiegel ab, sodass gegen Mitternacht die niedrigsten Konzentrationen erreicht werden (*Weitzman, 1971; Motomatsu et al., 1984*). Diese tageszeitlichen Schwankungen hängen nicht von den Schlafgewohnheiten ab. Bei Schlafumkehr erfolgt eine Änderung der Cortisolausschüttung erst nach 1-2 Wochen. Cortisol ist wie GH ein Stresshormon und wird nach psychologischen oder körperlichen Stressstimuli vermehrt sezerniert (*Brown et al., 1978; Rose et al., 1982 a, 1982 b, 1982 c*).



Die Regulation der HPA-Achse folgt einem komplexen negativen Feedback-Mechanismus. Die physiologische Antwort auf Stressoren besteht zunächst in einem Anstieg endogener Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin), welche die Stressantwort eines Organismus initiieren. Der etwas später einsetzende Anstieg von Cortisol nach vorausgehender Aktivierung von CRH und ACTH ist dann in der Lage, diese catecholaminerge Stressantwort einzudämmen und schließlich zu beenden (*Kapfhammer, 1999b*). Die Inhibition der Stressantwort wird durch zirkulierendes Cortisol vermittelt, welches spezifische Glukokortikoid-Rezeptoren im Hypothalamus bindet, wo es die CRH- und schließlich die ACTH-Sekretion inhibiert. Zusätzliche Modulation erfährt das System über limbische Strukturen, speziell den Hippokampus, der über neuronale Verbindungen mit dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus verbunden ist (*Jacobson und Sapolsky, 1991; Lopez et al., 1991*).

## **1.3 Monoaminerge Systeme im Gehirn**

### **1.3.1 Serotonerges System**

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Monoamin-Neurotransmitter, der im ZNS, im peripheren Nervensystem und enterochromaffinen Zellen des Magendarmtrakts sowie in Thrombozyten gefunden wird. Im ZNS dient 5-HT nicht nur als ein bedeutsamer Neurotransmitter, sondern auch als ein Neuromodulator. Außerhalb des ZNS beeinflusst 5-HT verschiedene Körperfunktionen wie zum Beispiel Vasokonstriktion, Darmmotilität



und Thrombozytenaggregation. Tryptophan ist der Ausgangsstoff für die Synthese von 5-HT und wird durch die zytoplasmatische Tryptophanhydroxylase (TPH) zu 5-Hydroxytryptophan hydroxyliert und anschließend durch L-aromatische Aminosäuredecarboxylase zu 5-HT decarboxyliert. Der vesikuläre Monoamin-Transporter-2 transportiert 5-HT in die präsynaptischen Vesikel. Das vesikulär gespeicherte 5-HT wird durch Aktionspotentiale exozytotisch freigesetzt und dann größtenteils aus dem synaptischen Spalt durch einen spezifischen Serotonintransporter wieder in die serotonergen Nervenendigungen aufgenommen. Das wiederaufgenommene 5-HT unterliegt entweder der Wiederaufnahme (Reuptake) in die Speichervesikel oder einer oxidativen Desaminierung durch die mitochondriale Monoaminoxidase (MAO) A. 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA) ist der Hauptmetabolit von 5-HT. Nach Wiederaufnahme in die Vesikel steht 5-HT wieder als Neurotransmitter zur Verfügung. Sobald 5-HT über Exozytose in den synaptischen Spalt freigesetzt wird, bindet es an die postsynaptischen Rezeptoren, wodurch das Signal von einer Zelle auf die nächste Zelle übertragen wird. 5-HT bindet auch an präsynaptische 5-HT<sub>1B/D</sub> Autorezeptoren, welche die Freisetzung von 5-HT regulieren. Somatodendritische präsynaptische 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren in der Raphe im Hirnstamm sind an der Regulierung der Aktivität serotonerger Neurone beteiligt. In der embryonalen Entwicklung des ZNS kann 5-HT als ein neurotropher Faktor für serotonerge Neurone wirken, aber auch die Entwicklung nicht-serotonerger Neurone in den serotonergen Zielgebieten vorantreiben (Veenstra-Vander Weele et al., 2000; Povlock und Amara, 1997).



Das serotonerge System ist eines der am weitesten ausgebreiteten Nervensysteme im ZNS. Die meisten Zellkörper der serotonergen Neurone befinden sich in verschiedenen Kernen der Raphe im Hirnstamm, finden sich aber auch in der medianen und paramedianen Formatio reticularis des Mesencephalons, dem Tegmentum mesencephalon, der Pons cerebri sowie der Medulla oblongata. Die verschiedenen serotonergen Zellgruppen der Rapheregion werden als Raphekerne bezeichnet und projizieren vom Hirnstamm aus praktisch in alle Regionen des Gehirns und Rückenmarks (*Dahlström und Fuxe, 1964*).

5-HT beeinflusst unterschiedliche physiologische Funktionen, wie die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Nahrungsaufnahme, der Schmerzwahrnehmung, der Körpertemperatur, der Gedächtnisbildung sowie der Stimmung, der Kognition und der Kontrolle des Angstverhaltens (*Rubenstein, 1998*), weiterhin der Regulation der Hirnentwicklung (*Azmitia, 2001*). Störungen des serotonergen Systems im ZNS sind an der Entstehung verschiedener psychiatrischer und neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt, beispielsweise affektiver Störungen, Angststörungen, der Schizophrenie, Zwangsstörungen, affektiver Störungen im Rahmen eines Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer und neurovaskulärer Phänomene im Rahmen der Migräne (*Heisler et al., 1998 ; Whitaker-Azmitia, 2001*).

Die Effekte des serotonergen Systems im ZNS werden über mindestens 14 verschiedene serotonerge Rezeptorsubtypen vermittelt (*Borella et al., 1997; Riad et al., 1994; Sikich et al., 1990; Whitaker-Azmitia et al., 1990; 1994*). Unter diesen vielfältigen Rezeptoren



treten die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren in den Vordergrund, weil sie Angriffspunkt wirkungsvoller Medikamente gegen affektive Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen sein könnten (Briner und Dodel, 1998; Parks et al., 1998; Apter und Allen, 1999). Mit Ausnahme der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, die direkt an der Öffnung von Ionenkanälen beteiligt sind (ligandengesteuerte Ionenkanäle), gehören die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren wie die anderen 5-HT Rezeptoren zur Unterfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und hemmen so die Adenylatzyklase. Die Bindung von 5-HT an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren führt zur Öffnung von K<sup>+</sup>-Kanälen mit Hyperpolarisation und hemmt damit die Aktivität der serotonergen Neurone (Aghajanian et al., 1990; Jacobs und Azmitia, 1992; Hamon, 1997; Barnes und Sharp, 1999; Raymond et al., 1999).

Um die Funktionen des serotonergen Systems genauer zu definieren, wurden 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptor Knockout-Mäuse (KO Mäuse) unabhängig von drei verschiedenen Arbeitsgruppen erzeugt. Obwohl die KO Mäuse mit verschiedenen genetischen Hintergründen gezüchtet wurden, berichteten alle drei Gruppen, dass die KO Mäuse erhöhtes Angstverhalten aufwiesen (Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Ramboz et al., 1998). Aufgrund des Verlustes der postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren in den Nuclei raphe mangelt es den KO Mäusen an der negativen Rückkopplung, wodurch eine Zunahme der 5-HT-Neurotransmission und somit Zunahme des Angstverhaltens resultiert (Gross et al., 2002). *In vivo* Mikrodialyse-Studien konnten zeigen, dass bei Ratten eine systemische Behandlung mit selektiven 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Agonisten wie z.B. 8-OH-DPAT (8-Hydroxy-2-(Di-N-Propylamino)Tetralin) eine Reduktion von extrazellulärem 5-



HT in Frontalkortex, Striatum, Hippokampus, Septum und den anderen Terminalregionen bewirken kann (*Hjorth und Sharp, 1991; Kreiss und Lucki, 1994*) und die Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors anxiolytische Effekte vermittelt (*Lucki, et al., 1994; De Vry, 1995*).

### **1.3.2 Katecholaminerges System**

Die katecholaminergen Neurone produzieren ihre Neurotransmitter Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Adrenalin aus der Aminosäure Tyrosin über eine Reihe von enzymatischen Reaktionen. Bis zum DA ist die Synthese dieser drei Katecholamine identisch. Welches Katecholamin gebildet wird hängt von der Enzymausstattung der jeweiligen Zelle ab. In dopaminergen Neuronen hört die Synthese bei DA auf, während in noradrenergen Neuronen DA zu NA und in adrenergen Neuronen und Nebennierenmarkszellen zu Adrenalin weiter umgewandelt wird.

Der vesikuläre Monoamintransporter transportiert Monoamine im Austausch gegen Protonen in die Vesikel und ist bei den Vesikeln der dopaminergen, noradrenergen, adrenergen und serotonergen Neurone identisch. Für den Abbau der Katecholamine sind die Enzyme MAO A oder B und die Katechol-O-Methyltransferase im Wesentlichen verantwortlich. Die Abbauprodukte von DA sind 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure, von NA 4-Hydroxy-3-Methoxyphenylethylenglycol und Normetanephrin.

Innerhalb des ZNS bilden die noradrenergen Neurone unterschiedliche mesencephale Nuclei im Locus coeruleus (LC) und



eine Reihe von locker organisierten Zellgruppen, die im gesamten Hinterhirn verteilt sind. Die noradrenergen Neurone im LC projizieren in nahezu alle Hirnregionen und aufsteigend in das Diencephalon, Zerebellum, basale Vorderhirn und den Neokortex, absteigend in das Rückenmark und auch den Hirnstamm. Außerhalb des ZNS finden sich noradrenerge Neurone im peripheren sympathischen Nervensystem (*Role und Kelly, 1991*).

### **1.3.3 Interaktionen zwischen den monoaminergen Systemen**

Es existieren vielfältige Interaktionen zwischen dem serotonergen und dem katecholaminergen System sowohl auf neuroanatomischem als auch funktionellem Niveau (*Hajós-Korcsok und Sharp, 1999a*).

In Bezug auf das dopaminerge System wurde im Rahmen mehrerer *in vivo* Mikrodialyse-Studien nachgewiesen, dass die Freisetzung von DA im Präfrontalkortex (*Iyer und Bradberry, 1996*) und Striatum (*Benloucif und Galloway, 1991; Yi et al., 1991; Benloucif et al., 1993; De Deurwaerdere et al., 1997*) durch die Behandlung mit 5-HT oder dessen Agonisten gefördert wird und extrazelluläres DA im Frontalkortex durch verschiedene 5-HT-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin, Clomipramin, Imipramin erhöht wird. Die systemische Behandlung von Ratten mit dem selektiven 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten 8-OH-DPAT kann die Aktivität der dopaminergen Neurone erhöhen (*Prisco et al., 1994*).

Darüber hinaus konnten mittels Autoradiographie (*Leger und Descarries, 1978*) und immunhistochemischen Methoden (*Pickel et*





*al.*, 1977) Hinweise dafür gefunden werden, dass die noradrenergen Neurone im LC dichte serotonerge Projektionen aufweisen und die Synthese von NA im LC durch 5-HT reguliert wird. Elektrophysiologische und biochemische Studien zeigen, dass 5-HT die noradrenerge Neurotransmission tonisch reguliert und eine Rolle in der Hemmung der Funktion noradrenerger Neurone im LC spielt (*Haddjeri et al.*, 1997; *McRae-Degueurce et al.*, 1982), da die Beschädigung der serotonergen Neurone in der Raphe mit dem selektiven 5-HT-Neurotoxin 5,7-Dihydroxytryptamin (5,7-DHT) zur Erhöhung der spontanen Aktivität noradrenerger Neurone (*Haddjeri et al.*, 1997) und der Tyrosinhydroxylase im LC führt (*McRae-Degueurce et al.*, 1982). Ebenso werden serotonerge Neurone der dorsalen Raphe intensiv durch noradrenerge Projektionen vom LC innerviert (*Anderson et al.*, 1977; *Baraban und Aghajanian*, 1981). Die Aktivität der serotonergen Neurone wird durch die Aktivierung des  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptors erhöht (*Baraban und Aghajanian*, 1980; *Szabo et al.*, 1999), während die Aktivierung des  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptors oder die Behandlung mit den  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonisten die Aktivität reduziert (*Mongeau et al.*, 1997).

## 1.4 Ätiopathogenese der Depression

Die Entstehung von Depressionen ist im Sinne des Vulnerabilitätskonzeptes (anlagebedingte Vulnerabilität) als multifaktoriell bedingt anzusehen. Die depressionsfördernde Wirksamkeit eines Lebensereignisses wird vor allem durch die



individuelle Disposition des betreffenden Menschen bestimmt (Möller *et al.*, 2001).

### **1.4.1 Genetik**

Durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte eine genetische Disposition belegt werden. So zeigte sich bei Verwandten ersten Grades eine familiäre Häufung affektiver Erkrankungen, wobei das Erkrankungsrisiko der Kinder bei einem erkrankten Elternteil für unipolare Depressionen ca. 10%, bei bipolaren Psychosen ca. 20 % beträgt. Leiden beide Elternteile an bipolaren affektiven Psychosen, liegt das Morbiditätsrisiko der Kinder bei 50% bis 60%. Bei etwa der Hälfte der bipolaren Patienten besteht eine affektive Erkrankung bei einem Elternteil. Die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge liegt bei ca. 65% (bei bipolarem Verlauf ca. 80%, bei unipolarem Verlauf ca. 50%), für zweieiige Zwillinge bei ca. 20%. Adoptivstudien bestätigten die Bedeutung genetischer Faktoren (Möller *et al.*, 2001).

### **1.4.2 Neurobiologische Faktoren**

Die sogenannte Monoaminhypothese besagt, dass Depressionen durch ein relatives oder absolutes Amindefizit (Noradrenalin- bzw. Serotoninmangel) verursacht werden. Diese Hypothese wird durch den Wirkmechanismus der Antidepressiva erhärtet, welche die Aminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. Gleichzeitig



kommt es zu Veränderungen der Dichte und Sensitivität der Rezeptoren (Möller *et al.*, 2001).

Vor ca. 50 Jahren erkannten Kety *et al.* bereits, welche Rolle Noradrenalin bei der Entstehung von Depressionen spielt und so konnte im Jahre 1965 durch Messung erniedrigter Noradrenalin-Konzentrationen an adrenergen Rezeptoren durch Schildkraut *et al.* die erste Katecholaminhypothese aufgestellt werden. Entsprechend formulierten Coppen *et al.* 1967 die Serotonin- und Janowsky 1972 die Acetylcholinhypothese der Depression als deren ätiologisches Erklärungsmodell (Schildkraut *et al.*, 1965; Coppen *et al.*, 1967; Janowsky *et al.*, 1972; Meltzer und Lowy, 1987). All diese Modelle gingen von Transmitterveränderungen an den jeweiligen Synapsen während einer Depression aus.

Die Serotoninkonzentration (5-HT) im Gehirn ist abhängig von der Plasmakonzentration der essentiellen Aminosäure Tryptophan, aus der Serotonin gebildet wird. Verschiedene Studien belegten, dass ein Mangel an Tryptophan ein Rezidiv einer depressiven Erkrankung auslösen kann (Delgado *et al.*, 1990, 1991). Weiterhin konnten erniedrigte Konzentrationen des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA) im Liquor depressiver Patienten nachgewiesen werden. Dabei erwies sich, dass depressive Patienten mit Suizidversuchen einen besonders niedrigen 5-HIAA-Spiegel aufwiesen (Asberg *et al.*, 1976b).

Ähnliche Effekte konnten durch Blockade der Noradrenalinsynthese mit Hilfe des Enzyms Tyrosinhydroxylase erzielt werden (Delgado *et al.*, 1993).



Diese Hypothesen wurden gestützt sowohl durch die Aufklärung des Wirkmechanismus der Antidepressiva – welche die Aminkonzentration im synaptischen Spalt entweder durch Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und/oder Serotonin oder durch Blockade des Abbaus erhöhen – als auch der zufälligen Entdeckung, dass das Antihypertensivum Reserpin Depressionen verursacht, indem es die Katecholamin- und Serotoninkonzentrationen im Gehirn senkt (*Kuhn, 1957; Lehman und Kline, 1983*).

Um die komplexe Ätiologie der Depression zu erklären, reicht die Betrachtung isolierter Neurotransmittersysteme jedoch nicht mehr aus. Es wird angenommen, dass Rezeptoren und Second Messenger sowie die Genregulation bei depressiven Patienten verändert sind.

Molekularpharmakologische Studien zeigen, dass antidepressive Therapiemaßnahmen nach initialer Modulation der Neurotransmitter-Rezeptor-Interaktion jenseits der Synapse auch Signaltransduktionskaskaden und Gentranskriptionsmechanismen beeinflussen und schließlich eine veränderte Expression bestimmter Zielgene auslösen. Diese Gene kodieren häufig auch für Moleküle, die eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung neuronaler und synaptischer Plastizität spielen. Länger andauernde antidepressive Behandlung beeinflusst beispielsweise das cAMP-Second-Messenger-System und erhöht die Expression neurotropher Faktoren. Darüber hinaus kann durch Antidepressiva die Neuroneogenese im Hippokampus gesteigert werden (*Thome et al., 2002*).



### 1.4.3 Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse

Während der depressiven Krankheitsperiode ist eine Dysregulation des HPA-Systems zu beobachten, welche sich in einer erhöhten zerebralen CRH-Aktivität und Stimulation der HPA-Achse mit erhöhter Basalsekretion von ACTH und Cortisol (*Halbreich et al., 1985; Linkowski et al., 1987*), einer verminderten Suppression von Cortisol nach Gabe des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason (DEX) im einfachen Dexamethason-Suppressionstest (DST) (*Stokes et al., 1975; Carroll et al., 1981*) und einer verminderten ACTH-Sekretion nach Gabe von CRH bei normaler Cortisolsekretion manifestiert (*Dinan, 1994; Gold et al., 1984, 1986; Holsboer et al., 1984, 1986, 1987a, 1987b; Amsterdam et al., 1987; Lesch et al., 1988; Risch et al., 1988; Rupprecht et al., 1989*).

Die erhöhte zerebrale CRH-Sekretion ist im Liquor und das erhöhte basale Cortisol in Serum oder Urin nachweisbar (*Gibbons et al., 1962; Sachar et al., 1973b; Carroll et al., 1976a; Stokes et al., 1984; Nemeroff et al., 1984*). Weiterhin konnte eine erhöhte Anzahl CRH-sezernierender Neurone im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gefunden werden (*Raadsheer et al., 1994*). Es wird angenommen, dass diese CRH-Hypersekretion zumindest teilweise zur HPA-Achsen-Hyperaktivität bei depressiven Patienten beitragen könnte (*Nemeroff et al., 1984, 1988*).

Die Cortisol-Hypersekretion ist zum Teil reversibel, wenn die psychopathologische Symptomatik der Depression zurückgeht (*Linkowski et al., 1987; Goetze und Tölle, 1987*).



Das Ausmaß der Cortisol- und ACTH-Hypersekretion hängt hierbei vom Alter, der Schwere der Depression und vom Typ der Depression ab (*von Bardeleben und Holsboer, 1991*). Die Dysregulation der HPA-Achse ist bei Patienten mit bipolar affektiver Störung ausgeprägter als bei Patienten mit unipolar affektiver Störung (*Rybakowski und Twardowska, 1999*). Die Münchner Vulnerabilitätsstudie belegte, dass Probanden, die einer Familie mit hoher erblicher Belastung an Depressionen angehören, jedoch selbst nie an einer psychischen Erkrankung litten, abnorm hohe Cortisolwerte im DEX/CRH-Test aufweisen. So konnte den Probanden mit diesen für Depressionen typischen Veränderungen der HPA-Achse ein höheres Risiko eine Depression zu entwickeln, zugeschrieben werden (*Holsboer et al., 1995; Modell et al., 1998*). Zusätzlich konnte während der depressiven Krankheitsperiode eine Vergrößerung der Nebennierenrinde festgestellt werden (*Nemeroff et al., 1992; Dinan, 1994; Rubin et al., 1995*). Wichtige Afferenzen für die Stimulation der hypothalamischen CRH-Sekretion sind die serotonergen Neurone der Raphe-Kerne sowie die noradrenergen Neurone in Hirnstamm und LC (*Commons et al., 2003; Maes et al., 1995; Weidenfeld et al., 2002; Valentino et al., 1983; Butler et al., 1990; Lechner und Valentino, 1999; Dayas et al., 2001*). Diese Hirnstammneurone stellen Verbindungen zum Hypothalamus und vor allem zu neuroendokrinen Regelkreisen her sowie zu jenen Kerngebieten, die Emotionen integrieren, wie der Amygdala (Kerngebiet im medialen Teil des Temporallappens). Es fanden sich Hinweise dafür, dass die Amygdala ihrerseits Afferenzen aus hippocampalen Strukturen sowie dem basalen Vorderhirn erhält. Die



enge Vernetzung zwischen diesen Regionen macht deutlich, dass diese Systeme nicht isoliert betrachtet werden können (*Lechner und Valentino, 1999; Mello et al., 1992a,b*). Eine Stimulation der Amygdala beispielsweise führt zu vermehrter CRH-Freisetzung aus dem Hypothalamus (*Weidenfeld et al., 1997, 2002*), während eine negative Feedback-Hemmung der Amygdala durch systemisch applizierte Glukokortikoide bisher nicht erwiesen werden konnte, diese im Gegenteil sogar die CRH-Expression in der Amygdala stimulieren, während die CRH-Expression im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus hierdurch supprimiert wird (*Kasckow et al., 1997; Makino et al., 1994*). CRH-mRNA konnte auch außerhalb von Kerngebieten des PVN gefunden werden, beispielsweise im Bed nucleus der Stria terminalis, im Nucleus centralis der Amygdala und im Nucleus supraopticus des Hypothalamus. Da jedoch von diesen nur der PVN auf Änderungen der peripheren Glukokortikoid-Konzentration reagiert, ist anzunehmen, dass nur CRH aus dem PVN an der Kontrolle der HPA-Achsenfunktion beteiligt ist (*Beyer et al., 1988*).

Da der Amygdala eine besondere Bedeutung bei Gedächtnisfunktionen für aversive Reize zukommt (*Roozendaal und McGaugh, 1996; Roozendaal et al., 1999*) und in der Depression eine verstärkte Aktivierung der Amygdala beschrieben wurde (*Drevets, 1999; Frodl et al., 2002*), könnte diesem Kerngebiet eine zentrale Rolle für die neuroendokrinen Veränderungen bei Patienten mit Major Depression zukommen.



#### 1.4.4 Kortikoidrezeptor-Hypothese der Depression

Während der letzten Dekade ließ sich durch zahlreiche Studien nachweisen, dass eine Dysregulation der HPA-Achse eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Depressionen spielt (*Holsboer, 2000*). Die neuroendokrinologische Hypothese der Depression besagt, dass eine Normalisierung dieser Dysregulation mit einer Response auf antidepressive Therapie assoziiert ist und sogar notwendige Voraussetzung einer klinischen Remission sei (*Holsboer, 2000*), während eine persistierende Cortisol-Hypersekretion während des DEX/CRH-Tests zum Entlasszeitpunkt trotz klinischer Besserung ein Prädiktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko der folgenden 6 Monate sein könnte (*Zobel et al., 1999, 2001*).

Biologische Stressmediatoren wie Cortisol scheinen einen protektiven Effekt während schwerer Stressbelastungen auszuüben (*McEwen, 1998*). Die physiologische Antwort auf Stressoren besteht zunächst in einem Anstieg endogener Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin), welche die Stressantwort eines Organismus initiieren. Der etwas später einsetzende Anstieg von Cortisol nach vorausgehender Aktivierung von CRH und ACTH ist dann in der Lage, diese katecholaminerge Stressantwort einzudämmen und schließlich zu beenden (*Kapfhammer, 1999b*).

Die Kortikoidrezeptor-Hypothese der Depression nimmt an, dass die primäre Pathologie der Depression durch eine veränderte Funktion oder Kapazität der Kortikoidrezeptoren bedingt ist, was zur Folge hat, dass die negative Rückkopplung durch Kortikoide abgeschwächt ist und somit zu einer vermehrten Produktion und Sekretion von





CRH führt (*Pariente et al., 1995; Modell et al., 1997*). Die CRH-Genexpression und -sekretion wird durch negative Rückkopplung über Kortikoidrezeptoren reguliert, welche bei einer Funktionsstörung unfähig sind, die CRH-Sekretion zu supprimieren, was schließlich in einer CRH-Hypersekretion resultiert.

Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhöhte zerebrale Sekretion von CRH mit Verhaltensveränderungen assoziiert ist, die im Tiermodell als Depressionsäquivalente angesehen werden (*Owens und Nemeroff, 1993; Reul und Holsboer, 2002; van Gaalen et al., 2002a,b*). Die Effekte von CRH werden durch die spezifischen Rezeptorsubtypen CRH1 und CRH2 vermittelt (*Chalmers et al., 1995*). Dabei scheinen die CRH1-Rezeptoren im Hypothalamus und Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Rezeptoren im Hippokampus vor allem für die neuroendokrine Regulation, die CRH2-Rezeptoren vor allem für die emotionale Integration wichtig zu sein (*Chalmers et al., 1995; Heilig et al., 1994; McCarthy et al., 1999; Reul und Holsboer, 2002*).

Bei einer Studie, in der während des DEX/CRH-Tests Dexamethason in drei unterschiedlichen Dosierungen verwendet wurde, erfolgte eine Suppression erst bei höheren Dosierungen, was durch eine Beeinträchtigung negativer Feedback-Mechanismen bedingt sein und möglicherweise auf verminderte Sensitivität von Kortikoidrezeptoren zurückgeführt werden könnte (*Modell et al., 1997*). In Übereinstimmung hierzu wurde festgestellt, dass durch die chronisch erhöhte CRH-Sekretion eine Down-Regulation der CRH-Rezeptoren erfolgt und schließlich eine reduzierte Anzahl von CRH-



Rezeptoren in den betreffenden Hirnregionen resultiert (*Nemeroff et al., 1988*).

Die Münchner Vulnerabilitätsstudie geht von der Annahme aus, dass bei depressiven Patienten die Kortikoidrezeptorfunktion genetisch verändert sei (*Holsboer, 1995; Modell et al., 1997, 1998*). In Post-mortem-Studien wurde bei Suizidopfern eine chronische Überaktivität der HPA-Achse festgestellt, die sich in einer Nebennierenrindenhypertrophie (*Dorovini-Zis und Zis, 1987*), einer Downregulation von CRH-Rezeptoren (*Nemeroff, 1988*) und einer Konzentrationserhöhung der Proopiomelanokortin-mRNA (dem Vorläufer von ACTH) im HVL, manifestiert (*Lopez et al., 1992*).

Die Annahme, dass die für den negativen Feedback-Mechanismus verantwortliche Kortikoidrezeptor-Funktion in der Depression verändert und ursächlich an der Entstehung beteiligt ist, wird weiterhin von Studien gestützt, in denen Langzeiteffekte von Antidepressiva auf das HPA-System nachgewiesen wurden (*Holsboer et al. 1996*). Antidepressiva führen zu einer erhöhten Synthese von Kortikoidrezeptoren und damit zu einer Normalisierung der HPA-Achse. Beispielsweise stimuliert Desipramin *in vitro* an Zelllinien ein Promotor-Gen und steigert dadurch die mRNA des Glukokortikoidrezeptors und damit seine Bindungskapazität (*Pepin et al., 1992*).

Ähnlich zeigten Ratten, welche über mehrere Wochen hinweg mit Antidepressiva behandelt worden waren, eine verminderte HPA-Antwort auf kognitive Stressoren, parallel hierzu war die Expression von Mineralokortikoid- und Glukokortikoidrezeptoren erhöht, die



Produktion von CRH-mRNA hingegen war vermindert (*Reul et al. 1993, 1994*).

Die genannten Befunde weisen darauf hin, dass eine Veränderung der Kortikoidrezeptoren ursächlich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind.

## **1.5 Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test)**

Der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) wird heute als anerkanntes Verfahren zur Funktionsprüfung der HPA-Achse bei depressiven Patienten angewandt. Die Einnahme des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason bewirkt bei gesunden Individuen durch negative Rückkopplung eine Suppression der ACTH- und nachfolgend der Cortisolfreisetzung durch Bindung an Glukokortikoidrezeptoren kortikotropher Zellen. Er ermöglicht somit die Einstufung der Testpersonen in Suppressoren und Nonsuppressoren (*Carroll et al., 1981; Arana et al., 1985*).

Die Sensitivität des DST ist jedoch während einer depressiven Episode mit ca. 44% nur mäßig (*Arana et al., 1985; Berger et al., 1988*) und kann durch Anwendung des kombinierten Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulationstests (DEX/CRH-Test) auf ca. 80% gesteigert werden, wobei sich die Sensitivität durch Bündelung der Patienten in verschiedene Altersstufen noch weiter steigern lässt (*Heuser et al., 1994*).



## **1.6 Antidepressive Therapie**

### **1.6.1 Medikamentöse Therapie**

Nach der Entdeckung des ersten trizyklischen Antidepressivums Imipramin (*Kuhn, 1957*) sind mittlerweile ca. 35 verschiedene Wirkstoffe weltweit erhältlich (*Bauer et al., 2002a*). Die Einteilung der Antidepressiva kann nach ihrer chemischen Struktur, nach ihren pharmakologisch-biochemischen Wirkeigenschaften oder nach klinisch-therapeutischen Wirkprofilen erfolgen. Im Folgenden werden einige geläufige Substanzklassen näher erläutert, ohne dabei einer der genannten Einteilungskriterien streng zu folgen.

Zu den Antidepressiva der ersten Generation zählen die trizyklischen Antidepressiva, unter anderem Imipramin, Clomipramin, Amitriptylin und Doxepin, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt hemmen.

Weitere Antidepressiva der ersten Generation sind die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), die über eine Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase wirken, das für den Abbau von Serotonin und Noradrenalin verantwortlich ist. Beispiele hierfür sind der irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin und der neuere und reversible MAO-Hemmer Moclobemid.

Die nach 1980 zugelassenen „neueren“ Antidepressiva zeichnen sich dadurch aus, dass sie bei spezifischer Wirkung auf serotonerge und noradrenerge Systeme ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine geringere Toxizität als die trizyklischen Antidepressiva besitzen (*Leonard, 1993; Feighner, 1999; Montgomery, 1999; Möller, 2000*).



Zur zweiten Generation der Antidepressiva zählen somit die rezeptorspezifischen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin oder Citalopram, die spezifischen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) wie Reboxetin, die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie Venlafaxin, die noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSA) wie Mirtazapin, die dual-serotonergen Antidepressiva (DSA) wie Trazodon und Nefazodon und atypische Agenzien wie Bupropion als selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, die allesamt spezifisch einen oder mehrere zentrale Rezeptoren binden (*Stahl, 1998; Feighner, 1999; Westenberg, 1999*).

Unabhängig von der initialen Wahl des Antidepressivums respondieren 30% bis 50% der Patienten mit einer akuten Depression trotz ausreichender Dauer und Dosis nicht suffizient auf eine medikamentöse Therapie (*Thase und Rush, 1995*).

Zur Überwindung einer Therapieresistenz (partielle Response oder Nonresponse) wurden unterschiedliche Behandlungsstrategien erarbeitet (*Amsterdam, 1991; Nolen et al., 1994*). Die Hauptstrategien beinhalten (1) Wechsel in eine andere Antidepressiva-Klasse; (2) Wechsel zu einem neueren Antidepressivum derselben Klasse; (3) Kombination zweier Antidepressiva verschiedener Klassen; (4) Augmentation mit einer anderen Substanz (z.B. Lithium oder Thyroidhormon); (5) Kombination mit psychotherapeutischer Intervention (*Bauer et al., 2002a*).



Weiterhin respondieren 50% der Nonresponder auf erste antidepressive Therapie auch auf einen zweiten Therapiezyklus nicht, eine residuelle Gruppe bleibt auch nach zwei oder mehr Zyklen therapieresistent (*Nierenberg und Amsterdam, 1990; Möller, 1994; Nemeroff, 1996-97; Burrows et al., 1994*) und einige dieser Patienten entwickeln einen chronischen Krankheitsverlauf (*Scott, 1988; Thase und Rush, 1995*).

Patienten mit Major Depression und psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen) zeigen bessere Responseraten bei Kombination eines Antidepressivums mit einem Neuroleptikum (Perphenazin), als bei Monotherapie mit beiden Substanzen (*Spiker et al., 1985; Rothschild et al., 1993*).

Zur Überwindung einer Therapieresistenz ist eine Lithiumaugmentation vorteilhaft (*Linden et al., 1994; De Montigny, 1994; Nemeroff, 1996-97; Nelson, 1998; Rouillon und Gorwood, 1998; Shelton, 1999; Bauer et al., 2002a, 2002b, 2003b*). Ca. 50-60% der Patienten respondieren auf dieses Verfahren, wobei es bei 20% der Responder bereits innerhalb der ersten zwei bis vier Tage nach Lithiumgabe zu einer klinisch relevanten Symptomreduktion bis hin zur Vollremission kommt (*Katona, 1988*).

## **1.6.2 Nicht-medikamentöse Therapiestrategien**

Psychotherapie kann als initiale Therapieoption bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Depression angewandt werden, in Kombination mit medikamentöser Therapie auch bei Patienten mit



schwereren Formen der Depression sowie Patienten mit partieller Response auf antidepressive Medikation (*Rush und Thase, 1999*).

Bei der saisonal abhängigen Depression gilt sowohl die Lichttherapie, als auch die medikamentöse Therapie mit SSRI als Therapie der ersten Wahl (*Lam et al., 1995; Ruhrmann et al., 1998; Lee und Chan, 1999*).

In einigen Studien wurde belegt, dass das Extrakt von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) bei leicht- bis mittelgradiger Depression wirksam (*Linde et al., 1996; Laakmann et al., 2002*) und gegenüber Placebo überlegen ist (*Kim et al., 1999; Williams et al., 2000; Linde und Mulrow, 2000*). Dieser Nachweis konnte jedoch bei schwergradiger Depression nicht erbracht werden (*Shelton et al., 2001a*).

Tagesschwankungen der Depressivität sowie die bei vielen depressiven Patienten typischen Durchschlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen sind Ausdruck einer zirkadianen Rhythmusstörung, bei der verschiedene biologische Rhythmen desynchronisiert sind. Die antidepressive Wirksamkeit der Schlafentzugstherapie ist möglicherweise auf eine Resynchronisation dieser Rhythmen zurück zu führen (*Möller et al., 2001*). Mittels kompletter oder partieller Schlafentzugstherapie wurde eine transiente und am selben Tag einsetzende Verbesserung der depressiven Symptomatik bei ca. 60% der behandelten Patienten beobachtet (*Kuhs und Tölle, 1991; Wirz-Justice und Van den Hoofdakker, 1999*).



Die Wirksamkeit der Elektrokrampftherapie (EKT) bei der Behandlung der Major Depression ist gut belegt (*Nobler und Sackeim, 2000; Fink, 2001*). Es zeigte sich, dass die EKT Placebo, simulierter EKT und medikamentöser Therapie mit trizyklischen Antidepressiva überlegen ist (*American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy, 1990; AHCPR, 1993b; American Psychiatric Association, 2000*). Bei einer Remissionsrate von 60% bis 80% werden maximale Responderaten nach zwei bis vier Wochen erreicht (*Kennedy et al., 2001*). Indikationen zur EKT sind die schwere psychotische Depression, die schwere Depression mit psychomotorischer Verlangsamung oder Stupor, die therapieresistente Depression sowie anhaltende Essensverweigerung und schwere Suizidalität (*American Psychiatric Association, 2000*). Auch bei Patienten, die auf frühere EKT respondierten, kann eine weitere EKT indiziert sein (*Paykel, 1988; Bauer et al., 2002a*). Ohne anschließende Erhaltungstherapie wurde eine erhöhte Rezidivrate beobachtet, wobei sich die meisten Rezidive innerhalb der ersten sechs Monate nach EKT ereigneten (*Bourgon und Kellner, 2000*). Experimentelle Verfahren sind die transkranielle Magnetstimulation, die Vagusnervstimulation und die Thyroxin-Hochdosisbehandlung (*Bauer et al., 2002a*).





## 1.7 Mirtazapin

### 1.7.1 Allgemeines

Mirtazapin ist ein tetrazyklisches Piperazinoazepin und ein Pyridyl-Analogen des Mianserin. Es wird unter anderem unter den Handelsnamen Remeron<sup>®</sup> und Remergil<sup>®</sup> vertrieben. Bei der Mirtazapin-Struktur fehlt die basische Seitenkette, von der angenommen wird, dass sie für die anticholinerge Wirkung der Trizyklika verantwortlich ist. Mirtazapin ist ein Racemat (50/50) von R-Mirtazapin und S-Mirtazapin Enantiomeren. Sein chemischer Name lautet 1, 2, 3, 4, 10, 14b-Hexahydro-2-methylpyrazino- [2,1-a] pyrido [2,3-c] [2] benzazepin und die Summenformel ist C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> (*Drug Bank, Mirtazapine (APRD00685), 2007*).

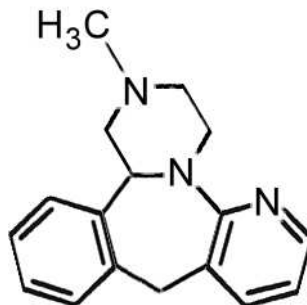


Abbildung 2: Molekülstruktur von Mirtazapin



## 1.7.2 Wirkung von Mirtazapin

Mirtazapin ist eine Substanz aus der neuen Klasse der noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkenden Antidepressiva (NaSSA). Im Gegensatz zu anderen Antidepressiva hemmt Mirtazapin die Wiederaufnahme von Noradrenalin oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt nicht, sondern agiert vielmehr als Antagonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -, postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>- sowie histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Mirtazapin erhöht die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission sehr differenziert über Blockade präsynaptischer noradrenerger  $\alpha_2$ -Autorezeptoren und präsynaptischer serotonerger  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren (*De Boer et al., 1994, 1995a,b,c*).

Durch Blockade noradrenerger präsynaptischer  $\alpha_2$ -Autorezeptoren verstärkt Mirtazapin die Freisetzung von Noradrenalin. Noradrenerge Neurone modulieren die Impulsrate von serotonergen Neuronen über  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren, die auf den serotonergen 5-HT-Neuronen lokalisiert sind. Über diese  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren stimuliert das durch Mirtazapin freigesetzte Noradrenalin die Freisetzung von Serotonin.

Zusätzlich hemmt Mirtazapin  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren am präsynaptischen Ende des 5-HT-Neurons speziell im Hippokampus und verhindert dadurch, dass Noradrenalin die Serotoninfreisetzung hemmt (noradrenerge Rückkopplungshemmung).

Somit steigert es die Noradrenalin-Ausschüttung in den synaptischen Spalt und bewirkt dadurch -  $\alpha_1$ -rezeptorvermittelt - eine Erhöhung



der Impulsrate der 5-HT-Neurone und insgesamt der serotonergen (5-HT-) Neurotransmission (*De Boer, 1994, 1995a,b,c; Montigny et al., 1995; Haddjeri et al., 1995*).

Da es postsynaptische 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren blockiert, über die in erster Linie unerwünschte Wirkungen im Rahmen der Depressionsbehandlung vermittelt werden, bewirkt die noradrenerg vermittelte erhöhte Serotonin-Ausschüttung eine selektive Aktivitätssteigerung der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Dieser Wirkmechanismus erklärt die ausgeprägte antidepressive Wirkung der Substanz, sie wirkt schlaffördernd und anxiolytisch bei gleichzeitig verminderter Nebenwirkungsrate (*De Boer, 1995a,b,c*).

Darüber hinaus wurde belegt, dass Mirtazapin im Gegensatz zu Wiederaufnahmehemmern signifikant die Cortisol- und ACTH-Sekretion bei gesunden Personen inhibiert (*Laakmann et al., 1999; Schüle et al., 2002a*). Verschiedene Arbeiten zeigten, dass Synthese und Freisetzung von hypothalamischem CRH *in vitro* (*Buckingham und Hodges, 1979a; Jones et al., 1979*) und *in vivo* (*Imura et al., 1973; Lewis und Sherman, 1984; Nakanishi et al., 1979*) von 5-HT stimuliert werden und der antiserotonerge Wirkstoff Cyproheptadin diesen Effekt unterdrücken kann (*Jones et al., 1979*). Aus diesem Grund scheint Serotonin auf hypothalamischer Ebene an der Physiologie der CRH-Stimulation beteiligt zu sein (*Cavagnini et al., 1976*). Weiterhin stellte sich heraus, dass eine Aktivierung von 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-, jedoch nicht 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren zu einem Anstieg des Plasmakortikosteronspiegels führt, wobei nach Berendsen et al. (1996) in diesem Zusammenhang die serotonerge



Modulation der CRH-vermittelten ACTH-Freisetzung eine wichtige Rolle spielt.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann bezüglich der serotonergen Cortisol-Sekretion angenommen werden, dass die nach Mirtazapin-Applikation beobachtete Cortisol-Inhibition zumindest teilweise durch eine 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptorblockade verursacht wird und in verminderter hypothalamischer CRH-Sekretion resultiert (*Laakmann et al., 1999; Schüle et al., 2002*).

Mirtazapin verfügt zusätzlich über antihistaminerge Eigenschaften, da es eine hohe Affinität zu histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptoren besitzt (*De Boer et al., 1988*). Histamin stimuliert die ACTH-Sekretion durch Aktivierung zentraler postsynaptischer H<sub>1</sub>- oder H<sub>2</sub>-Rezeptoren. Bei Probanden konnte der selektive H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist Meclastin die ACTH- und Cortisol-Stimulation im Insulin-Hypoglykämietest inhibieren, während GH- und Prolaktin-Konzentrationen unverändert blieben (*Allolio et al., 1983*). Antidepressiva mit H<sub>1</sub>-antihistaminergen Eigenschaften wie Imipramin, Doxepin, Mianserin, Desipramin und Amitryptilin inhibieren signifikant die Histamin-induzierte ACTH-Sekretion bei Ratten (*Reilly and Sigg, 1982*). In diesem Zusammenhang wäre denkbar, dass die H<sub>1</sub>-antihistaminergen Eigenschaften von Mirtazapin ebenfalls eine Rolle bei der Cortisol-Inhibition spielen (*Laakmann et al., 1999; Schüle et al., 2002*).

Mirtazapin hat eine geringe Affinität zu Muskarin- und Dopaminrezeptoren und hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin nicht (*De Boer et al., 1988*), anticholinerge und dopaminerge



Nebenwirkungen wurden somit nicht beobachtet (*Laakmann et al., 1999*).

Nach Applikation niedriger Dosen Mirtazapin (15 mg/die) wurden akut sedierende Effekte beobachtet, die auf die antihistaminerge Wirkung zurück zu führen sind, bei höheren Dosen (30-60 mg/die) scheint eine Aktivierung des noradrenergen Systems dem antihistaminerg sedierenden Effekt entgegen zu wirken (*De Boer, 1995*).

In kontrollierten klinischen Studien mit Schwerpunkt auf die Behandlung der mittelschweren und schweren Depression wurde die antidepressive Wirksamkeit von Mirtazapin versus Placebo belegt (*Smith et al., 1990; Vartiainen und Leinonen, 1994; Bremner, 1995; Claghorn und Lesem, 1995*). Mirtazapin unterschied sich schon ab der ersten Behandlungswoche in seiner Wirksamkeit von Placebo (*Bremner, 1995*). Weiterhin konnte eine dem Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Paroxetin und Citalopram vergleichbare Wirksamkeit sowie eine dem Fluoxetin und Trazodon überlegene Wirksamkeit belegt werden (*Amitriptylin: Mullin et al., 1996; Zivkov und de Jongh, 1995; Hoyberg et al., 1996; Clomipramin: Richou et al., 1995; Doxepin: Marttila et al., 1995; Paroxetin: Benkert et al., 2000; Citalopram: Leinonen et al., 1999; Fluoxetin: Wheatley et al., 1998; Trazodon: Van Moffaert et al., 1995*).



### 1.7.3 Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe wird Mirtazapin rasch und vollständig über den Gastrointestinaltrakt resorbiert und wird überwiegend in der Leber via Demethylierung und Hydroxylierung, gefolgt von Konjugation zu vier Metaboliten abgebaut. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa zwei Stunden erreicht. Über einen Dosisbereich von 15 bis 80 mg zeigt Mirtazapin eine lineare Pharmakokinetik (*Timmer et al., 1995, 1996*). Die absolute Bioverfügbarkeit liegt sowohl bei Einmal- als auch nach Mehrfachgabe bei 50% (*Voortman und Paanakker, 1995*). Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 85% und ist unspezifisch und reversibel (*Timmer et al., 2000*).

### 1.7.4 Biotransformation

Die meisten Antidepressiva werden durch das Cytochrome P450-System (CYP450) metabolisiert, einer großen Gruppe von Isoenzymen (mischfunktionellen Oxygenasen), die primär im endoplasmatischen Retikulum der Leber (aber auch im Darm) lokalisiert sind. Cytochrome P450 oxidieren Pharmaka unter Beteiligung von NADPH (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat, ein Wasserstoff transportierendes Koenzym) und O<sub>2</sub> und sind damit der wichtigste Katalysator bei der Biotransformation von Pharmaka. Von den bisher über 50 identifizierten CYP-Spezies sind das CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 und CYP3A4 die wichtigsten Isoenzyme zur Katalysierung der Biotransformation psychotroper Substanzen (*Brosen, 1998*). Die Biotransformation von Mirtazapin



erfolgt hauptsächlich durch die hepatischen Cytochrome (CYP) P450 Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4. Die Isoenzyme CYP1A2 und CYP2D6 spielen bei der Bildung des Hydroxymetaboliten eine Rolle, während das CYP3A4 notwendig ist für die Bildung des Demethyl- und N-Oxid-Metaboliten. Der Hauptmetabolit Demethyl-Mirtazapin hat nur eine geringe pharmakologische Aktivität. Die Bildung anderer aktiver Metaboliten ist mengenmäßig unbedeutend. Bei *in vitro* Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Demethyl-Mirtazapin zehnmal schwächer wirksam ist als die Muttersubstanz, der Muttersubstanz somit die pharmakologische Hauptaktivität zuzuschreiben ist. Auch wenn Mirtazapin ein Substrat der P450 Isoenzyme CYP 1A2, 2D6 und 3A4 ist, belegten *in vitro* Studien, dass es kein potenter Inhibitor oder Induktor dieser Enzyme ist, sodass die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nur gering sind (Fawcett und Barkin, 1998b; Timmer et al., 2000).

### **1.7.5 Ausscheidung**

Mirtazapin und seine Metaboliten werden nach oraler Gabe innerhalb weniger Tage mit dem Urin und Faeces quantitativ eliminiert. Innerhalb von vier Tagen werden 100% der Dosis über den Urin (bis zu 85%) und mit den Faeces (bis zu 15%) ausgeschieden. Bis zu 4% der oral verabreichten Dosis können unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.



Nach intravenöser Verabreichung an junge gesunde Männer wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 20 bis 40 Stunden gemessen, sodass eine tägliche Einmalgabe erfolgen kann (*Timmer et al., 2000*). Die Clearance von Mirtazapin beträgt nach intravenöser Applikation 31 L/h. Da die Substanz hauptsächlich über hepatisches Cytochrome P450 metabolisiert und hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden wird, kann die Clearance durch Leber- und Nierenfunktionsstörungen reduziert sein. Mäßige Leber- und Nierenfunktionsstörungen können zu einer Abnahme der Clearance bis zu 30% führen und dadurch einen Anstieg der Plasmaspiegel bewirken, während schwere Nierenfunktionsstörungen eine bis zu 50%ige Reduktion der Clearance bewirken können (*Timmer et al., 2000*).

### **1.7.6 Nebenwirkungen**

Die Serotoninwirkung wird über die verschiedenen 5-HT-Rezeptortypen vermittelt. Die Stimulation des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors führt zu antidepressiver und anxiolytischer Wirkung, eine Stimulation der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren zu Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit und sexuellen Funktionsstörungen, während eine Stimulation der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall assoziiert ist. Da Mirtazapin spezifisch postsynaptische 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren blockiert, wird die Wirkung des freigesetzten Serotonins ausschließlich über die 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vermittelt, die unerwünschten Serotonin-vermittelten Nebenwirkungen, die über 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren vermittelt





werden treten somit selten auf (*Richelson, 1994; Dubovsky und Thomas, 1995*).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Sedierung, Gewichtszunahme und orthostatische Dysfunktion (*Bauer et al., 2002a*). Im Gegensatz zu SSRI wurden nach Anwendung von Mirtazapin keine sexuellen Funktionsstörungen beobachtet (*Ferguson, 2001; Montejo et al., 2001*).

## **1.8 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Zahlreiche Studienergebnisse konnten nachweisen, dass eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindendachse eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt und dass Antidepressiva durch eine Normalisierung dieser HPA-Achsen-Dysregulation wirken.

Mirtazapin agiert als Antagonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -, postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>- sowie histaminergen H1-Rezeptoren. Es konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin akut die Cortisol- sowie die ACTH-Sekretion bei gesunden Probanden inhibiert.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Mirtazapin die Überaktivität des HPA-Systems speziell bei depressiven Patienten vermindert und ob hierbei ein Zusammenhang mit der klinischen Response besteht.



Hierfür wurden 20 Patienten mit einer Major Depression über den Zeitraum von fünf Wochen mit Mirtazapin behandelt. Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde vor Behandlung mit Mirtazapin (45mg/die), nach einer Woche und nach 5 Wochen durchgeführt.

Zusammenfassend stellen sich folgende Fragen:

- ❖ Hemmt Mirtazapin ebenfalls bei depressiven Patienten akut die Cortisol- sowie die ACTH-Sekretion, wie dies für gesunde Probanden nachgewiesen werden konnte?
  
- ❖ Besteht hierbei ein Zusammenhang mit der klinischen Response, wie dies von der Glukokortikoidrezeptor-Hypothese anzunehmen wäre?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienteilnehmer**

Im Rahmen der Studie nahmen 20 depressive Patienten (10 Männer, 10 Frauen) im Alter zwischen 22 und 71 Jahren am kombinierten Dexamethason-Suppressions-/CRH-Stimulationstest (DEX/CRH-Test) teil. Die Patientinnen und Patienten waren in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU München).



Nachdem die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München nach Vorlage des Studienprotokolls der Durchführung der Studie zugestimmt hatte, erklärten alle Patienten nach ausführlicher und sorgfältiger Aufklärung vor der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis gemäß der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (1964) und der aktualisierten Version von Hongkong (1989).

Zuvor wurden sie über mögliche Nebenwirkungen der Untersuchungssubstanzen in Kenntnis gesetzt (Gesichtsrotte und leichtes Wärmegefühl im Kopf-, Hals- und Oberarmbereich, leichte Geruchs- und Geschmacksstörungen, Engegefühl, leichte Puls- und Blutdruckveränderungen).

### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Die für die Studie relevanten Einschlusskriterien waren eine bipolare affektive Störung, eine depressive Episode, eine rezidivierende depressive Störung bzw. eine anhaltende affektive Störung nach ICD-10 (F31, F32, F33, F34) sowie eine Punktezahl von mindestens 18 auf der Hamilton-Depressionsskala (*HAMD, 21-item Version; Hamilton, 1960*).

### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien waren definiert durch

- ❖ somatische Erkrankungen



- ❖ Suchterkrankungen oder andere komorbide psychiatrische Diagnosen
- ❖ Schwangerschaft und Wochenbett
- ❖ hormonelle Kontrazeption und Hormonerersatztherapie
- ❖ Elektrokrampftherapie in der Vorgeschichte
- ❖ Einnahme psychotroper Substanzen in den letzten fünf Tagen vor Studienbeginn und im Verlauf der Studie (Benzodiazepinderivate, Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika, Depotneuroleptika; Ausnahme: Chloralhydrat bei Schlafstörungen).

Von 20 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden erhielten 7 Patienten mindestens 35 Tage vor Studienbeginn keinerlei psychopharmakologische Vormedikation, die restlichen Patienten waren mindestens 5 Tage vor Studienbeginn keinerlei psychotroper Medikation ausgesetzt, wobei hiervon sechs Patienten Trizyklika, fünf SSRI, einer Sulpirid und einer Opipramol erhielten (Tab. 1).

	Anzahl der Patienten (n = 20)	Tage vor Studienbeginn abgesetzt
Keine Vormedikation	7	≥ 35
Trizyklische Antidepressiva	6	≥ 5
SSRI	5	
Sulpirid	1	
Opipramol	1	

*Tabelle 1: Psychopharmakologische Vormedikation der n = 20 Patienten*



## **2.2 Studiendesign**

### **2.2.1 Untersuchungen vor Studienbeginn**

Neben der Erhebung einer Anamnese und eines vollständigen psychiatrischen Befundes wurden alle Patienten einer internistischen und neurologischen Untersuchung unterzogen. Bei dieser Untersuchung wurden die Routine-Laborparameter bestimmt (kleines Blutbild, Differentialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Nüchternblutzucker, Gesamteiweiß und Eiweiß-Elektrophorese, GPT, GOT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Triglyzeride, Cholesterin, Natrium, Kalium, Kalzium, Urinstatus und -sediment). Außerdem wurde von allen Patienten ein EEG, ein EKG ein Röntgen-Thorax sowie ein CCT angefertigt.

### **2.2.2 Studienablauf**

Die Patienten erhielten an Tag 0 um 22:00 Uhr 15 mg Mirtazapin, an Tag 1 wurde die Dosis auf 2 x 15 mg erhöht (08:00 und 22:00 Uhr), ab Tag 2 (bis einschließlich Tag 35) erhielten die Patienten die Maximaldosis von 45 mg/die, hierbei jeweils 15 mg um 08:00 und 30 mg um 22:00 Uhr (vgl. Abb. 3). Bei Schlafstörungen war Chloralhydrat bis 1000 mg/die als Begleitmedikation erlaubt.

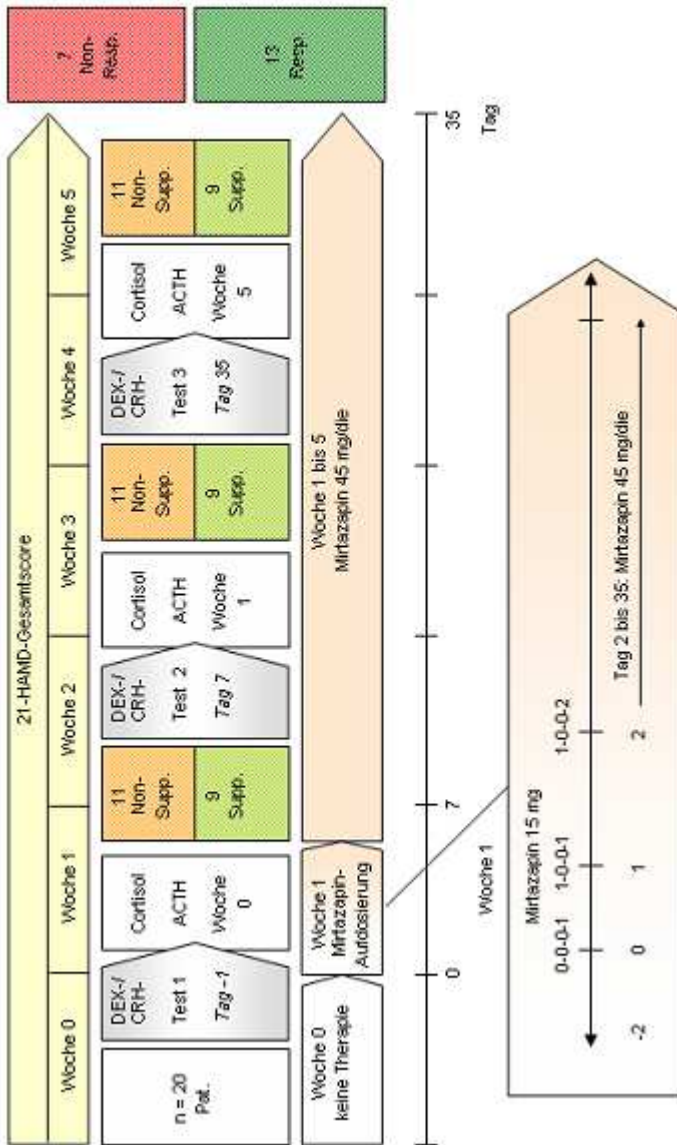


Abbildung 3: Graphische Übersicht über den Studienablauf



### **2.2.3 Untersuchungen während der Studie**

Der Schweregrad der Depression wurde wöchentlich (Tag -2, 7, 14, 21, 28 und 35) mit Hilfe der HAMD (21-item Version) erfasst. Die Untersuchung fand jeweils zwischen 09:00 und 11:00 Uhr statt, um den Einfluss eventueller Tagesschwankungen auf die Psychopathologie zu kontrollieren. Alle Untersucher waren erfahrene Psychiater und bezüglich hormoneller Messergebnisse verblindet.

### **2.2.4 Responsekriterien**

Anhand der wöchentlichen Untersuchungen mit Hilfe der HAMD konnten die Studienteilnehmer den beiden Gruppen Responder und Nonresponder zugeordnet werden.

Eine klinische Besserung bzw. Response wurde durch eine Reduktion von mindestens 50% des 21-HAMD-Gesamtscore nach 5 Wochen Mirtazapin-Therapie definiert.

- ❖ Responder:  $\geq 50\%$  Reduktion im 21-HAMD-Gesamtscore
- ❖ Nonresponder:  $< 50\%$  Reduktion im 21-HAMD-Gesamtscore

Nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin konnten 13 Patienten als Responder und 7 Patienten als Nonresponder definiert werden.



## **2.2.5 Kombiniertes Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test)**

Der DEX/CRH-Test wurde nach der etablierten Methode durchgeführt (*Heuser et al., 1994*). Hierfür erhielten alle Studienteilnehmer im Beisein des Pflegepersonals am Vorabend der Testung um 23:00 Uhr einmalig 1,5 mg Dexamethason (DEX) per os.

Am Tag der Testung wurden die Patienten um 14:00 Uhr in ein separates Untersuchungszimmer geführt, in dem sie von Stress abgeschirmt waren und gleichzeitig vom angrenzenden Laborraum aus mit einer Videoanlage überwacht werden konnten. Sie wurden gebeten, sich in Rückenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper in ein Bett zu legen und sich zu entspannen. Sie durften lesen, Musik hören, jedoch nicht essen, trinken oder rauchen, um Stressfaktoren zu vermeiden. Weiterhin durften sie während der gesamten Untersuchung nicht schlafen, da es in Tiefschlafphasen zu spontanen GH-Sekretionen kommen kann (*Murad und Haynes, 1985*). In regelmäßigen Abständen wurde die subjektive Befindlichkeit durch persönlichen klinischen Eindruck erfasst und protokolliert. Vor 14:15 Uhr wurde den Patienten ein intravenöser Venenverweilkatheter in eine Unterarmvene (Kubitalvene) gelegt und über Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) Infusomat-gesteuert (50 ml/h) offen gehalten. Der Infusionsschlauch wurde, um Irritationen der Patienten durch den Versuchsablauf zu vermeiden, durch eine lärmgeschützte Öffnung in das benachbarte Labor geführt. Es folgten Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 14:00





und 15:00 Uhr, danach jeweils viertelstündlich zwischen 15:15 und 16:15 Uhr (entsprechend  $t = -60, 0, 15, 30, 45, 60, 75$  min) über einen 3-Wege-Hahn aus dem Infusionsschlauch nach Abschalten des Infusomaten.

Die ersten 10 ml des Infusions-Blutgemisches wurden zunächst verworfen und anschließend 10 ml Vollblut entnommen. Nach jeder Blutentnahme wurde die Venenverweilkantile via Infusionsschlauch mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, um die Durchgängigkeit während des gesamten Testablaufes zu gewährleisten. Anschließend wurde der Infusomat wieder aktiviert. Jede Probe wurde sofort bei 4 Grad Celsius und 4000 Umdrehungen pro Minute 7 Minuten lang kühlzentrifugiert. Für die Bestimmung der Cortisol-Konzentration wurde Serum verwendet und für die ACTH-Bestimmung Plasma, welches anschließend abpipettiert wurde. Die EDTA-Röhrchen wurden aufgrund der Zerfallsempfindlichkeit von ACTH in Eis zwischengelagert und die Proben dann sofort bei  $-80^{\circ}\text{C}$  zur späteren Messung der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen verwahrt.

Analog zu den Blutentnahmen wurden Blutdruck und Puls gemessen und protokolliert. Um 15:02 Uhr wurden 100  $\mu\text{g}$  humanes CRH (hCRH, Clinalfa AG, Läuflingen/Schweiz) gelöst in 1 ml Lösungsmittel (0,02% HCl) als Bolus innerhalb von 30 Sekunden injiziert und mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült (vgl. Abb. 4).

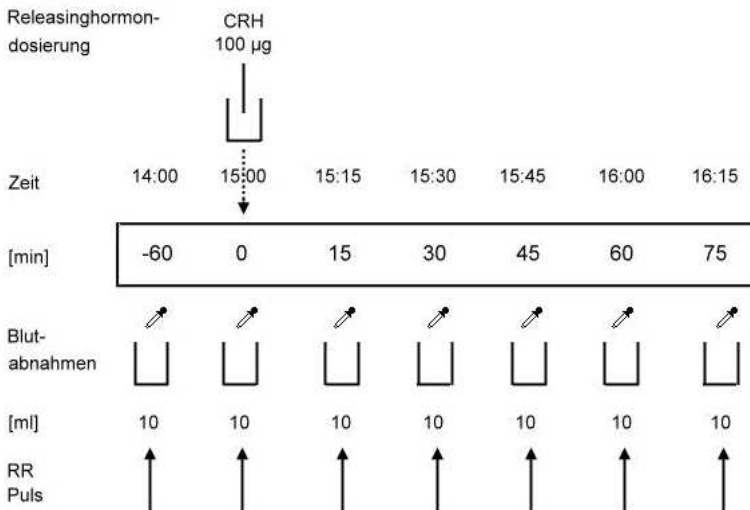


Abbildung 4: Applikationsschema

Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde insgesamt 3 Mal durchgeführt. Test 1 fand noch vor Mirtazapin-Therapie an Tag -1 (Woche 0) statt und wird im Folgenden als Baseline bezeichnet. Test 2 wurde an Tag 7 (Woche 1) durchgeführt und Test 3 an Tag 35 (Woche 5). Die orale Dexamethason-Gabe war jeweils am Vorabend um 23:00 Uhr.

Beim ersten DEX/CRH-Test (Woche 0) waren alle Patienten noch untherapiert. Nach Test 1 wurde bei allen Patienten Mirtazapin innerhalb von 3 Tagen zu einer Dosis von 45 mg/die aufdosiert. Während Test 2 (Woche 1) und Test 3 (Woche 5) waren alle Patienten mit einer kontinuierlichen Mirtazapin-Monotherapie von 45 mg/die therapiert.



## 2.3 Hormonanalyse

Die Hormonanalyse erfolgte für alle Blutproben zeitgleich am Ende der Studie und wurde vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München durchgeführt. Die Serum-Cortisolkonzentration wurde mit Hilfe eines kommerziellen Radioimmunoassay (Cortisol-RIA) der Firma DPC Biermann, Deutschland mit einer Sensitivität von 8,27 nmol/l bestimmt. Die ACTH-Plasmakonzentration wurde mit einem immunoradiometrischem Test (ACTH 100T Kit) der Firma Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, Kalifornien, U.S.A. mit einer Sensitivität von 0,11 pmol/l gemessen. Hierbei lag die Inter- und Intraassayvariabilität unter 5%.

## 2.4 Statistische Analyse der Daten

Die Einnahme von Dexamethason bewirkt bei gesunden Individuen durch negative Rückkopplung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindennachse eine Suppression der ACTH- und nachfolgend der Cortisolfreisetzung und ermöglicht somit eine Einstufung der Testpersonen in Suppressoren und Nonsuppressoren. Eine Nonsuppression während des DEX/CRH-Tests wurde durch folgende Grenzwerte definiert:

- ❖ Cortisol-Konzentration vor Applikation von 100 µg CRH  
≥ 50 nmol/l
- ❖ Cortisol-Konzentration nach Applikation von 100 µg CRH  
≥ 70 nmol/l



Da in der Literatur bisher keine Grenzwerte für größere Kollektive beim DEX/CRH-Test definiert worden sind, wurden diese Grenzwerte am Median der basalen Cortisol-Konzentration vor und der maximalen Cortisol-Konzentration nach Stimulation mit 100 µg CRH ausgerichtet.

Als Basal-Konzentrationen (Basal-Cortisol und Basal-ACTH) wurden die jeweiligen Hormonkonzentrationen um 15:00 Uhr vor CRH-Applikation bezeichnet ( $t = 0$ ). Diese entsprechen zu diesem Zeitpunkt dem standardmäßigen Dexamethason-Suppressionstest (DST). Der höchste Wert nach CRH-Injektion wird als Peak bezeichnet. Die Cortisol- und ACTH-Konzentrationen in den Blutentnahmen um 15:00 Uhr spiegeln somit den supprimierenden Effekt des Dexamethasons wieder, während die Hormonkonzentrationen aus den übrigen Blutentnahmen den stimulierenden Effekt des CRH verdeutlichen. Während der konventionelle DST die via peripherer Glucocorticoid-Regulierung und endogener CRH-Aktivität erfolgende Kontrolle adrenaler Funktionen widerspiegelt, gibt die zusätzliche Gabe eines zentral wirksamen Hormons wie des CRH Aufschlüsse über vorliegende zentrale Regulationsstörungen.

Zur Bestimmung der hormonellen Antwort auf die CRH-Stimulation wurden bei den mit Dexamethason vorbehandelten Patienten die Total-AUC-Werte verwendet. Die AUC („area under the curve“, Fläche unter der Kurve) entspricht dem Flächenintegral der Hormonkonzentrationen und bezeichnet die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, welche als natürlicher Logarithmus der trapezoidalen Integration der sechs Messwerte zwischen 15:00 und



16:15 Uhr errechnet wurde (Trapezregel nach Simpson). Die Total-AUC (im Folgenden als AUC bezeichnet) stellt eine Messgröße für das Ausmaß der Cortisol- und ACTH-Erhöhung (AUC-Cortisol, AUC-ACTH) nach CRH-Applikation dar und kann als Maß für die Gesamthormonausschüttung angesehen werden.

Unterschiede zwischen Mirtazapin-Respondern bzw. -Nonrespondern und Suppressoren bzw. Nonsuppressoren zur Baseline wurden durch den Exakten Fisher-Test für Kontingenztafeln (qualitative Variable: Geschlecht) oder durch den zweiseitigen t-Test (Student-t-Test) für unverbundene Stichproben berechnet (quantitative Variablen: Alter, 21-HAMD-Gesamtscore, Dauer der depressiven Symptomatik vor stationärer Aufnahme, Anzahl bisheriger depressiver Episoden, Aufenthaltsdauer in Tagen). Der Zusammenhang zwischen Response- und Suppressionsstatus wurde mit Hilfe des Exakten Fisher-Tests für Kontingenztafeln auf Signifikanz geprüft.

Die Prüfung auf Korrelation zwischen der prozentualen Änderung der HAMD-Gesamtscore im Wochenverlauf mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basal-Konzentrationen und AUC-Werte wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman durchgeführt, da die Hormonwerte nicht normalverteilt waren. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test. Weiterhin wurden Korrelationen zwischen dem Alter und Basalkonzentrationen oder AUC-Werten zur Baseline mittels des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten auf Signifikanz geprüft. Zur Berechnung der Korrelation zwischen



Basal- und AUC-Werten für Cortisol und ACTH zur Baseline und dem Geschlecht wurde der Student-t-Test verwendet.

Da die Hormonwerte nicht normalverteilt waren, wurde zum Vergleich der endokrinologischen Parameter (DEX/CRH-Testergebnisse) und klinischen Parameter (21-HAMD-Gesamtscore) der Friedman-Test verwendet. So wurden basale und stimulierte Cortisol- und ACTH-Konzentrationen (AUC-Werte) während des DEX/CRH-Tests jeweils vor, nach einer Woche und nach 5 Wochen Mirtazapin-Behandlung zwischen Respondern und Nonrespondern sowie zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren auf statistisch signifikante Unterschiede verglichen. Die klinische Besserung bzw. antidepressive Wirksamkeit von Mirtazapin wurde analog dazu anhand der Änderung der 21-HAMD-Gesamtscores im Zeitverlauf der Wochen 0, 1, 2, 3, 4 und 5 sowie zwischen Baseline-Suppressoren und -Nonsuppressoren verglichen.

Im Anschluss wurde zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 der nichtparametrische Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Eine statistische Signifikanz wurde jeweils bei  $p < 0,05$  angenommen. Die statistische Datenanalyse erfolgte mit der Statistik- und Analyse-Software *SPSS* Version 12.0 und 15.0.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische und demographische Daten

Insgesamt wurden 20 Patienten, welche die Aufnahmekriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich hierbei ausschließlich um stationär betreute Patienten. Das Patientenkollektiv setzte sich aus zehn Männern und zehn Frauen im Alter zwischen 22 und 71 Jahren zusammen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $48,8 \pm 14,36$  Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die Anzahl der bisherigen depressiven Episoden betrug im Durchschnitt  $4,30 \pm 4,23$  (Minimum 1, Maximum 15). Die Dauer der depressiven Symptomatik vor stationärer Aufnahme betrug  $90,35 \pm 75,97$  Tage (Minimum 7, Maximum 270 Tage). Die Aufenthaltsdauer in Tagen betrug  $68,40 \pm 31,65$  (Minimum 23, Maximum 140 Tage). Der Schweregrad des depressiven Syndroms der Patienten betrug vor Studienbeginn auf der Hamilton-Depressionsskala (HAMD, 21 Item-Version) im Durchschnitt  $23,1 \pm 3,87$  bei einer Spanne zwischen minimal 18 und maximal 32 (vgl. Tab. 2).

Beim ersten DEX/CRH-Test (Woche 0) waren alle Patienten noch nicht antidepressiv behandelt. Nach Test 1 wurde bei allen Patienten Mirtazapin innerhalb von 3 Tagen zu einer Dosis von 45 mg/d aufdosiert. Während Test 2 (Woche 1) und Test 3 (Woche 5) waren alle Patienten mit einer kontinuierlichen fünfwöchigen Mirtazapin-Monotherapie von 45 mg/d therapiert.



### 3.1.1 Responder vs. Nonresponder

Die klinische Response und damit Einteilung der Patienten in Mirtazapin-Responder und -Nonresponder wurde durch eine Reduktion von mindestens 50% im 21-HAMD-Gesamtscore nach fünf Wochen Mirtazapin-Monotherapie definiert.

- ❖ Responder:  $\geq 50\%$  Reduktion im 21-HAMD-Gesamtscore
- ❖ Nonresponder:  $< 50\%$  Reduktion im 21-HAMD-Gesamtscore

Nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin konnten dreizehn Patienten als Responder (65%) und sieben Patienten als Nonresponder (35%) definiert werden. Responder zeigten somit eine deutlichere Besserung der Symptomatik bzw. Abnahme der HAMD-Gesamtscore (vgl. Abb. 5).

Responder und Nonresponder zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung (Fisher Exact Test,  $p = 1,000$ , siehe Tab. 2 und Abb. 6), dem Alter (Student-t-Test,  $t = 0,044$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,965$ , Tab. 2 und Abb. 7) und der 21-HAMD-Gesamtscore zur Baseline (Student-t-Test,  $t = 1,137$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,271$ , Tab. 2 und Abb. 8) sowie der Dauer der depressiven Symptomatik vor stationärer Aufnahme in Tagen (Student-t-Test,  $t = 0,913$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,373$ , Tab. 2). Als statistisch signifikant erwies sich der Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern bezüglich der Anzahl der bisherigen depressiven Episoden (Student-





t-Test,  $t = 2,324$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,032$ , Tab. 2) und der stationären Aufenthaltsdauer in Tagen (Student-t-Test,  $t = 3,626$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,002$ , Tab. 2). Die Nonresponder hatten hierbei deutlich mehr depressive Episoden in der Vorgeschichte und waren deutlich länger in stationärer Behandlung als die Responder.

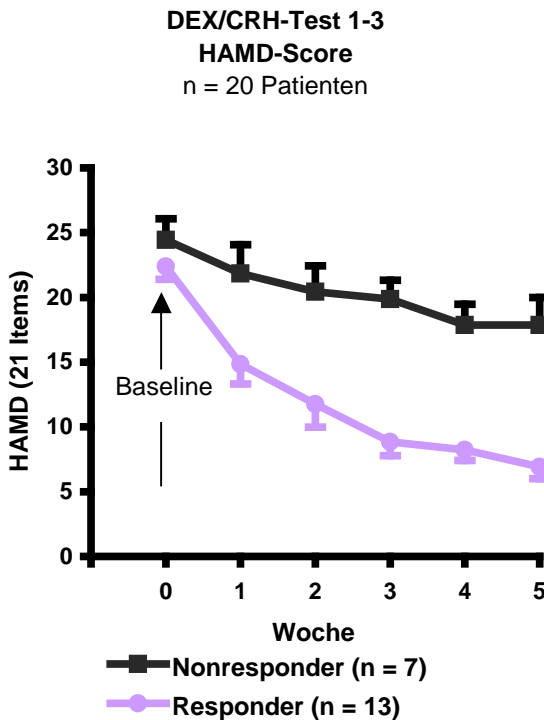


Abbildung 5: HAMD-Gesamtscore (21 items) bei Nonrespondern und Respondern im Wochenverlauf (Woche 0-5)



	Gesamt (n = 20)	Responder (n = 13)	Nonresponder (n = 7)	Statistik
Geschlecht (Männer : Frauen)	10 : 10	6 : 7	4 : 3	<u>Fisher Exact Test</u> (p, zweiseitig): p = 1,000
Alter [Jahre]	48,80 ± 14,36	48,69 ± 12,77	49,00 ± 18,07	<u>Student-t-Test:</u>  p = 0,965
Schweregrad der depr.essiven Episode bei Studienbeginn (21-HAMD-Gesamt- score zur Baseline)	23,10 ± 3,87	22,39 ± 3,57	22,43 ± 4,32	<u>Student-t-Test:</u>  p = 0,271
Dauer der depressiven Symptomatik vor stationärer Aufnahme	90,35 ± 75,97	78,92 ± 58,81	111,57 ± 102,72	<u>Student-t-Test:</u>  p = 0,373
Anzahl bisheriger depressiver Episoden	4,30 ± 4,23	2,85 ± 1,68	7,00 ± 6,16	<u>Student-t-Test:</u>  p = 0,032
Aufenthaltsdauer [Tage]	68,40 ± 31,65	53,69 ± 20,99	95,71 ± 30,86	<u>Student-t-Test:</u>  p = 0,002

*Tabelle 2: Klinische und Demographische Daten (Mittelwert ± Standardabweichung), alle Patienten, Responder und Nonresponder*

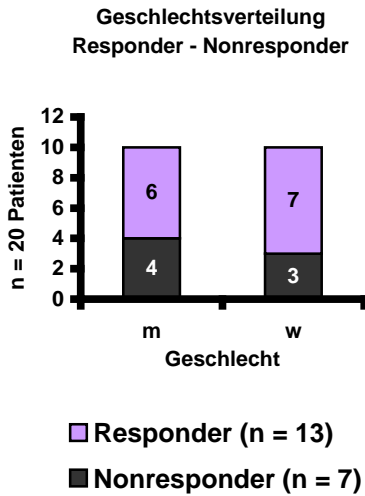


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung bei Respondern und Nonrespondern

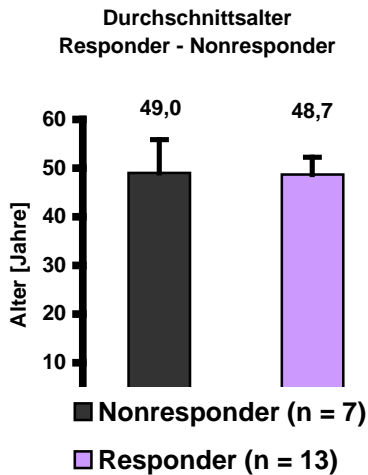


Abbildung 7: Durchschnittsalter bei Respondern und Nonrespondern

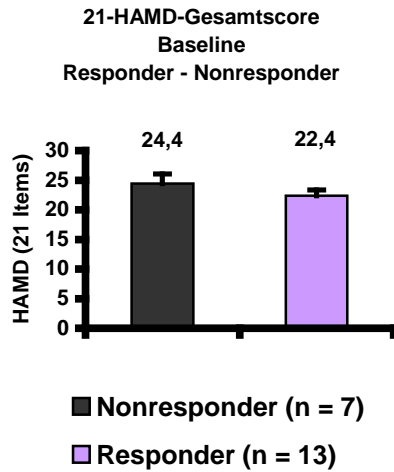


Abbildung 8: 21-HAMD-Gesamtscore zur Baseline (Woche 0) bei Respondern und Nonrespondern



### 3.1.2 Suppressoren vs. Nonsuppressoren

Die Einnahme von Dexamethason bewirkt bei gesunden Individuen durch negative Rückkopplung eine Suppression der ACTH- und nachfolgend der Cortisol-Freisetzung und ermöglicht somit eine Einstufung der Patienten in Suppressoren und Nonsuppressoren.

Eine Nonsuppression während des DEX/CRH-Tests wurde durch folgende Grenzwerte definiert:

- ❖ Cortisol-Konzentration vor Appl. von 100 µg CRH  $\geq$  50 nmol/l
- ❖ Cortisol-Konzentration nach Appl. von 100 µg CRH  $\geq$  70 nmol/l

Die Grenzwerte wurden am Median des Basal-Cortisol vor und der maximalen Cortisol-Konzentration nach CRH-Stimulation während des DEX/CRH-Test zur Baseline (Test 1) ausgerichtet. So konnten 11 Patienten in Nonsuppressoren und 9 Patienten in Suppressoren eingestuft werden. Suppressoren und Nonsuppressoren zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung (Fisher Exact Test,  $p = 0,370$ , Tab. 3 und Abb. 9), dem Alter (Student-t-Test:  $t = 1,529$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,144$ , Tab. 3 und Abb. 10) und der 21-HAMD-Gesamtscore zur Baseline (Student-t-Test:  $t = 1,555$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,137$ , Tab. 3 und Abb. 11) sowie der Dauer der depressiven Symptomatik vor stationärer Aufnahme in Tagen (Student-t-Test,  $t = 0,122$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,904$ , Tab. 3), der Anzahl bisheriger depressiver Episoden (Student-t-Test,  $t = -0,238$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,814$ , Tab. 3) und der stationären Aufenthaltsdauer in Tagen (Student-t-Test,  $t = -0,227$ ;  $df = 18$ ;  $p = 0,823$ , Tab. 3).

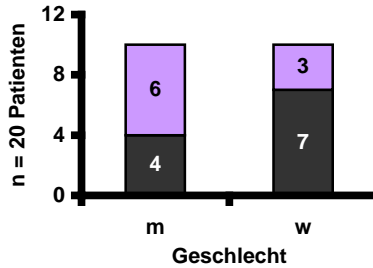


	Gesamt (n = 20)	Suppressoren (n = 9)	Non- suppressoren (n = 11)	Statistik
Geschlecht (Männer : Frauen)	10 : 10	6 : 3	4 : 7	<u>Fisher Exact Test</u> (p, zweiseitig) p = 0,370
Alter [Jahre]	48,80 ± 14,36	43,56 ± 15,33	53,09 ± 12,60	<u>Student-t-Test:</u> p = 0,144
Schweregrad der depressiven Episode bei Studienbeginn (21-HAMD-Score zur Baseline)	23,10 ± 3,87	21,67 ± 3,32	24,27 ± 4,03	<u>Student-t-Test:</u> p = 0,137
Dauer der depressiven Symptomatik vor stationärer Aufnahme [Tage]	90,35 ± 75,97	88,00 ± 64,41	92,27 ± 87,40	<u>Student-t-Test:</u> p = 0,904
Anzahl bisheriger depressiver Episoden	4,30 ± 4,23	4,56 ± 4,90	4,09 ± 3,83	<u>Student-t-Test:</u> p = 0,814
Aufenthaltsdauer [Tage]	68,40 ± 31,65	70,22 ± 29,59	66,91 ± 34,61	<u>Student-t-Test:</u> p = 0,823

*Tabelle 3: Klinische und Demographische Daten (Mittelwert ± Standardabweichung), alle Patienten, Suppressoren und Nonsuppressoren*



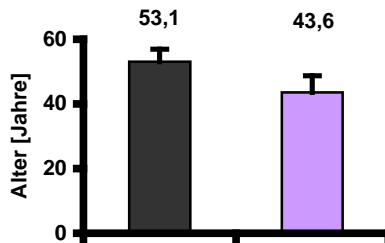
### Geschlechtsverteilung Suppressor - Nonsuppressor



- Suppressor (n = 9)
- Nonsuppressor (n = 11)

Abbildung 9: Geschlechtsverteilung bei Suppressoren und Nonsuppressoren

### Durchschnittsalter Suppressor - Nonsuppressor



- Nonsuppressor (n = 11)
- Suppressor (n = 9)

Abbildung 10: Durchschnittsalter bei Suppressoren und Nonsuppressoren

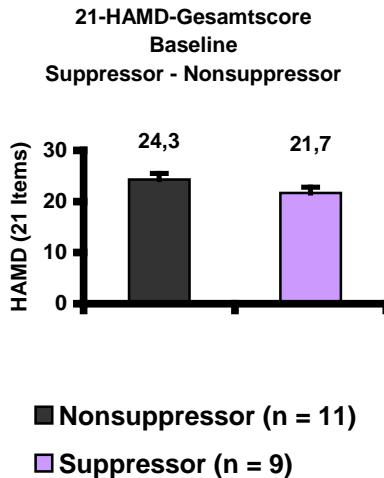


Abbildung 11: HAMD-Gesamtscore zur Baseline bei Suppressoren und Nonsuppressoren

### 3.1.3 Zusammenhang Response - Suppression

5 von 9 Cortisol-Suppressoren und 8 von 11 Cortisol-Nonsuppressoren sprachen auf die Mirtazapin-Therapie an (Responder), siehe Abb. 12.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Response und Cortisol-Suppression beim DEX/CRH-Test 1 (Baseline) festgestellt werden (Fisher Exact Test,  $p = 0,642$ ).



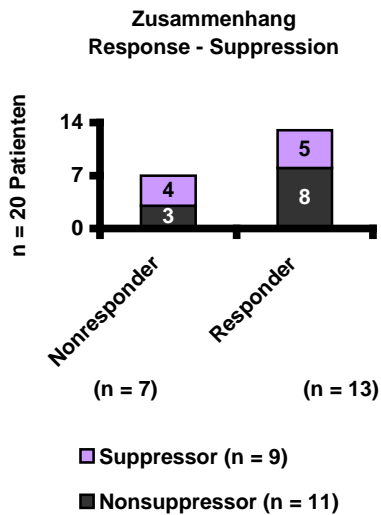
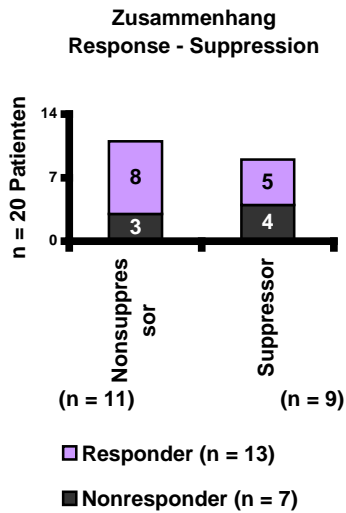


Abbildung 12:

Zusammenhang zwischen Response und Cortisol-Suppression bei DEX/CRH-Test 1



## **3.2 Endokrinologische Daten**

### **3.2.1 Einzelwertkurven**

#### **3.2.1.1 Cortisol-Einzelwertkurven DEX/CRH-Test 1-3**

Auffällig ist eine große Streubreite der Cortisolkonzentrationen beim DEX/CRH-Test 1 (Abb. 13). Die Basalkonzentrationen ( $t = 0$  min) reichen bei allen Patienten ( $n = 20$ ) von minimal 11,04 nmol/l bis maximal 248,03 nmol/l, die durchschnittliche Cortisolkonzentration zum Zeitpunkt  $t = 0$  betrug  $72,16 \pm 16,39$  nmol/l. Die Cortisolkonzentrationen nach CRH-Stimulation ( $t = 15, 30, 45, 60, 75$  min) reichen von minimal 8,28 nmol/l (Minimum bei  $t = 75$  min) bis maximal 401,99 nmol/l (Maximum bei  $t = 30$  min).

Die Cortisolwerte der einzelnen Patienten liegen dann beim DEX/CRH-Test 2 wieder dichter beieinander. Das Basal-Cortisol zeigt eine Spanne zwischen minimal 9,10 nmol/l bis maximal 50,77 nmol/l, das stimulierte Cortisol von 9,10 nmol/l ( $t = 15$  min) bis maximal 175,75 nmol/l ( $t = 30$  min), die durchschnittliche Cortisolkonzentration zum Zeitpunkt  $t = 0$  betrug  $30,16 \pm 2,36$  nmol/l. Anschließend weichen die Werte bei DEX/CRH-Test 3 wieder auseinander, hierbei das Basalcortisol zwischen 13,52 nmol/l und 73,67 nmol/l, stimuliertes Cortisol minimal 12,42 nmol/l ( $t = 15$  min) und maximal 303,21 nmol/l ( $t = 30$  und 45 min), die durchschnittliche Cortisolkonzentration zum Zeitpunkt  $t = 0$  betrug  $36,49 \pm 3,02$  nmol/l (vgl. Tab. 4). Auffällig ist, dass bei DEX/CRH-Test 2 das Stimulationsmaximum eines Patienten mehr als drei Standardabweichungen über dem Patientendurchschnitt liegt (Min.



15,17, Max. 175,75, Mittelwert 50,71, Standardabweichung 34,86 nmol/l). In den beiden anderen Testungen unterscheidet sich der Kurvenverlauf desselben Patienten jedoch nicht signifikant von dem der anderen Patienten.

Gesamtgruppe (n = 20):		Minimum	Maximum	Mittelwert
Test 1	Basal-Cortisol [nmol/l]	11,04	248,03	72,16 ± 16,39
	Stimuliertes Cortisol [nmol/l]	8,28 (t=75 min)	401,99 (t=30 min)	
Test 2	Basal-Cortisol [nmol/l]	9,1	50,77	30,16 ± 2,36
	Stimuliertes Cortisol [nmol/l]	9,1 (t=15 min)	175,75 (t=30 min)	
Test 3	Basal-Cortisol [nmol/l]	13,52	73,67	36,49 ± 3,02
	Stimuliertes Cortisol [nmol/l]	12,42 (t=15 min)	303,21 (t=30 u. 45 min)	

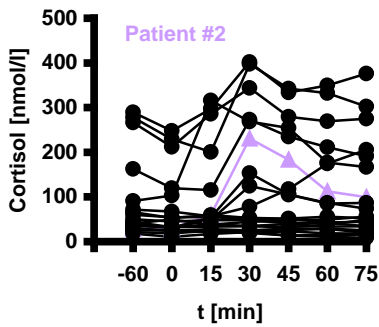
*Tabelle 4: Basale und stimulierte Cortisol-Konzentrationen in der Gesamtgruppe bei DEX/CRH-Test 1-3*



### DEX/CRH-Test 1

Cortisol

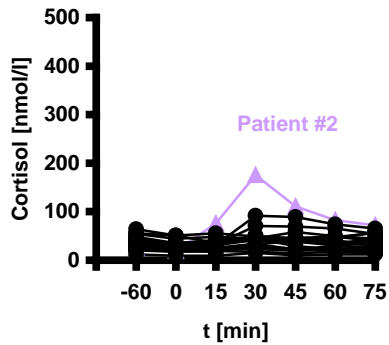
n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 2

Cortisol

n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 3

Cortisol

n = 20 Patienten

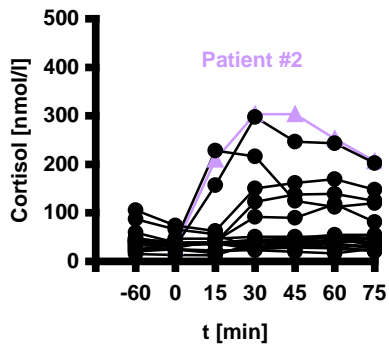


Abbildung 13: Cortisol-Einzelwertkurven bei n = 20 Patienten



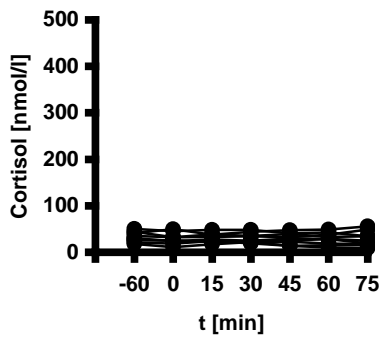
Die Streubreite der Cortisolkonzentrationen ist innerhalb der Gruppe der Suppressoren geringer, auch weist der zeitliche Ablauf der Cortisolausschüttung eine größere Uniformität auf als innerhalb der Gruppe der Nonsuppressoren (Abb. 14).

Die Peaks in der Gruppe der Nonsuppressoren liegen im Zeitraum zwischen  $t = 15$  min und  $t = 75$  min. Nach Erreichen der Peaks kommt es bei einigen Patienten nur zu einem geringen Abfall der Cortisolkonzentration, sodass nach 75 min die Werte teilweise über den Ausgangswerten vor Stimulation liegen (vgl. Tab. 5, 6).

Auffällig ist auch hier der Kurvenverlauf eines Patienten bei Test 1, der in den ersten 15 Minuten nach Stimulation abfällt, um dann ab  $t = 15$  min linear anzusteigen. In den beiden folgenden Testungen unterscheidet sich sein Kurvenverlauf jedoch nicht signifikant von dem der anderen Patienten.



**DEX/CRH-Test 1**  
**Cortisol**  
n = 9 Suppressoren



**DEX/CRH-Test 1**  
**Cortisol**  
n = 11 Nonsuppressoren

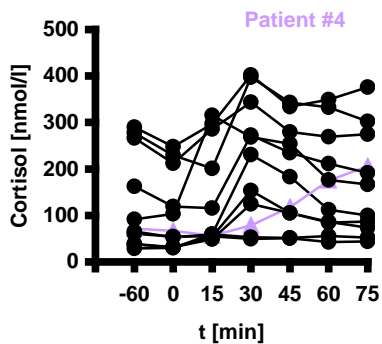


Abbildung 14: Cortisol-Einzelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren



Suppressoren (n=9):		Minimum	Maximum	Mittelwert
Test 1	Basal-Cortisol [nmol/l]	11,04	49,39	29,28 ± 4,06
	Stimuliertes Cortisol [nmol/l]	8,28 (t=75 min)	56,01 (t=75 min)	
Test 2	Basal-Cortisol [nmol/l]	9,1	50,77	31,08 ± 4,64
	Stimuliertes Cortisol [nmol/l]	9,1 (t=15 min)	55,73 (t=15 min)	
Test 3	Basal-Cortisol [nmol/l]	13,52	73,67	36,36 ± 5,34
	Stimuliertes Cortisol [nmol/l]	12,42 (t=15 min)	169,68 (t=60 min)	

*Tabelle 5: Basale und stimulierte Cortisol-Konzentrationen in der Gruppe der Suppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3*

Nonsuppressoren (n=11):		Minimum	Maximum	Mittelwert
Test 1	Basal-Cortisol [nmol/l]	30,35	248,03	107,25 ± 25,37
	Stimuliertes Cortisol	43,04 (t=60 min)	401,99 (t=30 min)	
Test 2	Basal-Cortisol [nmol/l]	19,31	43,87	29,40 ± 2,23
	Stimuliertes Cortisol	14,62 (t=75 min)	175,75 (t=30 min)	
Test 3	Basal-Cortisol [nmol/l]	24,56	65,66	36,59 ± 3,59
	Stimuliertes Cortisol	16,28 (t=60 min)	303,21 (t=30 u. 45 min)	

*Tabelle 6: Basale und stimulierte Cortisol-Konzentrationen in der Gruppe der Nonsuppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3*



### 3.2.1.2 ACTH-Einzelwertkurven DEX/CRH-Test 1-3

Analog zu den Cortisol-Einzelwertkurven ist auch hier eine große Streubreite der ACTH-Konzentrationen beim DEX/CRH-Test 1 auffällig, die innerhalb der Gruppe der Suppressoren wesentlich geringer ist. Auch der zeitliche Ablauf der ACTH-Ausschüttung weist in der Gruppe der Suppressoren eine größere Uniformität auf (Abb. 15 und 16).

Die Basalkonzentrationen ( $t = 0$  min) reichen bei allen Patienten ( $n = 20$ ) von minimal 0,26 pmol/l bis maximal 9,72 pmol/l, der Mittelwert betrug hierbei  $1,88 \pm 0,54$  pmol/l. Die ACTH-Konzentration nach CRH-Stimulation zu den Zeitpunkten  $t = 15, 30, 45, 60$  und  $75$  min reichte von 0,29 pmol/l (Minimum bei  $t = 60$  min) bis 17,39 pmol/l (Maximum bei  $t = 15$  min).

Die ACTH-Werte der einzelnen Patienten liegen dann beim DEX/CRH-Test 2 wieder dichter beieinander um anschließend beim DEX/CRH-Test 3 wieder auseinander zu weichen.

Das Basal-ACTH lässt sich bei Test 2 zwischen minimal 0,32 pmol/l und maximal 1,99 pmol/l darstellen, der Mittelwert betrug hierbei  $0,78 \pm 0,08$  pmol/l. Das stimulierte ACTH von minimal 0,33 pmol/l ( $t = 45$  min) bis maximal 9,61 pmol/l ( $t = 15$  min).

Bei Test 3 bewegt sich das Basal-ACTH zwischen 0,31 und 4,75 pmol/l, das ACTH nach CRH-Stimulation zwischen 0,34 pmol/l ( $t = 75$  min) und 16,35 pmol/l ( $t = 15$  min). Der Mittelwert des Basal-ACTH betrug hier  $1,09 \pm 0,21$  pmol/l.





Bemerkenswert ist auch hier wieder bei DEX/CRH-Test 2 (sowie bei Test 3) das Stimulationsmaximum desselben Patienten wie bei den Cortisol-Einzelwertkurven zuvor (DEX/CRH-Test 2), das auch hier wieder mehr als drei Standardabweichungen über dem Patientendurchschnitt liegt (Min. 0,46, Max. 9,61, Mittelwert  $1,95 \pm 2,02$  pmol/l).

Gesamtgruppe (n=20):		Minimum	Maximum	Mittelwert
Test 1	Basal-ACTH [pmol/l]	0,26	9,72	$1,88 \pm 0,54$
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,29 (t=60 min)	17,39 (t=15 min)	
Test 2	Basal-ACTH [pmol/l]	0,32	1,99	$0,78 \pm 0,08$
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,33 (t=45 min)	9,61 (t=15 min)	
Test 3	Basal-ACTH [pmol/l]	0,31	4,75	$1,09 \pm 0,21$
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,34 (t=75 min)	16,35 (t=15 min)	

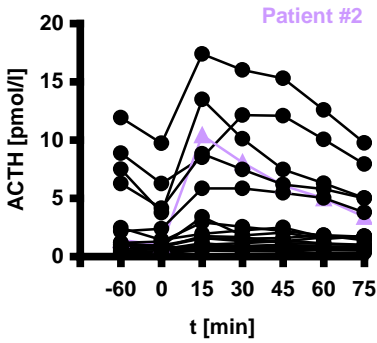
*Tabelle 7: Basale und stimulierte ACTH-Konzentrationen in der Gesamtgruppe bei DEX/CRH-Test 1-3*



### DEX/CRH-Test 1

ACTH

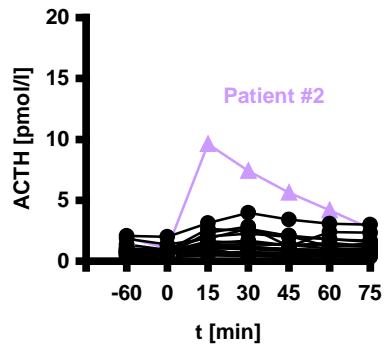
n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 2

ACTH

n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 3

ACTH

n = 20 Patienten

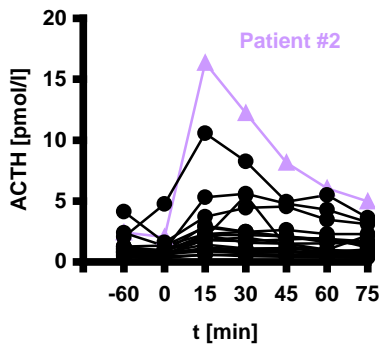


Abbildung 15: ACTH-Einzelwertkurven bei allen Patienten



Die Streubreite der ACTH-Konzentrationen bei Test 1 ist auch hier innerhalb der Gruppe der Suppressoren wesentlich geringer, auch der zeitliche Ablauf der ACTH-Ausschüttung weist in der Gruppe der Suppressoren eine größere Uniformität auf (Abb.16, Tab. 8 und 9).

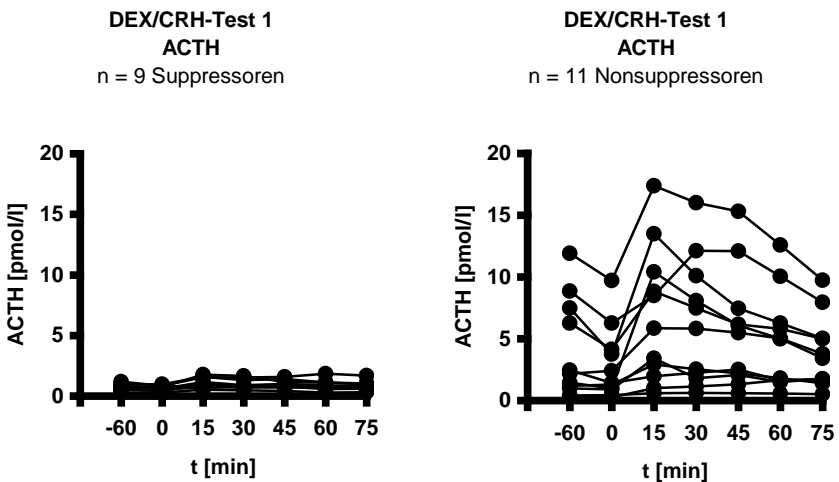


Abbildung 16: ACTH-Einzelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren



Suppressoren (n=9):		Minimum	Maximum	Mittelwert
Test 1	Basal-ACTH [pmol/l]	0,3	0,97	0,67 ± 0,07
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,29 (t=60 min)	1,85 (t=60 min)	
Test 2	Basal-ACTH [pmol/l]	0,32	0,82	0,62 ± 0,06
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,33 (t=45 min)	1,63 (t=15 min)	
Test 3	Basal-ACTH [pmol/l]	0,31	1,61	0,75 ± 0,12
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,34 (t=75 min)	4,54 (t=45 min)	

*Tabelle 8: Basale und stimulierte ACTH-Konzentrationen in der Gruppe der Suppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3*

Nonsuppressoren (n=11):		Minimum	Maximum	Mittelwert
Test 1	Basal-ACTH [pmol/l]	0,26	9,72	2,88 ± 0,88
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,53 (t=75 min)	17,39 (t=15 min)	
Test 2	Basal-ACTH [pmol/l]	0,4	1,99	0,91 ± 0,14
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,41 (t=75 min)	9,61 (t=15 min)	
Test 3	Basal-ACTH [pmol/l]	0,46	4,75	1,38 ± 0,36
	Stimuliertes ACTH [pmol/l]	0,41 (t=60 u. 75 min)	16,35 (t=15 min)	

*Tabelle 9: Basale und stimulierte ACTH-Konzentrationen in der Gruppe der Nonsuppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3*



## **3.2.2 Mittelwertkurven, mittlere Basal- und AUC-Werte**

### **3.2.2.1 Alle Patienten (n=20)**

Im Beobachtungszeitraum von 5 Wochen zeigten sich jeweils unterschiedliche Werte für Basal-Cortisol und -ACTH sowie für AUC-Cortisol und AUC-ACTH bei allen drei Testungen, jedoch zeigten die Mittelwertkurven im Vergleich einen ähnlichen Verlauf (Abb. 17, 18, 19). Der maximale Mittelwert für Cortisol fand sich für alle 3 Testungen jeweils bei  $t = 30$  min (Test 1 =  $132,28 \pm 30,22$ , Test 2 =  $47,48 \pm 7,84$ , Test 3 =  $83,92 \pm 19,94$ , Tab. 10). Der maximale Mittelwert für ACTH fand sich für alle 3 Testungen jeweils bei  $t = 15$  min (Test 1 =  $4,22 \pm 1,10$ , Test 2 =  $1,81 \pm 0,44$ , Test 3 =  $3,08 \pm 0,86$ , Tab. 10).

Die Mittelwertkurve von DEX/CRH-Test 2 liegt nach einer Woche Mirtazapin-Behandlung deutlich unterhalb der Mittelwertkurve von Test 1, nach fünfwöchiger Behandlung liegt die Mittelwertkurve von Test 3 wieder oberhalb der von Test 2. Die mittleren Basalwerte für Cortisol und ACTH sind bei Test 2 ( $30,16 \pm 2,36$ ,  $0,78 \pm 0,08$ ) deutlich niedriger als bei Test 1 ( $72,16 \pm 16,39$ ,  $1,88 \pm 0,54$ ) und steigen von Test 2 zu Test 3 wieder partiell an ( $36,49 \pm 3,02$ ,  $1,09 \pm 0,21$ , Tab. 10). Ebenso sind die mittleren AUC-Werte für Cortisol und ACTH bei Test 2 ( $2852,86 \pm 321,10$ ,  $110,46 \pm 21,60$ ) deutlich niedriger als bei Test 1 ( $7979,70 \pm 1749,44$ ,  $258,45 \pm 65,96$ ) und



steigen von Test 2 zu Test 3 wieder partiell an ( $5312,85 \pm 1077,75$ ,  $174,76 \pm 39,39$ , Tab. 10).

Mittelwerte:	Test 1	Test 2	Test 3
Basal-Cortisol [nmol/l]	$72,16 \pm 16,39$	$30,16 \pm 2,36$	$36,49 \pm 3,02$
Basal-ACTH [pmol/l]	$1,88 \pm 0,54$	$0,78 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,21$
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	$7979,70 \pm 1749,44$	$2852,86 \pm 321,10$	$5312,85 \pm 1077,75$
AUC-ACTH [pmol/l x min]	$258,45 \pm 65,96$	$110,46 \pm 21,60$	$174,76 \pm 39,39$
Cortisol-Peak [nmol/l]	$132,28 \pm 30,22$	$47,48 \pm 7,84$	$83,92 \pm 19,94$
ACTH-Peak [pmol/l]	$4,22 \pm 1,10$	$1,81 \pm 0,44$	$3,08 \pm 0,86$

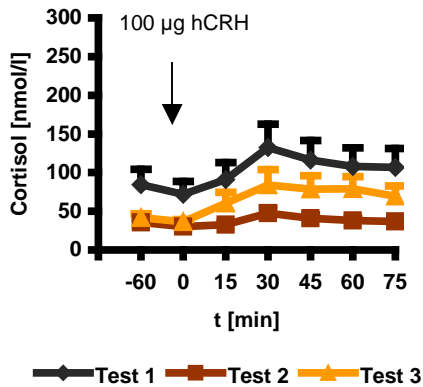
*Tabelle 10: Mittlere Basal-, AUC- und Peak-Werte für Cortisol und ACTH der Gesamtgruppe bei DEX/CRH-Test 1-3*



### DEX/CRH-Test 1-3

#### Cortisol

n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 1-3

#### ACTH

n = 20 Patienten

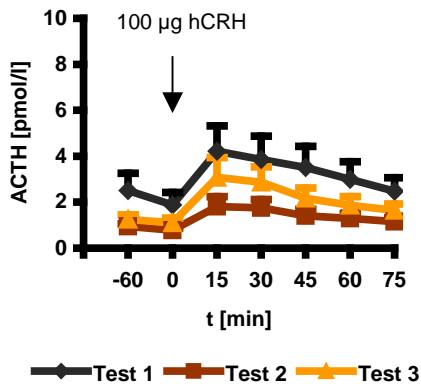


Abbildung 17:

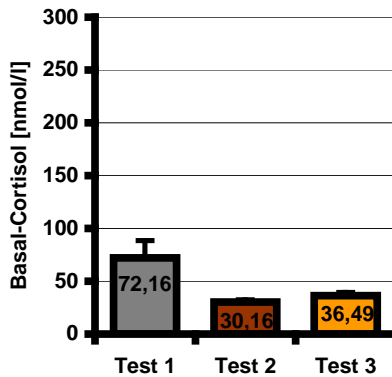
Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven bei allen Patienten



### DEX/CRH-Test 1-3

#### Basal-Cortisol

n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 1-3

#### Basal-ACTH

n = 20 Patienten

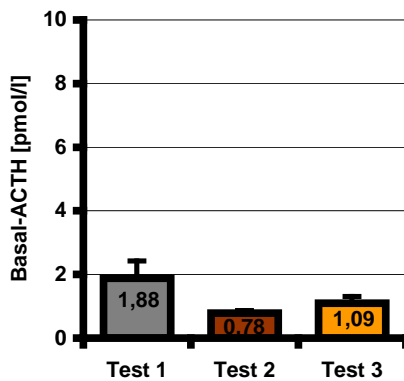


Abbildung 18:

Cortisol- und ACTH-Basalwerte bei allen Patienten

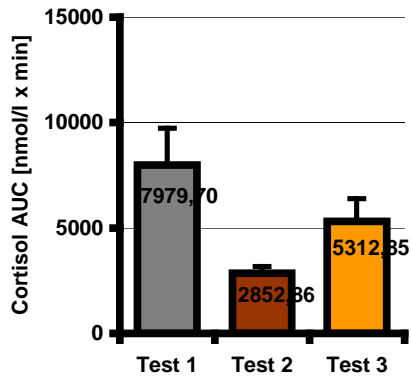




### DEX/CRH-Test 1-3

#### Cortisol-AUC

n = 20 Patienten



### DEX/CRH-Test 1-3

#### ACTH-AUC

n = 20 Patienten

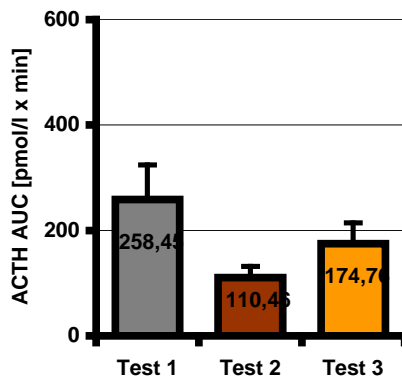


Abbildung 19:

Cortisol- und ACTH-AUC-Werte bei allen Patienten



Die Varianz der drei Testungen (DEX/CRH-Test 1-3) konnte mit Hilfe des Friedman-Tests statistisch beurteilt werden. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Testungen (Friedman-Test: Basal-Cortisol  $p = 0,022$ , Basal-ACTH  $p = 0,012$ , AUC-Cortisol  $p = 0,019$ , AUC-ACTH  $p = 0,000$ ).

Zum genauen Nachweis der Paardifferenzen wurde im Anschluss der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigten sich für alle Patienten ( $n = 20$ ) signifikant niedrigere Werte für Basal-Cortisol ( $Z = -2,539$ ,  $p = 0,011$ ), Basal-ACTH ( $Z = -2,446$ ,  $p = 0,014$ ), AUC-Cortisol ( $Z = -3,099$ ,  $p = 0,002$ ) und AUC-ACTH ( $Z = -2,595$ ,  $p = 0,009$ ) bei DEX/CRH-Test 2 verglichen mit Test 1 (Tab. 11). Weiterhin ergaben sich signifikant höhere Werte für Basal-ACTH ( $Z = -2,879$ ,  $p = 0,004$ ), AUC-Cortisol ( $Z = -2,427$ ,  $p = 0,015$ ) und AUC-ACTH ( $Z = -3,061$ ,  $p = 0,002$ ) bei DEX/CRH-Test 3 verglichen mit Test 2 (Tab. 11). Statistisch signifikant höhere Werte bei Test 1 verglichen mit Test 3 konnten nicht ermittelt werden.



Wilcoxon-Test:	Test 2 < Test 1		Test 3 > Test 2		Test 3 < Test 1	
	Z	p	Z	p	Z	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	-2,539	<b>0,011</b>	-1,605	0,108	-1,771	0,077
Basal-ACTH [pmol/l]	-2,446	<b>0,014</b>	-2,879	<b>0,004</b>	-0,616	0,538
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	-3,323	<b>0,001</b>	-2,613	<b>0,009</b>	-0,896	0,370
AUC-ACTH [pmol/l x min]	-3,528	<b>0,000</b>	-3,397	<b>0,001</b>	-0,261	0,794

*Tabelle 11: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei der Gesamtgruppe*

### 3.2.2.2 Suppressoren (n=9) und Nonsuppressoren (n=11)

Bei separater Betrachtung der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Suppressoren und Nonsuppressoren fällt auf, dass die Mittelwertkurven der Nonsuppressoren (n = 11) einen ähnlichen Verlauf wie die Kurven beim Gesamtkollektiv (n = 20) zeigen, während die Mittelwertkurven der Suppressoren (n = 9) eine wesentlich geringere Streubreite aufweisen (vgl. Abb. 20, 21, 22, 23, 24 und 25).

Der maximale Mittelwert für Cortisol bei Nonsuppressoren findet sich für alle 3 Testungen jeweils bei t = 30 min (Test 1 = 215,83 ±



39,94, Test 2 =  $59,19 \pm 12,97$ , Test 3 =  $112,02 \pm 33,02$ ). Der maximale Mittelwert für ACTH bei Nonsuppressoren liegt bei  $t = 15$  min für Test 1 ( $6,77 \pm 1,65$ ) und Test 3 ( $4,25 \pm 1,47$ ) und bei  $t = 30$  min für Test 2 ( $2,51 \pm 0,57$ ), siehe Tab. 12.

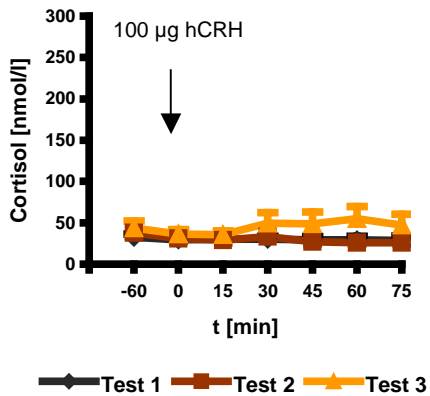
Der maximale Mittelwert für Cortisol bei Suppressoren findet sich bei  $t = 15$  min für Test 1 ( $30,23 \pm 3,34$ ), bei  $t = 30$  min für Test 2 ( $33,17 \pm 4,54$ ) und bei  $t = 60$  min für Test 3 ( $54,81 \pm 14,63$ ). Der maximale Mittelwert für ACTH bei Suppressoren liegt für alle 3 Testungen jeweils bei  $t = 15$  min (Test 1 =  $1,10 \pm 0,15$ , Test 2 =  $0,98 \pm 0,12$ , Test 3 =  $1,65 \pm 0,36$ ), siehe Tab. 13.

Die Mittelwertkurve der Nonsuppressoren bei Test 2 zeigt nach einer Woche Mirtazapin-Therapie deutlich unterhalb der Mittelwertkurve von Test 1 und nach fünfwöchiger Mirtazapin-Behandlung ist ein partieller Wiederanstieg der Mittelwerte von Test 2 zu Test 3 zu verzeichnen. Die Mittelwertkurven der Suppressoren ( $n = 9$ ) weisen hierbei eine wesentlich geringere Streubreite auf.

Dies spiegelt sich in den mittleren Basal- und AUC-Werten für Cortisol und ACTH wieder, die bei der Gruppe der Nonsuppressoren bei Test 2 (Basal-Cortisol  $29,40 \pm 2,23$ , AUC-Cortisol  $3446,78 \pm 468,70$ , Basal-ACTH  $0,91 \pm 0,14$ , AUC-ACTH  $152,06 \pm 34,57$ ) deutlich niedriger als bei Test 1 (Basal-Cortisol  $107,25 \pm 25,37$ , AUC-Cortisol  $12687,65 \pm 2365,50$ , Basal-ACTH  $2,88 \pm 0,88$ , AUC-ACTH  $410,61 \pm 99,13$ ) erscheinen und von Test 2 zu Test 3 (Basal-Cortisol  $36,59 \pm 3,59$ , AUC-Cortisol  $6877,09 \pm 1750,82$ , Basal-ACTH  $1,38 \pm 0,36$ , AUC-ACTH  $233,25 \pm 64,51$ ) wieder ansteigen.



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Cortisol**  
n = 9 Suppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Cortisol**  
n = 11 Nonsuppressoren

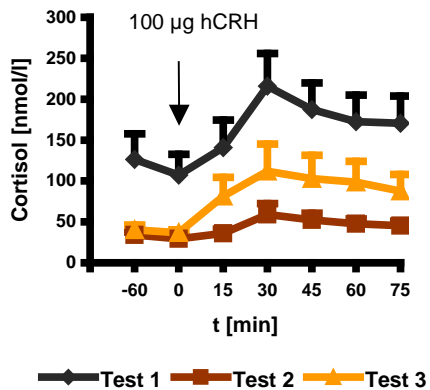
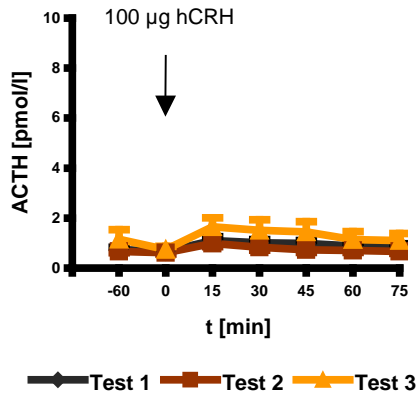


Abbildung 20: Cortisol-Mittelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**ACTH**  
n = 9 Suppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**ACTH**  
n = 11 Nonsuppressoren

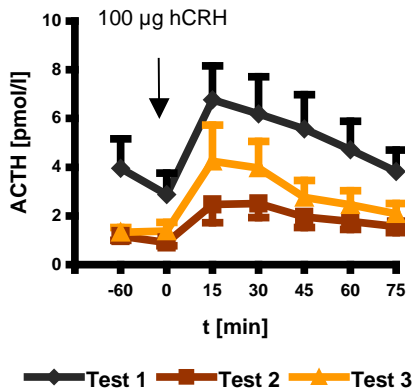
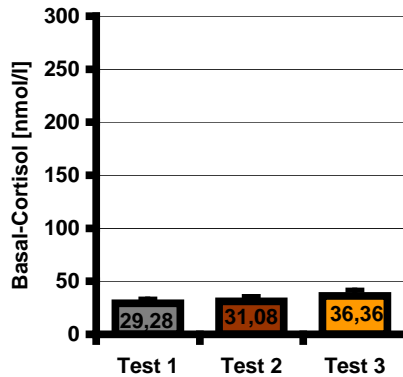


Abbildung 21: ACTH-Mittelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Basal-Cortisol**  
n = 9 Suppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Basal-Cortisol**  
n = 11 Nonsuppressoren

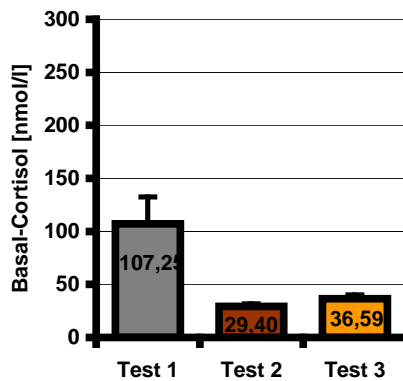
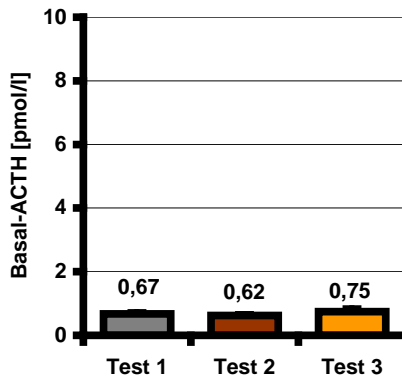


Abbildung 22: Cortisol-Basalwerte bei Suppressoren und Nonsuppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Basal-ACTH**  
n = 9 Suppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Basal-ACTH**  
n = 11 Nonsuppressoren

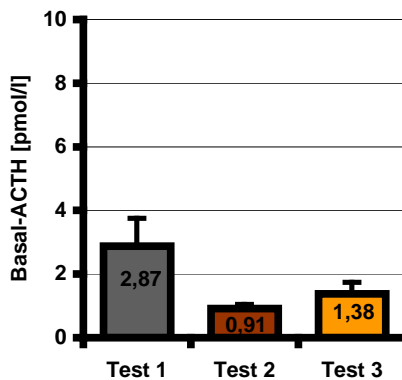
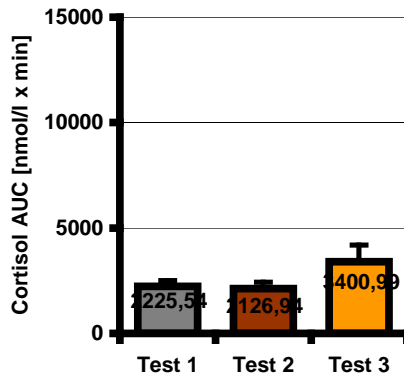


Abbildung 23: ACTH-Basalwerte bei Suppressoren und Nonsuppressoren





**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Cortisol AUC**  
n = 9 Suppressoren



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Cortisol AUC**  
n = 11 Nonsuppressoren

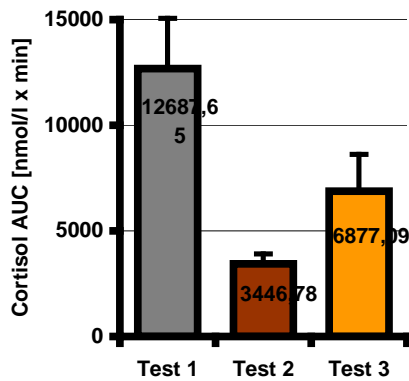
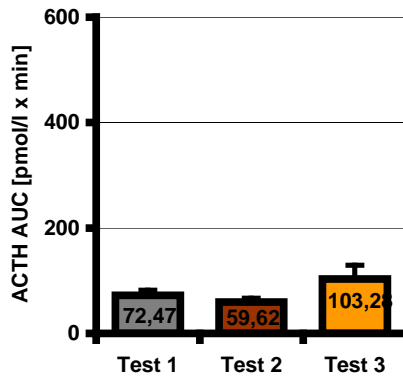


Abbildung 24: Cortisol-AUC-Werte bei Suppressoren und Nonsuppressoren



DEX/CRH-Test 1-3  
ACTH AUC  
n = 9 Suppressoren



DEX/CRH-Test 1-3  
ACTH AUC  
n = 11 Nonsuppressoren

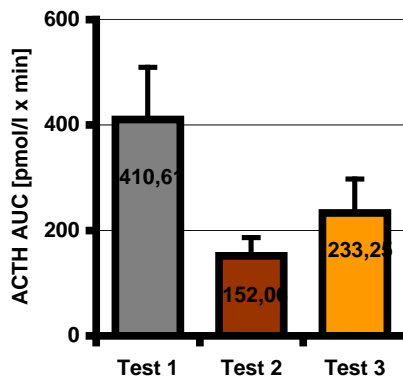


Abbildung 25: ACTH-AUC-Werte bei Suppressoren und Nonsuppressoren



Mittelwerte:	Test 1	Test 2	Test 3
Basal-Cortisol [nmol/l]	107,25 ± 25,37	29,40 ± 2,23	36,59 ± 3,59
Basal-ACTH [pmol/l]	2,88 ± 0,88	0,91 ± 0,14	1,38 ± 0,36
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	12687,65 ± 2365,50	3446,78 ± 468,70	6877,09 ± 1750,82
AUC-ACTH [pmol/l x min]	410,61 ± 99,13	152,06 ± 34,57	233,25 ± 64,51
Cortisol-Peak [nmol/l]	215,83 ± 39,94	59,19 ± 12,97	112,02 ± 33,02
ACTH-Peak [pmol/l]	6,77 ± 1,65	2,51 ± 0,57	4,25 ± 1,47

*Tabelle 12: Mittlere Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH von Nonsuppressoren bei DEX/CRH-Test 1 bis 3*

Mittelwerte:	Test 1	Test 2	Test 3
Basal-Cortisol [nmol/l]	29,28 ± 4,06	31,08 ± 4,64	36,36 ± 5,34
Basal-ACTH [pmol/l]	0,67 ± 0,07	0,62 ± 0,06	0,75 ± 0,12
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	2225,54 ± 281,03	2126,94 ± 297,97	3400,99 ± 785,17
AUC-ACTH [pmol/l x min]	72,47 ± 9,30	59,62 ± 6,96	103,28 ± 25,91
Cortisol-Peak [nmol/l]	30,23 ± 3,34	33,17 ± 4,54	54,81 ± 14,63
ACTH-Peak [pmol/l]	1,10 ± 0,15	0,98 ± 0,12	1,65 ± 0,36

*Tabelle 13: Mittlere Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH von Suppressoren bei DEX/CRH-Test 1 bis 3*



Innerhalb der Gruppe der Suppressoren und Nonsuppressoren konnte die Varianz der drei Testungen (DEX/CRH-Test 1-3) mit Hilfe des Friedman-Tests statistisch beurteilt werden.

Hierbei fanden sich für die Gruppe der Nonsuppressoren signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Testungen (Friedman-Test: Basal-Cortisol  $p = 0,001$ , Basal-ACTH  $p = 0,020$ , AUC-Cortisol  $p = 0,003$ , AUC-ACTH  $p = 0,001$ ). In der Gruppe der Suppressoren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der einzelnen Testungen nur für das AUC-ACTH nachgewiesen werden (Tab. 14).

Friedman-Test, p:	Nonsuppressoren	Suppressoren
Basal-Cortisol [nmol/l]	<b>0,001</b>	0,236
Basal-ACTH [pmol/l]	<b>0,020</b>	0,236
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	<b>0,003</b>	0,459
AUC-ACTH [pmol/l x min]	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>

*Tabelle 14: Friedman-Test: Statistische Signifikanz  $p$  zum Vergleich der Varianz der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH bei DEX/CRH-Test 1-3 für Suppressoren und Nonsuppressoren*



Zum genauen Nachweis der Paardifferenzen wurde im Anschluss der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigten sich für die Gruppe der Nonsuppressoren signifikant niedrigere Werte für Basal-Cortisol ( $Z = -2,934$ ,  $p = 0,003$ ), Basal-ACTH ( $Z = -2,134$ ,  $p = 0,033$ ), AUC-Cortisol ( $Z = -2,934$ ,  $p = 0,003$ ) und AUC-ACTH ( $Z = -2,934$ ,  $p = 0,003$ ) bei DEX/CRH-Test 2 verglichen mit Test 1 (Tab. 15). Weiterhin ergaben sich signifikant höhere Werte für Basal-ACTH ( $Z = -2,142$ ,  $p = 0,032$ ), AUC-Cortisol ( $Z = -2,134$ ,  $p = 0,033$ ) und AUC-ACTH ( $Z = -2,312$ ,  $p = 0,021$ ) bei DEX/CRH-Test 3 verglichen mit Test 2 (Tab. 15). Statistisch signifikant höhere Werte bei Test 1 verglichen mit Test 3 konnten nicht ermittelt werden.

Wilcoxon-Test:	Test 2 < Test 1		Test 3 > Test 2		Test 3 < Test 1	
	Z	p	Z	p	Z	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	-2,934	<b>0,003</b>	-1,600	0,110	-2,497	<b>0,013</b>
Basal-ACTH [pmol/l]	-2,134	<b>0,033</b>	-2,142	<b>0,032</b>	-1,156	0,248
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	-2,934	<b>0,003</b>	-2,134	<b>0,033</b>	-1,867	0,062
AUC-ACTH [pmol/l x min]	-2,934	<b>0,003</b>	-2,312	<b>0,021</b>	-1,334	0,182

*Tabelle 15: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Nonsuppressoren*



Zum genauen Nachweis der Paardifferenzen wurde auch für die Gruppe der Suppressoren der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei ließ sich ein Wiederanstieg der Werte von Test 2 zu Test 3 statistisch signifikant nur beim AUC-ACTH nachweisen ( $Z = -2,666$ ,  $p = 0,008$ ). Bei den übrigen Werten ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied eruieren (Tab. 16), d.h. insgesamt hatte der Suppressionsstatus zur Baseline einen Einfluss auf die Hormonsekretion während der fünfwöchigen Behandlung mit Mirtazapin.

Wilcoxon-Test:	Test 2 < Test 1		Test 3 > Test 2		Test 3 < Test 1	
	Z	p	Z	p	Z	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	-0,178	0,859	-0,889	0,374	-1,007	0,314
Basal-ACTH [pmol/l]	-1,008	0,314	-1,838	0,066	-0,533	0,594
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	-0,770	0,441	-1,481	0,139	-1,836	0,066
AUC-ACTH [pmol/l x min]	-1,660	0,097	-2,666	<b>0,008</b>	-1,955	0,051

*Tabelle 16: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Suppressoren*



### 3.2.2.3 Responder (n=13) und Nonresponder (n=7)

Die Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Respondern (n = 13) und Nonrespondern (n = 7) zeigen im Vergleich einen ähnlichen Verlauf (Abb. 26, 27).

Bei Nonrespondern findet sich der Cortisol-Peak für alle 3 Testungen bei t = 30 min (Test 1 =  $142,48 \pm 144,96$ , Test 2 =  $41,70 \pm 8,93$ , Test 3 =  $65,15 \pm 66,92$ ), der ACTH-Peak bei t = 15 min für Test 1 ( $4,49 \pm 5,10$ ) und Test 3 ( $2,67 \pm 3,54$ ) und bei t = 30 min für Test 2 ( $1,40 \pm 1,31$ ), siehe Tab. 13. Bei Respondern findet sich der Cortisol-Peak für Test 1 ( $126,79 \pm 135,34$ ) und Test 2 ( $50,60 \pm 43,31$ ) bei t = 30 min, für Test 3 ( $94,74 \pm 91,64$ ) bei t = 45 min, der ACTH-Peak bei Respondern liegt jeweils für alle 3 Testungen bei t = 15 min (Test 1 =  $4,07 \pm 5,02$ , Test 2 =  $2,05 \pm 2,35$ , Test 3 =  $3,30 \pm 4,13$ ), siehe Tab. 12.

Nach einer Woche Mirtazapin-Behandlung liegt die Mittelwertkurve von DEX/CRH-Test 2 deutlich unterhalb der Mittelwertkurve von Test 1 und nach fünfwöchiger Behandlung sieht man einen partiellen Wiederanstieg der Mittelwertkurve von Test 2 zu Test 3, analog den Kurvenverläufen beim Gesamtkollektiv (n = 20). Dieser partielle Wiederanstieg der Mittelwerte war bei Respondern und Nonrespondern vergleichbar, jedoch bei der Gruppe der Responder größer und für Cortisol stärker ausgeprägt als für ACTH (vgl. Abb. 26, 27).



Dies spiegelt sich in den mittleren Basal- und AUC-Werten für Cortisol und ACTH wieder, die bei der Gruppe der Responder ( $n = 13$ ) bei Test 2 (Basal-Cortisol  $25,85 \pm 2,50$ , AUC-Cortisol  $2849,76 \pm 478,92$ , Basal-ACTH  $0,74 \pm 0,07$ , AUC-ACTH  $119,78 \pm 29,87$ ) niedriger als bei Test 1 (Basal-Cortisol  $68,55 \pm 21,36$ , AUC-Cortisol  $7478,26 \pm 2123,94$ , Basal-ACTH  $1,93 \pm 0,78$ , AUC-ACTH  $262,60 \pm 89,37$ ) erscheinen und von Test 2 zu Test 3 (Basal-Cortisol  $36,25 \pm 4,53$ , AUC-Cortisol  $5975,45 \pm 1508,91$ , Basal-ACTH  $0,97 \pm 0,13$ , AUC-ACTH  $187,58 \pm 51,61$ ) wieder ansteigen (Tab. 17).

Bei Nonrespondern ( $n = 7$ ) erscheinen die mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH bei Test 2 (Basal-Cortisol  $38,15 \pm 3,27$ , AUC-Cortisol  $2858,61 \pm 284,46$ , Basal-ACTH  $0,86 \pm 0,21$ , AUC-ACTH  $93,15 \pm 28,80$ ) niedriger als bei Test 1 (Basal-Cortisol  $78,87 \pm 26,92$ , AUC-Cortisol  $8910,94 \pm 3273,01$ , Basal-ACTH  $1,80 \pm 0,62$ , AUC-ACTH  $250,73 \pm 98,40$ ) und scheinen von Test 2 zu Test 3 (Basal-Cortisol  $36,93 \pm 2,52$ , AUC-Cortisol  $4082,31 \pm 1290,06$ , Basal-ACTH  $1,32 \pm 0,58$ , AUC-ACTH  $150,96 \pm 63,26$ ) wieder partiell anzusteigen (Tab. 18).

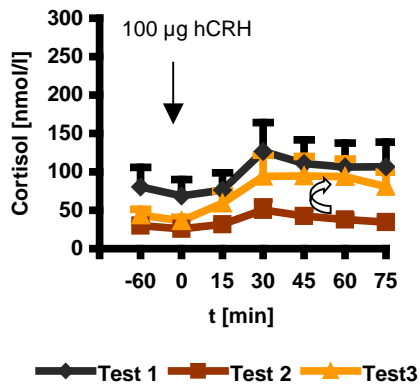




### DEX/CRH-Test 1-3

#### Cortisol

n = 13 Responder



### DEX/CRH-Test 1-3

#### Cortisol

n = 7 Nonresponder

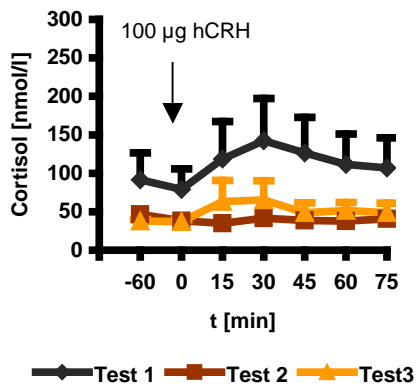


Abbildung 26:

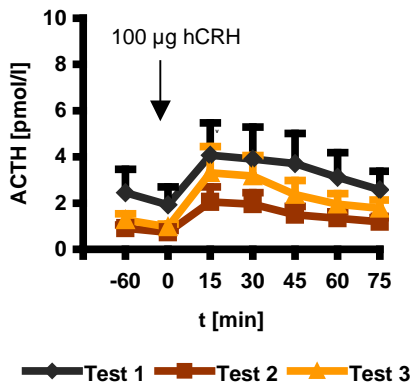
Cortisol-Mittelwertkurven bei Respondern und Nonrespondern (Test 1-3)



**DEX/CRH-Test 1-3**

**ACTH**

n = 13 Responder



**DEX/CRH-Test 1-3**

**ACTH**

n = 7 Nonresponder

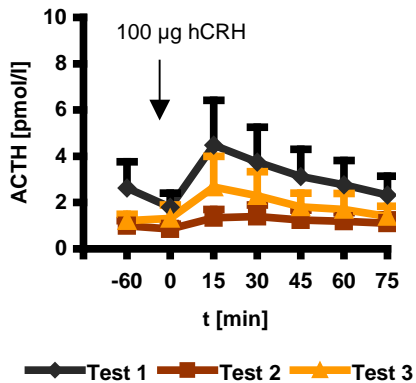


Abbildung 27:

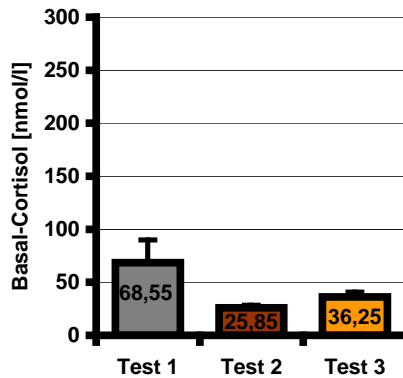
ACTH-Mittelwertkurven bei Respondern und Nonrespondern (Woche 0 bis 5)



### DEX/CRH-Test 1-3

#### Basal-Cortisol

n = 13 Responder



### DEX/CRH-Test 1-3

#### Basal-Cortisol

n = 7 Nonresponder

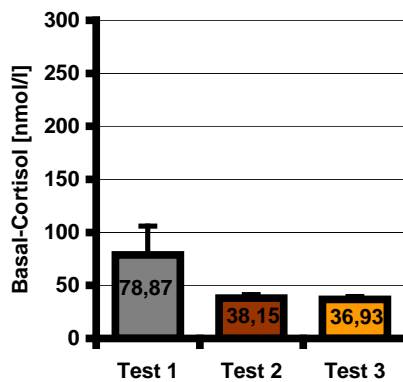
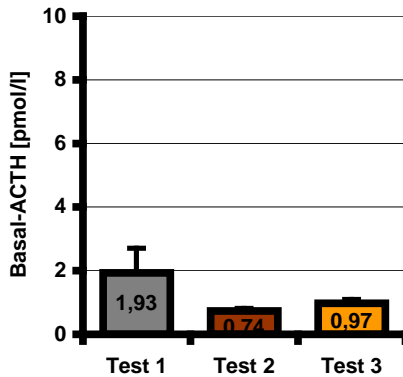


Abbildung 28:

Cortisol-Basalwerte bei Respondern und Nonrespondern



**DEX/CRH-Test**  
**Basal-ACTH**  
n = 13 Responder



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Basal-ACTH**  
n = 7 Nonresponder

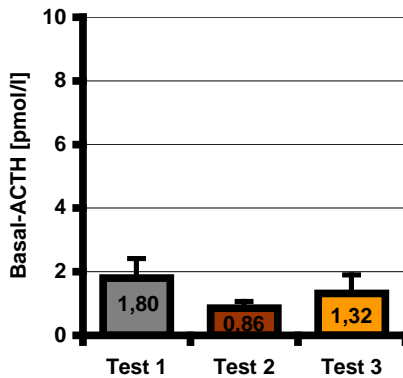
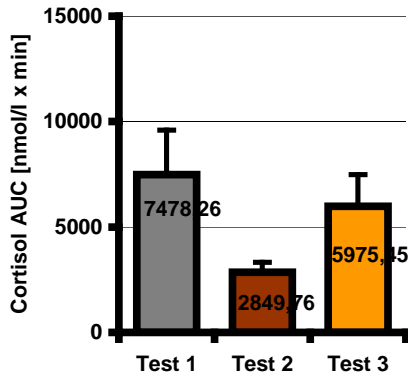


Abbildung 29: ACTH-Basalwerte bei Respondern und Nonrespondern



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Cortisol AUC**  
n = 13 Responder



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**Cortisol AUC**  
n = 7 Nonresponder

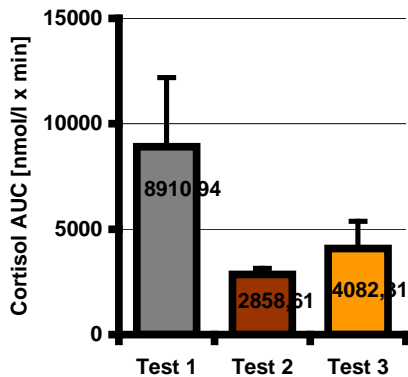


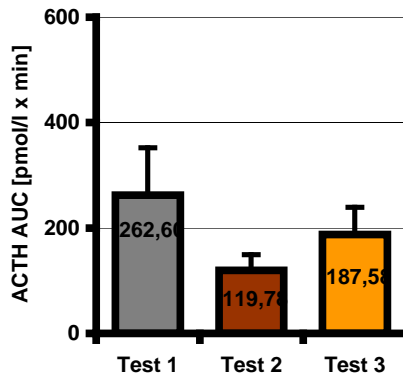
Abbildung 30: Cortisol-AUC-Werte bei Respondern und Nonrespondern



**DEX/CRH-Test 1-3**

**ACTH AUC**

n = 13 Responder



**DEX/CRH-Test 1-3**

**ACTH AUC**

n = 7 Nonresponder

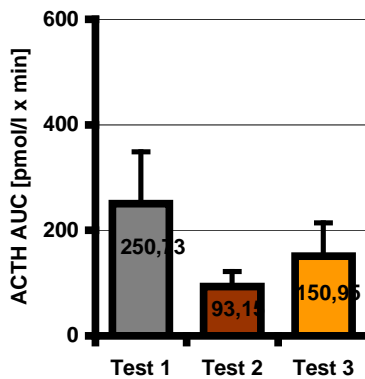


Abbildung 31:

ACTH-AUC-Werte bei Respondern und Nonrespondern



Mittelwerte:	Test 1	Test 2	Test 3
Basal-Cortisol [nmol/l]	68,55 ± 21,36	25,85 ± 2,50	36,25 ± 4,53
Basal-ACTH [pmol/l]	1,93 ± 0,78	0,74 ± 0,07	0,97 ± 0,13
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	7478,26 ± 2123,94	2849,76 ± 478,92	5975,45 ± 1508,91
AUC-ACTH [pmol/l x min]	262,60 ± 89,37	119,78 ± 29,87	187,58 ± 51,61
Cortisol-Peak [nmol/l]	126,79 ± 37,54	50,60 ± 12,01	94,74 ± 25,42
ACTH-Peak [pmol/l]	4,07 ± 1,39	2,06 ± 0,65	3,30 ± 1,14

*Tabelle 17: Mittlere Basal-, AUC- und Peak-Werte für Cortisol und ACTH von Respondern bei DEX/CRH-Test 1 bis 3*

Mittelwerte:	Test 1	Test 2	Test 3
Basal-Cortisol [nmol/l]	78,87 ± 26,92	38,15 ± 3,27	36,93 ± 2,52
Basal-ACTH [pmol/l]	1,80 ± 0,62	0,86 ± 0,21	1,32 ± 0,58
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	8910,94 ± 3273,01	2858,61 ± 284,46	4082,31 ± 1290,06
AUC-ACTH [pmol/l x min]	250,73 ± 98,40	93,15 ± 28,80	150,96 ± 63,26
Cortisol-Peak [nmol/l]	142,49 ± 54,79	41,70 ± 3,37	65,15 ± 25,29
ACTH-Peak [pmol/l]	4,48 ± 1,93	1,40 ± 0,50	2,67 ± 1,34

*Tabelle 18: Mittlere Basal-, AUC- und Peak-Werte für Cortisol und ACTH von Nonrespondern bei DEX/CRH-Test 1 bis 3*



Die Varianz der drei Testungen (DEX/CRH-Test 1-3) konnte für beide Gruppen mit Hilfe des Friedman-Tests statistisch beurteilt werden.

Hierbei fanden sich für die Gruppe der Responder signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Testungen (Friedman-Test: Basal-Cortisol  $p = 0,003$ , Basal-ACTH  $p = 0,012$ , AUC-Cortisol  $p = 0,003$ , AUC-ACTH  $p = 0,009$ ). In der Gruppe der Nonresponder konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der einzelnen Testungen lediglich für das AUC-ACTH nachgewiesen werden (Tab. 19).

Friedman-Test, p:	Nonresponder	Responder
Basal-Cortisol [nmol/l]	1,000	<b>0,003</b>
Basal-ACTH [pmol/l]	0,459	<b>0,012</b>
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	0,867	<b>0,003</b>
AUC-ACTH [pmol/l x min]	<b>0,018</b>	<b>0,009</b>

*Tabelle 19: Friedman-Test: Statistische Signifikanz  $p$  zum Vergleich der Varianz der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH bei DEX/CRH-Test 1-3 für Responder und Nonresponder*





Zum genauen Nachweis der Paardifferenzen wurde im Anschluss der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigten sich für die Gruppe der Responder signifikant niedrigere Werte für Basal-Cortisol ( $Z = -3,041$ ,  $p = 0,002$ ), AUC-Cortisol ( $Z = -3,180$ ,  $p = 0,001$ ) und AUC-ACTH ( $Z = -2,760$ ,  $p = 0,006$ ) bei DEX/CRH-Test 2 verglichen mit Test 1 (Tab. 20). Weiterhin ergaben sich signifikant höhere Werte für Basal-Cortisol ( $Z = -2,132$ ,  $p = 0,033$ ), Basal-ACTH ( $Z = -2,517$ ,  $p = 0,012$ ), AUC-Cortisol ( $Z = -2,551$ ,  $p = 0,011$ ) und AUC-ACTH ( $Z = -2,481$ ,  $p = 0,013$ ) bei DEX/CRH-Test 3 verglichen mit Test 2 (Tab. 20). Statistisch signifikant höhere Werte bei Test 1 verglichen mit Test 3 konnten bei Respondern nicht ermittelt werden.

Bei der Gruppe der Nonresponder fanden sich signifikant niedrigere Werte für AUC-ACTH ( $Z = -2,197$ ,  $p = 0,028$ ) bei Test 2 verglichen mit Test 1 sowie signifikant höhere Werte für AUC-ACTH ( $Z = -2,366$ ,  $p = 0,018$ ) bei Test 3 verglichen mit Test 2. Statistisch signifikant höhere Werte bei Test 1 verglichen mit Test 3 konnten auch hier nicht ermittelt werden.



Wilcoxon-Test:	Test 2 < Test 1		Test 3 > Test 2		Test 3 < Test 1	
	Z	p	Z	p	Z	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	-3,041	<b>0,002</b>	-2,132	<b>0,033</b>	-1,098	0,272
Basal-ACTH [pmol/l]	-1,818	0,069	-2,517	<b>0,012</b>	-0,105	0,917
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	-3,180	<b>0,001</b>	-2,551	<b>0,011</b>	-0,105	0,917
AUC-ACTH [pmol/l x min]	-2,760	<b>0,006</b>	-2,481	<b>0,013</b>	-0,524	0,600

*Tabelle 20: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Respondern*

Wilcoxon-Test:	Test 2 < Test 1		Test 3 > Test 2		Test 3 < Test 1	
	Z	p	Z	p	Z	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	-0,676	0,499	-0,338	0,735	-1,352	0,176
Basal-ACTH [pmol/l]	-1,521	0,128	-1,363	0,173	-0,676	0,499
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	-1,014	0,310	-0,507	0,612	-0,845	0,398
AUC-ACTH [pmol/l x min]	-2,197	<b>0,028</b>	-2,366	<b>0,018</b>	-0,676	0,499

*Tabelle 21: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Nonrespondern*



### 3.2.3 Schweregrad des depressiven Syndroms (HAMD – Score)

#### 3.2.3.1 HAMD – Score im Wochenverlauf (Woche 0-5)

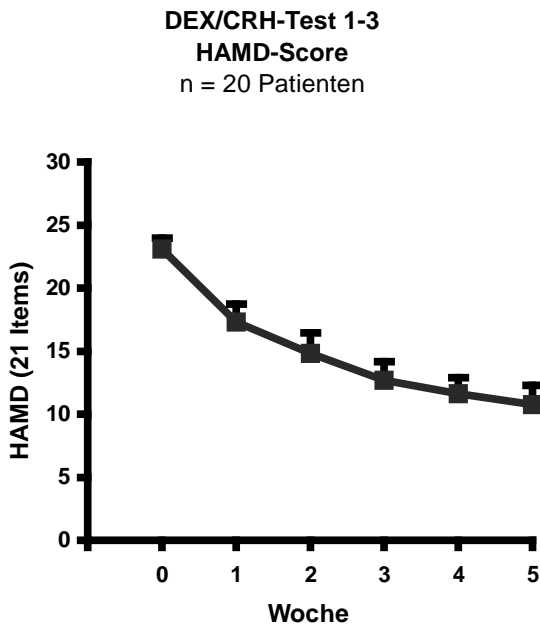


Abbildung 32: HAMD-Gesamtscore (21 items) bei allen Patienten im Wochenverlauf (Woche 0-5)



**DEX/CRH-Test 1-3**  
**HAMD-Score**  
n = 20 Patienten

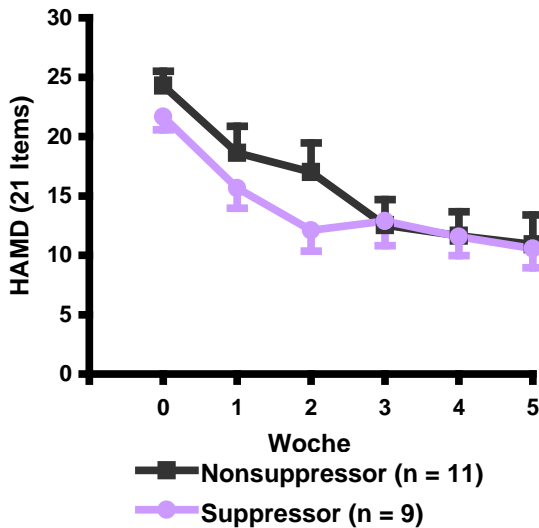


Abbildung 33: HAMD-Gesamtscore (21 items) bei Nonsuppressoren und Suppressoren im Wochenverlauf (Woche 0-5)

Der Schweregrad des depressiven Syndroms wurde mit Hilfe der Hamilton-Depressionsskala (HAMD, 21-item Version) erfasst.

Im Beobachtungszeitraum von 5 Wochen fand sich eine kontinuierlich wöchentliche Abnahme der Mittelwerte im HAMD-Gesamtscore bei der Gesamtgruppe von 20 Patienten (Tab. 22). Des Weiteren lässt die Mittelwertkurve aller Patienten (n = 20) mit jeder Woche eine Abnahme der Punktezahl im HAMD-Gesamtscore erkennen (Abb. 32).



Die Mittelwertkurve von Suppressoren und Nonsuppressoren zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die des Gesamtkollektivs (Abb. 33).

Mittelwerte:	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
alle Patienten (n = 20)	23,10 ± 0,86	17,30 ± 1,45	14,80 ± 1,63	12,70 ± 1,47	11,60 ± 1,29	10,75 ± 1,51
Suppressoren (n = 9)	21,67 ± 1,11	15,67 ± 1,72	12,11 ± 1,77	12,89 ± 2,09	11,56 ± 1,57	10,56 ± 1,62
Nonsuppressoren (n = 11)	24,27 ± 1,21	18,64 ± 2,22	17,00 ± 2,46	12,55 ± 2,15	11,64 ± 2,04	10,91 ± 2,48
Responder (n = 13)	22,39 ± 0,99	14,85 ± 1,54	11,77 ± 1,79	8,85 ± 1,07	8,23 ± 0,81	6,92 ± 0,91
Nonresponder (n = 7)	24,43 ± 1,63	21,86 ± 2,21	20,43 ± 2,01	19,86 ± 1,47	17,86 ± 1,63	17,86 ± 2,14

*Tabelle 22: Mittelwerte der 21-HAMD-Gesamtscore für die Gesamtgruppe, die Suppressoren, Nonsuppressoren, Responder und Nonresponder im Wochenverlauf (Woche 0 bis 5)*

Mit Hilfe des Friedman-Test ließen sich im gesamten Wochenverlauf signifikant sinkende HAMD-Werte für das Gesamtkollektiv ( $p = 0,000$ ), die Gruppe der Nonsuppressoren ( $p = 0,000$ ) und die Gruppe der Suppressoren ( $p = 0,000$ ) nachweisen.

Hierbei war die kontinuierliche Abnahme der HAMD-Werte im Wochenverlauf zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren vergleichbar. Dies konnte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ermittelt werden; hierbei fanden sich jeweils keine signifikanten Unterschiede der mittleren HAMD-Werte (Tab. 23).



Wilcoxon-Test, p:	Woche 0	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5
Suppressoren - Nonsuppressoren	0,203	0,373	0,161	0,812	0,678	0,514

*Tabelle 23: Wilcoxon-Test: Statistische Signifikanz p zum Vergleich der Varianz der mittleren HAMD-Werte zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren im Wochenverlauf*

### **3.2.3.2 HAMD – Score und Hormonsekretion**

Um einen eventuellen Zusammenhang der HAMD-Gesamtscore mit der Hormonsekretion von Cortisol und ACTH zu ermitteln, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

Die linearen Trendlinien in den Grafiken der Abb. 34 lassen einen Anstieg der Cortisol- und ACTH-Basal- und -AUC-Werte zur Baseline (Test 1) mit zunehmender Punktzahl in der Hamilton-Depressionsskala erkennen.

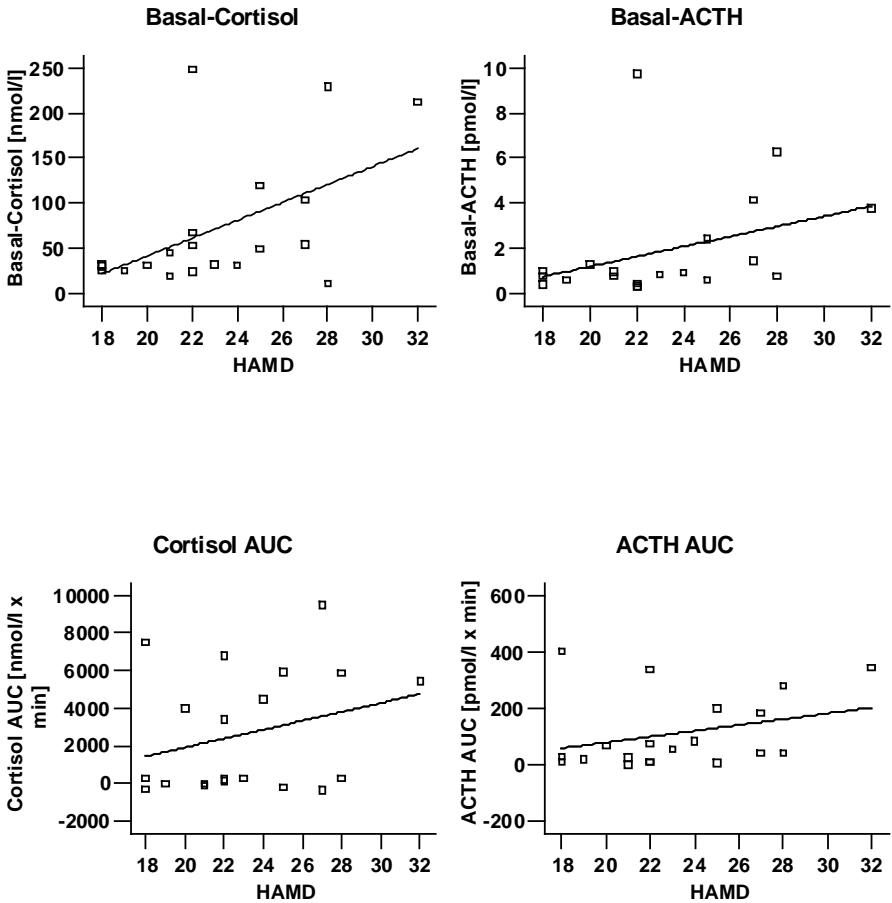


Abbildung 34: Cortisol- und ACTH-Basal- und -AUC-Werte zur Baseline bezogen auf den HAMD-Gesamtscore mit eingezeichneter linearer Trendlinie



Bei der Korrelationsanalyse zur Feststellung eines eventuellen Zusammenhangs der HAMD-Gesamtscore mit der Hormonsekretion von Cortisol und ACTH fand sich lediglich eine signifikante Korrelation für Basal-Cortisol und HAMD-Gesamtscore zur Baseline (Spearman-Rho Korrelationskoeffizient  $r_s = 0,464$ ,  $p = 0,039$ ; Tab. 24). Das heißt, Basal-Cortisol zur Baseline war mit einer entsprechenden Punktezahl auf der Hamilton-Depressionsskala assoziiert; eine signifikante Korrelation der Hormonwerte mit der HAMD-Gesamtscore zu den anderen beiden Testzeitpunkten konnte nicht ermittelt werden.

Spearman-Rho:	Woche 0		Woche 1		Woche 5	
	r s	p	r s	p	r s	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	0,464	<b>0,039</b>	0,334	0,150	0,111	0,641
Basal-ACTH [pmol/l]	0,425	0,062	0,247	0,294	0,195	0,411
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	0,363	0,115	0,229	0,333	0,034	0,887
AUC-ACTH [pmol/l x min]	0,377	0,101	0,035	0,882	0,001	0,997

*Tabelle 24: Korrelation von Basal- und AUC-Werten von Cortisol und ACTH zur Baseline mit der HAMD-Gesamtscore im Wochenverlauf (Woche 0-5)*

Um die prozentuale Reduktion der HAMD-Gesamtscore im Wochenverlauf mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basal-Konzentrationen und AUC-Werte zu vergleichen, wurde eine weitere Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierbei ließ sich nachweisen, dass weder die prozentuale Reduktion der HAMD-





Gesamtscore nach einer Woche, noch nach fünf Wochen Mirtazapin-Behandlung signifikant mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basal-Konzentrationen oder AUC-Werten korrelierte (Spearman-Rho zwischen -0,357 und 0,274; p zwischen 0,122 und 0,912; Tab. 25).

Spearman-Rho:	Woche 1 Δ HAMD [%]		Woche 5 Δ HAMD [%]	
	r s	p	r s	p
Δ Basal-Cortisol [%]	0,274	0,243	0,026	0,912
Δ Basal-ACTH [%]	-0,357	0,122	-0,314	0,177
Δ AUC-Cortisol [%]	0,033	0,890	-0,290	0,216
Δ AUC-ACTH [%]	-0,351	0,130	-0,267	0,255

*Tabelle 25: Korrelation der prozentualen Reduktion der HAMD-Gesamtscore (Woche 1 und 5) mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basal-Konzentrationen und AUC-Werte*

### **3.2.4 Hormonsekretion und Korrelation mit Alter und Geschlecht**

Zur Prüfung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen zunehmendem Alter sowie Basal-Cortisol und -ACTH und AUC-Werten wurden weitere Korrelationsanalysen durchgeführt.

Hierbei konnte weder eine statistisch signifikante Korrelation des Alters mit den Basalkonzentrationen, noch mit den AUC-Werten zur Baseline (Cortisol, ACTH; Spearman-Rho zwischen 0,266 und 0,414, p zwischen 0,070 und 0,256) ermittelt werden (Tab. 26).



Spearman-Rho:	Alter [Jahre]	
	r s	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	0,349	0,132
Basal-ACTH [pmol/l]	0,358	0,122
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	0,414	0,070
AUC-ACTH [pmol/l x min]	0,266	0,256

*Tabelle 26: Korrelation von Cortisol- und ACTH-Basal- und -AUC-Werten zur Baseline mit dem Alter*

Bei weiterer Prüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Hormonsekretion konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und den Basal-Konzentrationen und AUC-Werten für Cortisol und ACTH zur Baseline ermittelt werden (Student-t-Test: t zwischen -0,171 und 0,334; df = 18; p zwischen 0,742 und 0,884), siehe Tab. 27.

Student-t-Test:	m	w	p
Basal-Cortisol [nmol/l]	69,28 ± 20,67	75,05 ± 26,55	0,866
Basal-ACTH [pmol/l]	1,80 ± 0,62	1,97 ± 0,92	0,882
AUC-Cortisol [nmol/l x min]	7990,02 ± 2428,53	7969,38 ± 2650,38	0,995
AUC-ACTH [pmol/l x min]	261,25 ± 80,27	255,64 ± 109,20	0,967

*Tabelle 27: Korrelation von Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zur Baseline mit dem Geschlecht, Mittelwert ± Standardabweichung bei Frauen (w) und Männern (m)*



## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Mirtazapin die Hyperaktivität des HPA-Systems speziell bei depressiven Patienten vermindert und ob hierbei ein Zusammenhang mit der klinischen Response besteht.

Hierfür wurden 20 Patienten mit einer Major Depression über den Zeitraum von fünf Wochen mit Mirtazapin behandelt. Der kombinierte DEX/CRH-Test wurde vor Behandlung mit Mirtazapin (45mg/die), nach einer Woche und nach 5 Wochen durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin die Hyperaktivität der HPA-Achse innerhalb einer Woche signifikant senkte. Dies kann anhand der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven beim Gesamtkollektiv reproduziert werden. Die maximalen Mittelwerte für Cortisol und ACTH fanden sich jeweils zur Baseline (DEX/CRH-Test 1), während die zugehörige Mittelwertkurve nach einer Woche Mirtazapin-Therapie (DEX/CRH-Test 2) deutlich unterhalb der Mittelwertkurve zur Baseline lag.

Der Schweregrad des depressiven Syndroms wurde mit Hilfe der Hamilton-Depressionsskala (HAMD, 21-item Version) erfasst. Im Beobachtungszeitraum von 5 Wochen zeigte sich eine kontinuierlich wöchentliche Abnahme der Mittelwerte im HAMD-Gesamtscore bei der Gesamtgruppe von 20 Patienten gleichbedeutend einem signifikanten Behandlungseffekt im Wochenverlauf.



Um einen eventuellen Zusammenhang der Abnahme der HAMD-Gesamtscore im Wochenverlauf mit einer Reduktion der Cortisol- und ACTH-Hypersekretion zu ermitteln, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, bei denen sich zeigte, dass weder die prozentuale Reduktion der HAMD-Gesamtscore nach einer Woche, noch nach fünf Wochen Mirtazapin-Behandlung signifikant mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basalkonzentrationen oder Total-AUC-Werten korrelierte, d.h. die durch Mirtazapin bewirkte Reduktion der Hyperaktivität der HPA-Achse war nicht mit einer simultanen Senkung der 21-HAMD-Gesamtscore korreliert.

Die klinische Response und damit Einteilung der Patienten in Mirtazapin-Responder und -Nonresponder wurde durch eine Reduktion von mindestens 50% im 21-HAMD-Gesamtscore nach 5 Wochen Mirtazapin-Monotherapie definiert. Nach fünfwöchiger Behandlung mit Mirtazapin konnten 13 Patienten als Responder (65%) und 7 Patienten als Nonresponder (35%) definiert werden.

Die Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Respondern und Nonrespondern zeigten im Vergleich einen ähnlichen Verlauf, d.h. insgesamt war die Hormonsekretion während der gesamten Behandlungsdauer von 5 Wochen bei der Behandlung von Respondern und Nonrespondern vergleichbar, es konnte somit kein Zusammenhang zwischen klinischer Besserung und Reduktion der HPA-Achsen-Hyperaktivität hergestellt werden.

Analog zu den Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven des Gesamtkollektivs von 20 Patienten fanden sich die maximalen Mittelwerte bei Respondern und Nonrespondern jeweils zur Baseline



(DEX/CRH-Test 1), die zugehörige Mittelwertkurve nach einer Woche Mirtazapin-Therapie (Test 2) fand sich deutlich unterhalb der Mittelwertkurve zur Baseline und nach fünfwöchiger Mirtazapin-Behandlung (Test 3) war ein partieller Wiederanstieg der Mittelwerte zu verzeichnen. In diesem Zusammenhang konnte eine statistische Signifikanz jedoch nur für die Gruppe der Responder errechnet werden, wohingegen eine entsprechende Signifikanz in der Gruppe der Nonresponder nur für das AUC-ACTH ermittelt werden konnte. Da der Verlauf der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Respondern und Nonrespondern im Vergleich jedoch einen ähnlichen Verlauf aufwies, ist diese Diskrepanz am ehesten auf die geringe Fallzahl der Nonresponder ( $n = 7$ ) zurück zu führen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Mirtazapin-Effekte (deutliche Downregulation bereits nach einer Woche sowie ein partieller Wiederanstieg nach 5 Wochen) sowohl für Cortisol, als auch für ACTH nachweisbar waren. Für das ACTH lassen sich diese Effekte sowohl für Responder, als auch für Nonresponder nachweisen. Für die Nonresponder war dieser Effekt bei geringer Fallzahl nicht groß genug, um auch auf Ebene der Nebennierenrinde (Cortisol) nachweisbar zu sein. Da der Effekt jedoch beim ACTH nachzuweisen war, ist anzunehmen dass er bei der Gruppe der Nonresponder ebenfalls vorhanden ist. Vielmehr ist festzustellen, dass der partielle Wiederanstieg in der Gruppe der Responder tendenziell stärker ausgeprägt war. Es ist also nicht so, dass der partielle Wiederanstieg mit einer Nonresponse einhergeht, wie dies von der Glukokortikoidrezeptor-Hypothese zu erwarten wäre, sondern eher das Gegenteil ist der Fall – ein stärker ausgeprägter



Wiederanstieg könnte mit einer Response auf Mirtazapin-Therapie assoziiert sein.

Die Einnahme von Dexamethason bewirkt bei gesunden Individuen durch negative Rückkopplung eine Suppression der ACTH- und nachfolgend der Cortisol-Freisetzung und ermöglicht somit eine Einstufung der Patienten in Suppressoren und Nonsuppressoren.

Depressive Patienten zeigen beim Dexamethason-Suppressionstest (DST) häufig nicht die erwartete Cortisol-suppression (*Carroll et al., 1981; Holsboer, 1983, 1995; Stokes et al., 1975, 1984*). Bei separater Betrachtung der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Suppressoren und Nonsuppressoren fällt auf, dass die Mittelwertkurven der Nonsuppressoren ( $n = 11$ ) einen ähnlichen Verlauf wie die Kurven beim Gesamtkollektiv ( $n = 20$ ) zeigen, während die Mittelwertkurven der Suppressoren ( $n = 9$ ) signifikant niedrigere maximale Cortisol- und ACTH-Konzentrationen vorwiesen, d.h. der Suppressionsstatus zur Baseline könnte einen Einfluss auf die Hormonsekretion während der fünfwöchigen Behandlung mit Mirtazapin haben.

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Response und Cortisol-Suppression beim DEX/CRH-Test 1 (Baseline) festgestellt werden, lediglich 15% aller Nonsuppressoren mussten entsprechend unserer Responsekriterien nach Studienende als Nonresponder definiert werden. Die jeweiligen HAMD-Mittelwertkurven von Suppressoren und Nonsuppressoren zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die des Gesamtkollektivs, somit war der Behandlungseffekt innerhalb der Gruppe der Suppressoren und Nonsuppressoren ebenfalls vergleichbar.



Im Gegensatz zu Wiederaufnahmehemmern wie beispielsweise Desipramin, Imipramin, Clomipramin, Fluoxetin oder Fluvoxamin, welche die Wiederaufnahme von Noradrenalin oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt hemmen und somit akut die Cortisol- und ACTH-Sekretion bei gesunden Probanden stimulieren (*Petraglia et al., 1984, Laakmann et al., 1986c, Nutt et al., 1987, Golden et al., 1989, Skene et al., 1994*), konnte für Mirtazapin nachgewiesen werden, dass es akut die Cortisol-Sekretion (*Laakmann et al., 1999*) sowie die ACTH-Sekretion (*Schüle et al., 2002*) bei gesunden Probanden inhibiert, wie dies auch in der vorliegenden Arbeit bei depressiven Patienten der Fall war. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Mirtazapin bei depressiven Patienten während mehrwöchiger Therapie das freie Urin-Cortisol (*Schüle et al., 2003c*) sowie die Cortisol-Speichelkonzentrationen (*Laakmann et al., 2003*) reduziert. Da die Cortisol-Inhibition mit einer gleichzeitig verminderten ACTH-Freisetzung einhergeht, kann angenommen werden, dass zentrale Mechanismen für den inhibitorischen Effekt von Mirtazapin auf die Cortisol-Sekretion verantwortlich sind, beispielsweise eine Abnahme der hypothalamischen CRH-Freisetzung.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Aktivierung zentraler 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren unter serotonerger Modulation (*Berendsen et al., 1996*), als auch zentraler H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren unter histaminerger Modulation (*Kjaer et al., 1992*) die hypothalamische CRH-Freisetzung und in der Folge auch die ACTH- und Cortisol-Sekretion stimulieren, wohingegen eine Blockade dieser Rezeptoren eine reduzierte HPA-Achsenaktivität zur Folge hat. Da Mirtazapin als Antagonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -



postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>- und histaminergen H1-Rezeptoren agiert (*de Boer, 1995*), ist anzunehmen, dass die durch Mirtazapin induzierte akute Cortisol-Inhibition bei gesunden Probanden möglicherweise Folge einer Antagonisierung zentraler 5-HT<sub>2</sub>- und/oder H1-Rezeptoren ist, da diese eine wichtige Rolle in der Regulation der hypothalamischen CRH-Sekretion spielen (*Laakmann et al., 1999; Schüle et al., 2002*). Aufgrund der Ergebnisse bei gesunden Probanden kann angenommen werden, dass die rapide Mirtazapin-induzierte Reduktion der HPA-Achsen-Hyperaktivität bei depressiven Patienten innerhalb einer Woche durch die beschriebenen direkten pharmakoendokrino-logischen Effekte von Mirtazapin bedingt ist.

Da in der vorliegenden Studie nach fünf Wochen Mirtazapin-Therapie ein partieller Wiederanstieg der Cortisol- und ACTH-Sekretion nach exogener Zufuhr von 100 µg hCRH während des DEX/CRH-Tests verzeichnet werden konnte, wohingegen die Basalkonzentrationen generell niedrig blieben, kann vermutet werden, dass eine kompensatorische Up-Regulation von CRH-Rezeptoren der Hypophyse während mehrwöchiger Mirtazapin-Behandlung zum beobachteten partiellen Wiederanstieg führt. Ausgehend von dieser Hypothese kann weiter vermutet werden, dass der entsprechend bei der Gruppe der Nonresponder geringer ausgeprägte Wiederanstieg der HPA-Achsenaktivität nach mehrwöchiger Mirtazapin-Therapie auf zentrale Mechanismen, wie beispielsweise einer beeinträchtigten kompensatorischen Up-Regulation von CRH-Rezeptoren der Hypophyse zurück zu führen ist.





Zusätzlich müssen auch Langzeiteffekte von Mirtazapin auf die zentrale 5-HT-Neurotransmission betrachtet werden. Im Rattenversuch konnte nach 21-tägiger Mirtazapin-Gabe eine Desensibilisierung präsynaptischer  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren am 5-HT-Nervenende im Hippokampus gefunden werden, was in erhöhter tonischer Aktivierung postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren resultierte (Haddjeri *et al.*, 1998). Somit könnte diese adaptiert gesteigerte tonische Aktivierung inhibitorischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren nach einigen Wochen Mirtazapin-Therapie der initial akuten Reduktion hypothalamischer CRH-Freisetzung (resultierend aus zentralem 5-HT<sub>2</sub>- und H1-Antagonismus) partiell entgegenwirken.

In Studien mit depressiven Patienten, im Tierversuch und zellulären Modellen konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva mit wiederaufnahmehemmender Funktion die Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Rezeptorexpression und -funktion erhöhen. In der Folge würde die gestörte negative Rückkopplung durch endogene Glukokortikoide wieder hergestellt und die Hyperaktivität der HPA-Achse normalisiert. Wiederaufnahme- und Monoaminoxidasehemmer sind akute Cortisol- und ACTH-Stimulatoren sowohl bei gesunden Probanden (Laakmann, 1988; Schüle *et al.*, 2004a) als auch bei depressiven Patienten (Asnis *et al.*, 1985, 1992) und normalisieren die Hyperaktivität der HPA-Achse bei depressiven Patienten über eine Up-Regulation von Mineralokortikoid- und Glukokortikoid-Rezeptor-mRNA-Levels (Brady *et al.*, 1991; Seckl und Fink, 1992; Reul *et al.*, 1993; Barden *et al.*, 1995), Down-Regulation der Proopiomelanokortin-mRNA-Expression (Vorstufe der ACTH-Synthese) in der Hypophyse



(*Jensen et al., 2001*) sowie Dämpfung der CRH-Genexpression und CRH-mRNA-Synthese im Nucleus paraventricularis (*Mori et al., 1998; Stout et al., 2002*). Diese eher langsame und graduelle Reduktion der HPA-Achsen-Hyperaktivität nach längerer antidepressiver Medikation mittels genetischer Mechanismen muss von den akuten und direkten pharmakoendokrinen Effekten von Mirtazapin auf das HPA-System unterschieden werden. Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen dem Wirkmechanismus von Mirtazapin und einer potenziellen Modulation der CRH-Genexpression (CRH-mRNA) und Peptidproduktion nachgewiesen werden. Nach Untersuchungen von *Fabricio et al. (2005)* reduzierte Mirtazapin die CRH-Sekretion des Hypothalamus durch einen hiervon unabhängigen Mechanismus. Für Mirtazapin konnte gezeigt werden, dass es die Transkriptionsaktivität des Glukokortikoidrezeptors nach Kurzzeitinkubation mit dem Wirkstoff (24 h) in einem hippokampalen *in vitro* Zellmodell nicht erhöht, sondern erniedrigt (*Herr et al. 2003*). Auch wenn die akuten pharmakologischen Effekte von mittel- und langfristigen unterschieden werden müssen, erscheint es doch unwahrscheinlich, dass eine später einsetzende rapidere Upregulation der Glukokortikoidrezeptorfunktion die schnelle und ausgeprägte Dämpfung der HPA-Achsenhyperaktivität nach nur einer Woche Mirtazapin-Therapie bedingt.

Aktuell gängige Behandlungsstrategien depressiver Störungen haben eine Steigerung der serotonergen und/oder noradrenergen Neurotransmission zum Ziel. Neben neueren pharmakologischen Ansätzen wie beispielsweise den CRH-Rezeptor-Antagonisten



(Holsboer 2000, 2001), Cortisol synthese-Inhibitoren der NNR wie Metyrapon (O'Dwyer et al., 1995), Aminoglutethimid (Murphy et al. 1991; Ghadirian et al. 1995) oder Ketokonazol (Thakore und Dinan, 1995; Wolkowitz et al., 1999) sowie den selektiven Glukokortikoid-Rezeptorantagonisten (z. B. das in Entwicklung befindliche Org 34517) erscheint Mirtazapin eine effektive therapeutische Option zur Behandlung der HPA-Achsen-Dysregulation auf hypothalamischer Ebene zu sein.

Zahlreiche Studienergebnisse konnten nachweisen, dass eine Dysregulation der HPA-Achse eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression spielt (Holsboer, 2000, 2001) und dass Antidepressiva durch eine Normalisierung dieser HPA-Achsen-Dysregulation wirken (Holsboer und Barden, 1996).

Eine graduelle Reduktion der HPA-Achsen-Hyperaktivität (gemessen mittels serieller DEX/CRH-Tests) konnte für trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin (Heuser et al., 1996), Doxepin (Deuschle et al., 1997) und Trimipramin (Holsboer-Trachler et al., 1991, 1994; Frieboes et al., 2003), für die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin und für Tianeptin (Nickel et al., 2003) gezeigt werden. Entsprechend der neuroendokrinen Hypothese der Depression (Holsboer, 2000, 2001; Ising et al., 2005) ist diese graduelle Reduktion der HPA-Achsen-Dysregulation von einer Response auf antidepressive Therapie gefolgt und notwendige Voraussetzung für eine klinische Remission, wohingegen persistierende Cortisol-Hypersekretion während des DEX/CRH-Test zum Entlasszeitpunkt trotz klinischer Besserung ein Indikator für erhöhtes Rezidivrisiko der folgenden 6



Monate darstellen könnte (Zobel et al., 1999, 2001). Weiterhin wurde angenommen, dass Antidepressiva ihre therapeutischen Effekte zumindest teilweise durch ihren Einfluss auf die HPA-Achse ausüben könnten und dass alle bisher entwickelten Antidepressiva einen dämpfenden Effekt auf die HPA-Achsenfunktion haben könnten, unabhängig von ihrem Angriffspunkt am monoaminergen System (Reul et al., 1993, 1994; Barden et al., 1995, Holsboer, 2000, 2001).

In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine Bestätigung der Hypothese gefunden werden, dass eine Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperaktivität von einer positiven Response nach einigen Wochen gefolgt ist (Holsboer et al., 1982; Greden et al., 1983). Einige depressive Patienten zeigten trotz klinischer Besserung zum Entlasszeitpunkt eine persistierende Nonsuppression im DEX/CRH-Test. Eine persistierende Nonsuppression trotz klinischer Remission könnte somit ein mittel- bis langfristig erhöhtes Rezidivrisiko vorhersagen.

Gleichwohl finden sich klinische Hinweise, dass Mirtazapin einen rascheren Wirkungseintritt als Wiederaufnahmehemmer vorweist (Blier, 2001), da Mirtazapin als Antagonist an noradrenergen präsynaptischen  $\alpha_2$ -Autorezeptoren die 5-HT-Neurotransmission nicht direkt steigert, sondern über Blockade von  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren die noradrenerge Aktivierung von 5-HT-Neuronen hemmt und somit die serotonerge Neurotransmission durch einen Mechanismus erhöht, der keine zeitabhängige Desensibilisierung von Rezeptoren benötigt, wie dies bei SSRI der Fall ist. Auch wenn



SSRI den Serotonin-Reuptake rasch blockieren, ist ihr Wirkungseintritt verzögert. Die Erhöhung von synaptischem Serotonin aktiviert Feedback-Mechanismen, die durch 5-HT<sub>1A</sub>- (Zellkörper) und 5-HT<sub>1B</sub>-Autorezeptoren (Nervenende) vermittelt werden, die jeweils die Übertragungsrate von 5-HT-Neuronen inhibieren und schließlich die serotonerge Neurotransmission dämpfen. Langzeittherapie desensibilisiert diese inhibitorischen 5-HT<sub>1</sub>-Autorezeptoren und hierdurch wird die serotonerge Neurotransmission gesteigert. Die hierbei aufgewendete Zeitspanne entspricht dem verzögerten Wirkungseintritt der Wiederaufnahmemerger (*Blier, 2001*). Weiterhin ist im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva wie dem Wiederaufnahmemerger Amitriptylin, welcher allmählich die HPA-Achsen-Hyperaktivität bei Depressionen innerhalb von 6 Wochen reduziert (*Heuser et al., 1996*), nach Mirtazapin-Behandlung eine akute Cortisolinhibition zu beobachten (wahrscheinlich durch akute Reduktion der hypothalamischen CRH-Sekretion durch Blockade zentraler 5-HT<sub>2</sub>- und H1-Rezeptoren). Da die Down-Regulation der HPA-Achsen-Hyperaktivität während des DEX/CRH-Tests einer klinischen Besserung vorausging, wurde durch Heuser et al. angenommen, dass eine Normalisierung defekter Feed-back-Mechanismen des HPA-Systems mit der antidepressiven Wirkung von Amitriptylin zusammen hängt. Es muss jedoch angemerkt werden, dass bei Amitriptylin-Therapie die HPA-Achsen-Hyperaktivität sowohl bei Respondern, als auch bei Nonrespondern reduziert wurde und dass trotz allmählicher Reduktion eine deutliche CRH-induzierte Cortisol-



und ACTH-Stimulation während des DEX/CRH-Test sogar 6 Wochen nach Therapie zu beobachten war.

Man könnte annehmen, dass die rasche Dämpfung der HPA-Achsen-Hyperaktivität durch Mirtazapin auch zum raschen Wirkungseintritt des Antidepressivums beiträgt, wenngleich ein normalisiertes HPA-System keine nachfolgende volle klinische Response garantiert.

Die Hypothese, dass eine HPA-Achsen-Hyperaktivität ursächlich an der Entwicklung depressiver Störungen beteiligt ist, wird auch durch andere Untersuchungen in Frage gestellt. Eine Studie von Strickland et al. (2002) konnte zeigen, dass die am Morgen gemessenen Cortisol-Speichelkonzentrationen depressiver Patienten nicht erhöht, sondern sogar erniedrigt waren, die Abendkonzentrationen nach Exposition zu psychosozialem Stress dann erhöht waren, d.h. die HPA-Achsenaktivität korrelierte mit psychosozialem Stress, jedoch nicht mit der Depression per se. Strickland et al. (2002) fanden weiter, dass depressive Frauen erhöhte Prolaktinantworten auf den Serotonin-Agonisten d-Fenfluramin zeigten und folgerten, dass statt wie in allen bisherigen Untersuchungen zu d-Fenfluramin in der Major Depression keine reduzierte, sondern sogar eine gesteigerte 5-HT-Neurotransmission vorliegt. Ursächlich wurde dies einer stressinduziert gesteigerten Sensitivität des 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptors zugeschrieben.

Einige Studien am Tiermodell schlagen vor, dass erhöhte Cortisolkonzentrationen die 5-HT-Neurotransmission durch Schwächung der Sensitivität von inhibitorischen 5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren erhöhen könnten (McAllister-Williams et al., 2001). Von diesem Blickwinkel betrachtet, könnten erhöhte



Cortisolkonzentrationen eine Widerstandsfähigkeit gegen psychosoziale Stressoren bedeuten. Manche Individuen reagieren auf Stressoren mit Entwicklung einer Depression, andere jedoch nicht, deshalb müsste in diesen Fällen die Cortisol-Hypersekretion mit anderen prädisponierenden Faktoren interagieren (Cowen, 2002).

Zusätzlich könnte in zukünftigen Studien die Frage geklärt werden, ob eine Vorbehandlung mit Mirtazapin und Normalisierung der HPA-Achsenfunktion ein klinisches Ansprechen nicht-pharmakologischer Behandlungsstrategien wie beispielsweise der Elektrokrampftherapie oder transkraniellen Magnetstimulation begünstigt. Es konnte gezeigt werden, dass im Anschluss an eine repetitive transkranielle Magnetstimulation die Responderate durch anschließend medikamentöse antidepressive Therapie verbessert und die klinische Besserung hiermit länger stabilisiert werden konnte (Schüle et al., 2003b).

Untersuchungen von Zobel et al. (1999, 2001) zeigten, dass eine erhöhte Cortisol-Antwort im kombinierten DEX/CRH-Test bei Patienten mit Major Depression mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko in den folgenden Monaten nach Remission verbunden ist, dem kombinierten DEX/CRH-Test somit ein prädiktiver Wert des mittelfristigen Behandlungserfolges zukommt. In diesem Zusammenhang wäre weiterhin die Frage zu klären, ob der partielle Wiederanstieg der Cortisol- und ACTH-Sekretion nach 5 Wochen Mirtazapin-Therapie, wie dies in der vorliegenden Studie zu beobachten war, mit einem erhöhten Rezidivrisiko der Folgemonate assoziiert ist und möglicherweise Folge einer Gewöhnung ist. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass dieser partielle



Wiederanstieg der Mittelwerte der Cortisol-Sekretion bei Respondern stärker ausgeprägt war als bei Nonrespondern. Bei der Gruppe der Responder kam es zu einem signifikanten Wiederanstieg der Mittelwerte von Cortisol und ACTH (nachweisbar für die Werte Basal-Cortisol und -ACTH sowie AUC-Cortisol und -ACTH), während in der Gruppe der Nonresponder dieser Wiederanstieg nicht signifikant nachgewiesen werden konnte. In der Gruppe der Nonresponder war lediglich das AUC-ACTH nach fünf Wochen Mirtazapin-Therapie wieder angestiegen. Da der Verlauf der Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven von Respondern und Nonrespondern im Vergleich jedoch einen ähnlichen Verlauf aufwies, ist diese Diskrepanz möglicherweise auf die geringe Fallzahl der Nonresponder ( $n = 7$ ) zurück zu führen. In diesem Falle wäre kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass der partielle Wiederanstieg der Mittelwerte von Cortisol und ACTH in der Gruppe der Responder tendenziell stärker ausgeprägt war. Dann wäre ein stärker ausgeprägter partieller Wiederanstieg mit einer Response auf Mirtazapin-Therapie assoziiert, entgegen der Glukokortikoidrezeptor-Hypothese, die annimmt, dass ein partieller Wiederanstieg der Mittelwerte von Cortisol und ACTH mit einer Nonresponse auf antidepressive Therapie einhergeht. Um hier eine sichere Aussage treffen zu können, wäre eine Folgestudie mit einer größeren Patientenzahl wünschenswert.





Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Mirtazapin die Hyperaktivität der HPA-Achse innerhalb einer Woche signifikant senkt, jedoch ist diese Reduktion der Cortisol- und ACTH-Hypersekretion während des DEX/CRH-Tests weder mit einer simultanen Senkung der 21-HAMD-Gesamtscore verbunden, noch mit einer klinischen Besserung assoziiert, da die Reduktion der HPA-Achsen-Hyperaktivität innerhalb der Gruppe der Responder und Nonresponder vergleichbar ist. Weiterhin ist anzumerken, dass in allen bisherigen Studien, die den Einfluss von Antidepressiva auf das Ergebnis im seriellen DEX/CRH-Test untersuchten, wie beispielsweise den Trizyklika (*Holsboer-Trachsler et al., 1991, 1994; Heuser et al., 1996; Deuschle et al., 1997; Frieboes et al., 2003*), SSRIs oder Tianeptin (*Nickel et al., 2003*) oder auch Mirtazapin in der vorliegenden Studie, die endokrinologischen Ergebnisse nicht abhängig von der therapeutischen Response waren, sondern innerhalb der Gruppe der Responder und Nonresponder vergleichbar waren.

Des weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit unabhängig vom klinischen Ergebnis nach fünf Wochen Mirtazapin-Therapie ein partieller Wiederanstieg der HPA-Achsenaktivität verzeichnet werden, der scheinbar in der Gruppe der Responder tendenziell stärker ausgeprägt war und mit einer Response auf Mirtazapin-Therapie assoziiert sein könnte.

Die Normalisierung der HPA-Achsen-Hyperaktivität scheint weder eine ausreichende, noch notwendige Voraussetzung einer klinischen Besserung der depressiven Symptomatik darzustellen. Neben der Normalisierung des HPA-Systems scheinen andere, bisher



unbekannte, neurobiologische Faktoren für eine klinische Remission der depressiven Störung notwendig zu sein.

Deshalb bleibt die Bedeutung einer dysregulierten HPA-Achse im Hinblick auf Pathophysiologie und Therapie der Major Depression weiterhin Grundlage zukünftiger Studienmodelle.



#### IV. Abkürzungsverzeichnis

5,7-DHT	5,7-Dihydroxytryptamin
5-HIAA	5-Hydroxy-Indolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2-(Di-N-Propylamino)Tetralin
$\Delta$	Delta
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	adiuretisches Hormon
alpha-MSH	alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CRH	Kortikotropin-Releasinghormon
DA	Dopamin
df	degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
DSA	Dual-serotonerge Antidepressiva
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EKT	Elektrokrampftherapie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Wachstumshormon
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
HCl	Chlorwasserstoff
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD	International Classification of Diseases
L/h	Liter pro Stunde
LC	Locus coeruleus
LH	Luteinisierendes Hormon
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LPH	beta-Lipotropin
MAO	Monoaminoxidase
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-RNA
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)



NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
nmol	Nanomol
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	Wahrscheinlichkeit (probability)
pmol	Picomol
POMC	Proopiomelanocortin
PRL	Prolaktin
PVN	Nucleus paraventricularis (Hypothalamus)
r s	Rangkorrelationskoeffizient (Spearman-Rho)
SPSS	Statistical Product and Service Solutions (Statistik- und Analyse-Software)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
t	Zeit (time)
T <sub>3</sub>	Triiodthyronin
T <sub>4</sub>	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreotropin
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Z	Z-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)
ZNS	Zentralnervensystem
μg	Mikrogramm



## V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Regulation der Hormonsekretion über das Hypothalamus-Hypophysensystem.....	15
Abbildung 2:	Molekülstruktur von Mirtazapin.....	41
Abbildung 3:	Graphische Übersicht über den Studienablauf.....	54
Abbildung 4:	Applikationsschema.....	58
Abbildung 5:	HAMD-Gesamtscore (21 items) bei Nonrespondern und Respondern im Wochenverlauf (Woche 0-5).....	65
Abbildung 6:	Geschlechtsverteilung bei Respondern und Nonrespondern.....	67
Abbildung 7:	Durchschnittsalter bei Respondern und Nonrespondern.....	67
Abbildung 8:	21-HAMD-Gesamtscore zur Baseline (Woche 0) bei Respondern und Nonrespondern.....	68
Abbildung 9:	Geschlechtsverteilung bei Suppressoren und Nonsuppressoren ....	71
Abbildung 10:	Durchschnittsalter bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	71
Abbildung 11:	HAMD-Gesamtscore zur Baseline bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	72
Abbildung 12:	Zusammenhang zwischen Response und Cortisol-Suppression bei DEX/CRH-Test 1.....	73
Abbildung 13:	Cortisol-Einzelwertkurven bei n = 20 Patienten.....	76
Abbildung 14:	Cortisol-Einzelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	78
Abbildung 15:	ACTH-Einzelwertkurven bei allen Patienten.....	82
Abbildung 16:	ACTH-Einzelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	83
Abbildung 17:	Cortisol- und ACTH-Mittelwertkurven bei allen Patienten.....	87
Abbildung 18:	Cortisol- und ACTH-Basalwerte bei allen Patienten.....	88
Abbildung 19:	Cortisol- und ACTH-AUC-Werte bei allen Patienten.....	89
Abbildung 20:	Cortisol-Mittelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	93
Abbildung 21:	ACTH-Mittelwertkurven bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	94
Abbildung 22:	Cortisol-Basalwerte bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	95
Abbildung 23:	ACTH-Basalwerte bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	96
Abbildung 24:	Cortisol-AUC-Werte bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	97
Abbildung 25:	ACTH-AUC-Werte bei Suppressoren und Nonsuppressoren.....	98
Abbildung 26:	Cortisol-Mittelwertkurven bei Respondern und Nonrespondern (Test 1-3).....	105
Abbildung 27:	ACTH-Mittelwertkurven bei Respondern und Nonrespondern (Woche 0 bis 5).....	106
Abbildung 28:	Cortisol-Basalwerte bei Respondern und Nonrespondern.....	107
Abbildung 29:	ACTH-Basalwerte bei Respondern und Nonrespondern.....	108
Abbildung 30:	Cortisol-AUC-Werte bei Respondern und Nonrespondern.....	109
Abbildung 31:	ACTH-AUC-Werte bei Respondern und Nonrespondern.....	110
Abbildung 32:	HAMD-Gesamtscore (21 items) bei allen Patienten im Wochenverlauf (Woche 0-5).....	115
Abbildung 33:	HAMD-Gesamtscore (21 items) bei Nonsuppressoren und Suppressoren im Wochenverlauf (Woche 0-5).....	116
Abbildung 34:	Cortisol- und ACTH-Basal- und -AUC-Werte zur Baseline bezogen auf den HAMD-Gesamtscore mit eingezeichneter linearer Trendlinie.....	119



## VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Psychopharmakologische Vormedikation der n = 20 Patienten</i> ....	52
Tabelle 2:	<i>Klinische und Demographische Daten (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung), alle Patienten, Responder und Nonresponder</i> .....	66
Tabelle 3:	<i>Klinische und Demographische Daten (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung), alle Patienten, Suppressoren und Nonsuppressoren</i>	70
Tabelle 4:	<i>Basale und stimulierte Cortisol-Konzentrationen in der Gesamtgruppe bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	75
Tabelle 5:	<i>Basale und stimulierte Cortisol-Konzentrationen in der Gruppe der Suppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	79
Tabelle 6:	<i>Basale und stimulierte Cortisol-Konzentrationen in der Gruppe der Nonsuppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	79
Tabelle 7:	<i>Basale und stimulierte ACTH-Konzentrationen in der Gesamtgruppe bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	81
Tabelle 8:	<i>Basale und stimulierte ACTH-Konzentrationen in der Gruppe der Suppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	84
Tabelle 9:	<i>Basale und stimulierte ACTH-Konzentrationen in der Gruppe der Nonsuppressoren bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	84
Tabelle 10:	<i>Mittlere Basal-, AUC- und Peak-Werte für Cortisol und ACTH der Gesamtgruppe bei DEX/CRH-Test 1-3</i> .....	86
Tabelle 11:	<i>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei der Gesamtgruppe</i> .....	91
Tabelle 12:	<i>Mittlere Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH von Nonsuppressoren bei DEX/CRH-Test 1 bis 3</i> .....	99
Tabelle 13:	<i>Mittlere Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH von Suppressoren bei DEX/CRH-Test 1 bis 3</i> .....	99
Tabelle 14:	<i>Friedman-Test: Statistische Signifikanz p zum Vergleich der Varianz der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH bei DEX/CRH-Test 1-3 für Suppressoren und Nonsuppressoren</i> .....	100
Tabelle 15:	<i>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Nonsuppressoren</i> .....	101
Tabelle 16:	<i>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Suppressoren</i>	102
Tabelle 17:	<i>Mittlere Basal-, AUC- und Peak-Werte für Cortisol und ACTH von Respondern bei DEX/CRH-Test 1 bis 3</i> .....	111
Tabelle 18:	<i>Mittlere Basal-, AUC- und Peak-Werte für Cortisol und ACTH von Nonrespondern bei DEX/CRH-Test 1 bis 3</i> .....	111
Tabelle 19:	<i>Friedman-Test: Statistische Signifikanz p zum Vergleich der Varianz der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH bei DEX/CRH-Test 1-3 für Responder und Nonresponder</i>	112



Tabelle 20:	<i>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Respondern.</i> 114
Tabelle 21:	<i>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Paardifferenzen der mittleren Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zwischen DEX/CRH-Test 1, 2 und 3 bei Nonrespondern</i> 114
Tabelle 22:	<i>Mittelwerte der 21-HAMD-Gesamtscore für die Gesamtgruppe, die Suppressoren, Nonsuppressoren, Responder und Nonresponder im Wochenverlauf (Woche 0 bis 5).....</i> 117
Tabelle 23:	<i>Wilcoxon-Test: Statistische Signifikanz p zum Vergleich der Varianz der mittleren HAMD-Werte zwischen Suppressoren und Nonsuppressoren im Wochenverlauf.....</i> 118
Tabelle 24:	<i>Korrelation von Basal- und AUC-Werten von Cortisol und ACTH zur Baseline mit der HAMD-Gesamtscore im Wochenverlauf (Woche 0-5).....</i> 120
Tabelle 25:	<i>Korrelation der prozentualen Reduktion der HAMD-Gesamtscore (Woche 1 und 5) mit den entsprechenden prozentualen Änderungen der Basal-Konzentrationen und AUC-Werte .....</i> 121
Tabelle 26:	<i>Korrelation von Cortisol- und ACTH-Basal- und -AUC-Werten zur Baseline mit dem Alter.....</i> 122
Tabelle 27:	<i>Korrelation von Basal- und AUC-Werte für Cortisol und ACTH zur Baseline mit dem Geschlecht, Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung bei Frauen (w) und Männern (m).....</i> 122
Tabelle 28:	<i>Klinische und demographische Daten der n = 20 Patienten.....</i> 144
Tabelle 29:	<i>DEX/CRH-Test 1: Cortisol [nmol/l] bei den Messintervallen t [min], Flächenintegrale (AUC) der Cortisolkonzentrationen von t = 0-75 min [nmol/l x min], Cortisol-Peak nach CRH-Gabe [nmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler .....</i> 145
Tabelle 30:	<i>DEX/CRH-Test 2: Cortisol [nmol/l] bei den Messintervallen t [min], Flächenintegrale (AUC) der Cortisolkonzentrationen von t = 0-75 min [nmol/l x min], Cortisol-Peak nach CRH-Gabe [nmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler .....</i> 146
Tabelle 31:	<i>DEX/CRH-Test 3: Cortisol [nmol/l] bei den Messintervallen t [min], Flächenintegrale (AUC) der Cortisolkonzentrationen von t = 0-75 min [nmol/l x min], Cortisol-Peak nach CRH-Gabe [nmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler .....</i> 147
Tabelle 32:	<i>DEX/CRH-Test 1: ACTH [pmol/l] bei den Messintervallen t [min], Flächenintegrale (AUC) der ACTH-Konzentrationen von t = 0-75 min [pmol/l x min], ACTH-Peak nach CRH-Gabe [pmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler .....</i> 148
Tabelle 33:	<i>DEX/CRH-Test 2: ACTH [pmol/l] bei den Messintervallen t [min], Flächenintegrale (AUC) der ACTH-Konzentrationen von t = 0-75 min [pmol/l x min], ACTH-Peak nach CRH-Gabe [pmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler .....</i> 149
Tabelle 34:	<i>DEX/CRH-Test 3: ACTH [pmol/l] bei den Messintervallen t [min], Flächenintegrale (AUC) der ACTH-Konzentrationen von t = 0-75 min [pmol/l x min], ACTH-Peak nach CRH-Gabe [pmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler .....</i> 150



## VII. Tabellenanhang

NR	ICD10	SEX	AGE	RESP	SUP	AE	DAU	ADAU	HAMDO	HAMD1	HAMD2	HAMD3	HAMD4	HAMD5
1	33,11	1	61	1	0	3	30	70	28	25	24	17	13	09
2	33,11	1	58	1	0	4	120	35	18	09	03	03	03	02
3	33,11	2	55	1	0	2	30	70	24	16	08	07	06	05
4	32,20	1	53	1	1	1	120	40	18	10	07	05	05	04
5	33,11	1	57	1	1	2	130	51	18	12	09	12	08	07
6	32,11	2	24	1	0	1	14	60	22	12	19	08	08	05
7	32,20	2	55	0	1	2	120	99	21	20	16	16	12	12
8	33,11	2	22	0	1	15	20	55	22	20	19	23	15	12
9	31,40	2	71	0	0	15	200	70	32	31	29	22	18	17
10	34,10	2	60	1	0	5	14	52	22	19	18	11	09	05
11	33,11	2	38	1	0	2	60	25	22	10	08	06	06	04
12	33,11	1	26	0	1	2	14	80	19	18	14	16	15	14
13	33,11	1	55	0	1	10	150	130	25	22	19	19	20	20
14	33,30	1	54	0	0	3	270	140	27	28	26	26	25	26
15	31,31	1	22	1	1	6	30	58	23	14	06	10	08	07
16	32,11	1	51	1	1	1	180	42	21	18	13	11	08	07
17	33,11	2	52	1	0	5	120	95	27	23	19	10	11	13
18	33,11	1	60	0	0	2	07	96	25	14	20	17	20	24
19	33,11	2	51	1	0	3	150	23	20	18	13	11	09	10
20	33,11	2	51	1	1	2	28	77	28	07	06	04	13	12

Tabelle 28: Klinische und demographische Daten der n = 20 Patienten

NR = Patientenummer

SEX = Geschlecht (1 = m, 2 = w)

AGE = Alter

RESP = Response nach 5 Wochen (0 = Nonresponder, 1 = Responder)

SUP = Suppressorstatus (0 = Nonsuppressor, 1 = Suppressor)

AE = Anzahl bisheriger depressiver Episoden

DAU = Dauer der depressiven Symptomatik vor Aufnahme in Tagen

ADAU = Aufenthaltsdauer in Tagen

HAMD\_ = HAMD-Gesamtscore (21 items) im Wochenverlauf (Woche 0 bis 5)





NR	-60	0	15	30	45	60	75	AUC	PEAK
1	277,83	229,55	200,86	397,30	342,67	332,46	302,39	22415,02	397,30
2	28,97	30,35	60,15	230,65	183,20	112,57	99,88	9481,47	230,65
3	38,07	30,90	54,35	153,40	105,12	86,36	73,67	6509,92	153,40
4	25,93	25,38	22,35	19,86	22,62	18,76	17,66	1591,85	22,62
5	35,04	32,56	38,63	35,04	39,45	33,38	34,21	2748,62	39,45
6	71,46	67,04	56,28	78,36	117,81	174,92	205,82	8330,75	205,82
7	21,24	18,49	24,28	19,04	13,80	15,17	15,45	1349,95	24,28
8	30,07	24,00	27,87	25,11	29,52	29,25	24,83	2070,75	29,52
9	266,52	212,17	285,56	343,50	279,49	269,55	275,07	21229,25	343,50
10	65,66	52,70	59,32	52,97	51,87	56,01	52,15	4108,25	59,32
11	289,70	248,03	297,14	401,99	333,84	349,29	375,78	25064,12	401,99
12	27,59	25,11	22,35	23,73	25,66	28,42	19,31	1823,12	28,42
13	41,11	49,39	37,80	44,42	47,45	49,11	56,01	3430,10	56,01
14	91,32	103,46	315,63	268,73	254,10	176,58	166,64	18056,25	315,63
15	44,42	32,28	33,38	34,49	32,28	37,80	49,11	2660,32	49,11
16	50,49	45,25	48,28	48,01	40,83	42,49	34,21	3276,25	48,28
17	60,42	54,63	55,18	49,39	50,77	43,04	44,42	3757,20	55,18
18	162,51	119,46	115,60	272,87	235,07	211,34	191,47	14417,17	272,87
19	38,90	31,45	48,56	124,98	105,12	84,98	86,91	6194,72	124,98
20	17,93	11,04	17,11	21,80	13,52	10,48	8,28	1078,90	21,80
MEAN	84,26	72,16	91,03	132,28	116,21	108,10	106,66	7979,70	132,28
SD	89,54	73,30	98,70	135,14	112,50	107,46	108,75	7823,74	135,14
SE	20,02	16,39	22,07	30,22	25,16	24,03	24,32	1749,44	30,22

Tabelle 29: DEX/CRH-Test 1: Cortisol [nmol/l] bei den Messintervallen  $t$  [min], Flächenintegrale (AUC) der Cortisolkonzentrationen von  $t = 0-75$  min [nmol/l x min], Cortisol-Peak nach CRH-Gabe [nmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler



NR	-60	0	15	30	45	60	75	AUC	PEAK
1	21,24	22,35	24,83	24,00	19,59	23,18	22,35	1697,52	24,83
2	25,38	19,31	76,15	175,75	110,64	82,49	71,73	7158,95	175,75
3	31,45	27,59	31,73	91,60	89,12	73,67	65,39	4882,25	91,60
4	20,14	16,83	19,04	17,11	14,35	17,11	14,07	1242,45	19,04
5	29,25	22,07	22,90	22,35	22,07	20,97	20,42	1648,52	22,90
6	20,69	27,31	32,56	70,35	69,25	65,39	54,08	4099,22	70,35
7	39,18	30,62	23,45	33,38	22,07	29,80	26,21	1966,37	33,38
8	55,73	50,77	35,87	51,04	39,45	33,38	45,25	3027,27	51,04
9	48,01	34,76	40,01	44,70	58,21	49,39	44,42	3535,72	58,21
10	54,08	43,87	48,28	43,59	38,07	33,94	32,56	3050,70	48,28
11	25,93	19,31	17,38	30,07	23,18	22,35	14,62	1597,47	30,07
12	33,94	32,28	18,49	26,21	21,52	19,31	21,80	1628,57	26,21
13	64,01	50,49	55,73	48,83	43,59	39,45	33,66	3472,72	55,73
14	37,25	35,04	41,11	46,35	38,35	47,73	56,01	3244,60	56,01
15	40,28	33,38	34,21	43,87	28,97	22,62	30,62	2381,60	43,87
16	45,52	34,21	41,11	40,56	41,39	40,56	30,35	2961,27	41,39
17	35,59	29,52	25,66	33,94	38,35	30,35	43,32	2471,47	43,32
18	46,90	33,11	31,18	41,39	46,35	45,80	57,66	3135,00	57,66
19	28,97	31,18	28,97	49,39	45,52	48,83	38,90	3041,72	49,39
20	12,14	9,10	9,10	15,17	9,93	11,59	12,14	813,72	15,17
MEAN	35,78	30,16	32,89	47,48	41,00	37,90	36,78	2852,86	47,48
SD	13,56	10,54	15,15	35,06	25,17	19,26	17,56	1436,00	35,06
SE	3,03	2,36	3,39	7,84	5,63	4,31	3,93	321,10	7,84

Tabelle 30: DEX/CRH-Test 2: Cortisol [nmol/l] bei den Messintervallen  $t$  [min], Flächenintegrale (AUC) der Cortisolkonzentrationen von  $t = 0-75$  min [nmol/l x min], Cortisol-Peak nach CRH-Gabe [nmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler



NR	-60	0	15	30	45	60	75	AUC	PEAK
1	23,45	24,56	16,83	30,90	28,14	26,76	21,80	1829,20	30,90
2	44,97	30,62	209,68	303,21	303,21	252,45	206,65	18148,50	303,21
3	36,42	30,90	156,99	297,70	246,93	243,62	202,79	15776,07	297,70
4	41,94	34,76	38,35	44,70	46,35	47,45	47,73	3265,90	47,73
5	46,63	38,35	38,35	39,18	41,39	42,21	38,07	2991,50	42,21
6	20,97	28,69	42,21	91,60	89,94	117,81	81,39	5785,50	117,81
7	28,69	25,38	19,31	26,49	29,52	30,62	20,14	1902,20	30,62
8	33,11	35,32	35,87	40,83	25,93	48,01	31,45	2656,90	48,01
9	41,39	42,21	228,17	216,03	124,43	112,02	120,02	11723,75	228,17
10	26,76	32,00	37,52	30,35	38,35	34,49	27,59	2618,95	38,35
11	86,91	65,66	56,28	24,28	48,28	54,90	54,90	3760,30	56,28
12	38,63	33,94	36,14	38,63	32,56	36,14	30,62	2611,40	38,63
13	40,28	37,52	38,90	41,39	31,45	46,90	39,73	2892,72	46,90
14	34,49	46,63	46,90	51,04	51,04	51,04	49,11	3708,67	51,04
15	105,67	73,67	62,35	150,37	161,40	169,68	147,61	9575,12	169,68
16	43,32	34,76	37,25	25,66	28,42	47,45	46,63	2686,65	47,45
17	20,42	24,83	22,35	22,90	19,59	16,28	26,21	1592,02	26,21
18	47,18	37,52	37,25	41,66	44,70	36,69	50,49	3080,50	50,49
19	59,04	38,90	38,63	122,50	137,95	139,05	124,71	7624,55	139,05
20	14,90	13,52	12,42	38,90	41,66	24,83	23,73	2026,55	41,66
MEAN	41,76	36,49	60,59	83,92	78,56	78,92	69,57	5312,85	83,92
SD	21,76	13,51	61,70	89,15	78,71	71,03	58,79	4819,85	89,15
SE	4,87	3,02	13,80	19,94	17,60	15,88	13,15	1077,75	19,94

*Table 31: DEX/CRH-Test 3: Cortisol [nmol/l] bei den Messintervallen  $t$  [min], Flächenintegrale (AUC) der Cortisolkonzentrationen von  $t = 0-75$  min [nmol/l x min], Cortisol-Peak nach CRH-Gabe [nmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler*



NR	-60	0	15	30	45	60	75	AUC	PEAK
1	8,87	6,27	8,51	12,13	12,10	10,06	7,95	750,22	12,13
2	1,44	0,99	10,41	8,08	6,09	4,99	3,41	503,70	10,41
3	0,98	0,91	3,41	1,81	2,07	1,51	1,77	164,40	3,41
4	0,52	0,41	0,92	0,81	0,87	0,73	0,62	59,72	0,92
5	0,76	0,77	0,88	0,91	1,01	0,87	0,84	67,92	1,01
6	0,32	0,26	1,01	1,15	1,33	1,65	1,71	93,05	1,71
7	0,68	0,77	0,85	0,71	0,72	0,70	0,70	56,35	0,85
8	0,28	0,30	0,52	0,48	0,43	0,29	0,32	31,32	0,52
9	7,50	3,76	13,49	10,10	7,46	6,28	5,02	654,95	13,49
10	0,42	0,44	0,60	0,61	0,59	0,56	0,53	43,07	0,61
11	11,92	9,72	17,39	16,01	15,30	12,59	9,75	1093,00	17,39
12	0,72	0,60	1,15	0,89	0,85	0,69	0,82	66,67	1,15
13	0,77	0,60	0,69	0,74	0,80	0,57	0,60	51,82	0,80
14	6,27	4,15	8,83	7,48	6,17	5,81	4,99	505,60	8,83
15	1,19	0,84	1,57	1,54	1,59	1,85	1,69	118,60	1,85
16	0,98	0,97	1,59	1,31	1,41	1,14	1,03	99,92	1,59
17	2,47	1,43	1,96	2,26	2,51	1,64	1,74	152,70	2,51
18	2,18	2,40	5,86	5,84	5,48	5,02	3,79	388,37	5,86
19	1,19	1,30	2,94	2,55	2,19	1,81	1,39	167,65	2,94
20	0,81	0,77	1,76	1,67	1,15	1,11	0,97	99,90	1,76
MEAN	2,51	1,88	4,22	3,85	3,51	2,99	2,48	258,45	4,22
SD	3,33	2,41	4,92	4,54	4,12	3,43	2,62	294,97	4,92
SE	0,75	0,54	1,10	1,01	0,92	0,77	0,59	65,96	1,10

*Tabelle 32: DEX/CRH-Test 1: ACTH [pmol/l] bei den Messintervallen  $t$  [min], Flächenintegrale (AUC) der ACTH-Konzentrationen von  $t = 0-75$  min [pmol/l x min], ACTH-Peak nach CRH-Gabe [pmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler*



NR	-60	0	15	30	45	60	75	AUC	PEAK
1	0,90	0,80	1,47	1,69	1,28	1,50	1,24	103,95	1,69
2	1,95	1,06	9,61	7,41	5,62	4,18	2,67	456,27	9,61
3	1,01	0,86	2,65	2,47	2,09	1,78	1,68	158,65	2,65
4	0,49	0,42	1,32	1,08	0,85	0,68	0,60	69,30	1,32
5	0,82	0,69	1,09	0,96	0,87	0,87	0,73	68,60	1,09
6	0,61	0,58	1,17	1,20	0,94	0,91	0,86	74,92	1,20
7	0,73	0,61	0,69	0,57	0,57	0,60	0,61	46,02	0,69
8	0,29	0,32	0,46	0,43	0,37	0,39	0,35	30,00	0,46
9	2,08	1,99	3,12	3,97	3,42	3,08	2,99	241,37	3,97
10	0,42	0,40	0,57	0,55	0,54	0,47	0,41	38,65	0,57
11	1,09	0,61	1,05	1,14	0,99	0,83	0,77	71,40	1,14
12	0,59	0,43	1,02	0,46	0,33	0,41	0,37	41,65	1,02
13	0,82	0,82	0,70	0,73	0,68	0,72	0,68	53,10	0,73
14	1,04	0,91	1,37	1,37	1,35	1,33	1,15	97,90	1,37
15	0,74	0,77	1,21	1,12	0,97	0,93	0,92	77,17	1,21
16	0,70	0,71	0,74	0,70	0,63	0,70	0,72	52,10	0,74
17	1,85	1,37	1,86	2,65	2,08	1,19	1,48	138,12	2,65
18	1,37	0,91	2,02	2,26	2,00	1,81	1,58	142,02	2,26
19	0,56	0,54	2,34	2,84	1,20	2,40	2,33	149,37	2,84
20	0,83	0,79	1,63	1,50	1,32	1,06	0,99	98,62	1,63
MEAN	0,95	0,78	1,81	1,76	1,41	1,29	1,16	110,46	1,81
SD	0,50	0,38	1,97	1,63	1,24	0,97	0,76	96,58	1,97
SE	0,11	0,08	0,44	0,36	0,28	0,22	0,17	21,60	0,44

*Tabelle 33: DEX/CRH-Test 2: ACTH [pmol/l] bei den Messintervallen  $t$  [min], Flächenintegrale (AUC) der ACTH-Konzentrationen von  $t = 0-75$  min [pmol/l x min], ACTH-Peak nach CRH-Gabe [pmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler*



NR	-60	0	15	30	45	60	75	AUC	PEAK
1	1,27	1,34	2,84	2,48	2,09	1,60	1,58	161,95	2,84
2	2,41	2,05	16,35	12,23	8,14	6,05	4,96	735,17	16,35
3	1,02	0,98	5,32	5,59	4,79	4,29	3,27	341,15	5,59
4	0,52	0,47	2,22	1,57	1,49	0,99	0,83	110,85	2,22
5	1,14	0,80	1,42	1,11	1,13	0,81	1,03	83,95	1,42
6	0,62	0,62	1,82	2,00	1,51	1,53	1,58	120,67	2,00
7	0,75	0,67	0,87	0,75	0,82	0,62	0,75	58,02	0,87
8	0,36	0,31	0,60	0,46	0,41	0,37	0,34	33,52	0,60
9	2,04	4,75	10,56	8,26	4,95	5,49	3,63	512,40	10,56
10	0,51	0,46	0,54	0,62	0,55	0,59	0,52	41,57	0,62
11	1,26	0,82	1,05	0,67	0,57	0,41	0,41	51,40	1,05
12	0,80	0,53	1,19	1,02	0,95	0,62	0,59	67,82	1,19
13	0,90	0,75	0,95	0,97	0,83	0,74	0,83	64,52	0,97
14	1,24	0,91	2,20	2,20	2,10	1,79	1,37	145,20	2,20
15	4,13	1,61	3,71	4,43	4,54	3,47	3,11	284,05	4,54
16	0,82	0,73	0,93	0,85	0,78	0,76	0,78	61,70	0,93
17	1,08	0,95	1,78	1,70	1,84	1,98	1,17	127,67	1,98
18	2,40	1,32	2,29	2,46	2,62	2,29	2,29	175,20	2,62
19	0,74	0,96	2,00	5,46	1,26	1,00	2,17	153,37	5,46
20	0,97	0,85	2,97	2,48	2,03	1,88	1,67	165,07	2,97
MEAN	1,25	1,09	3,08	2,87	2,17	1,86	1,64	174,76	3,08
SD	0,89	0,96	3,85	3,01	1,98	1,68	1,25	176,17	3,85
SE	0,20	0,21	0,86	0,67	0,44	0,38	0,28	39,39	0,86

*Tabelle 34: DEX/CRH-Test 3: ACTH [pmol/l] bei den Messintervallen  $t$  [min], Flächenintegrale (AUC) der ACTH-Konzentrationen von  $t = 0-75$  min [pmol/l x min], ACTH-Peak nach CRH-Gabe [pmol/l], Mittelwerte, Standardabweichung, Standardfehler*



## VIII. Literaturverzeichnis

Aghajanian, G. K., J. S. Sprouse, P. Sheldon, and K. Rasmussen.  
"Electrophysiology of the Central Serotonin System:  
Receptor Subtypes and Transducer Mechanisms." *Ann N Y  
Acad Sci JT - Annals of the New York Academy of Sciences*  
600 (1990): 93-103; discussion 103.

AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1993)  
Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care:  
Clinical Practice Guideline No. 5. AHCPR pub. No. 93-  
0550. Rockville, MD.

Allain, H., S. Schuck, and N. Mauduit. "Depression in Parkinson's  
Disease." *BMJ JT - BMJ (Clinical research ed.)* 320, no.  
7245 (2000): 1287-88.

Allolio, B., U. Deuss, D. Kaulen, and W. Winkelmann. "Effect of  
Meclastine, a Selective H1 Receptor Antagonist, Upon Acth  
Release." *Clin Endocrinol (Oxf) JT - Clinical  
endocrinology* 19, no. 2 (1983): 239-45.

American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and statistical  
manual of mental disorders, 3<sup>rd</sup> revision (DSM-III).  
American. Psychiatric Press, Washington DC.

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical  
manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> revision (DSM-IV).  
American Psychiatric Press, Washington DC.

American Psychiatric Association. "Practice Guideline for the  
Treatment of Patients With Major Depressive Disorder  
(Revision)." *Am J Psychiatry JT - The American journal of  
psychiatry* 157, no. 4 Suppl (2000): 1-45.



- American Psychiatric Task Force on Electroconvulsive Therapy (1990). "The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging." *Convuls Ther JT - Convulsive therapy* 6, no. 2 (1990): 85-120 CN - American P.
- Amsterdam, J. D., G. Maislin, A. Winokur, M. Kling, and P. Gold. "Pituitary and Adrenocortical Responses to the Ovine Corticotropin Releasing Hormone in Depressed Patients and Healthy Volunteers." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 44, no. 9 (1987): 775-81.
- Amsterdam, J. D. (1991) "Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology." Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York.
- Anderson, C. D., D. A. Pasquier, W. B. Forbes, and P. J. Morgane. "Locus Coeruleus-To-Dorsal Raphe Input Examined By Electrophysiological and Morphological Methods." *Brain Res Bull JT - Brain research bulletin* 2, no. 3 (1977): 209-21.
- Angst, J., F. Angst, and H. H. Stassen. "Suicide Risk in Patients With Major Depressive Disorder." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 60 Suppl 2 (1999b): 57-62; discussion 75-6.
- Apter, J. T., and L. A. Allen. "Buspirone: Future Directions." *J Clin Psychopharmacol JT - Journal of clinical psychopharmacology* 19, no. 1 (1999): 86-93.
- Arana, G. W., R. J. Baldessarini, and M. Ornstein. "The Dexamethasone Suppression Test for Diagnosis and Prognosis in Psychiatry. Commentary and Review." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 42, no. 12 (1985): 1193-204.





- Asberg, M., L. Traskman, and P. Thoren. "5-HIAA in the Cerebrospinal Fluid. A Biochemical Suicide Predictor?" *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 33, no. 10 (1976b): 1193-97.
- Asnis, G. M., U. Halbreich, H. Rabinovich, N. D. Ryan, E. J. Sachar, B. Nelson, J. Puig-Antich, and H. Novacenko. "The Cortisol Response to Desipramine in Endogenous Depressives and Normal Controls: Preliminary Findings." *Psychiatry Res JT - Psychiatry research* 14, no. 3 (1985): 225-33.
- Asnis, G. M., W. C. Sanderson, and van Praag HM. "Cortisol Response to Intramuscular Desipramine in Patients With Major Depression and Normal Control Subjects: A Replication Study." *Psychiatry Res JT - Psychiatry research* 44, no. 3 (1992): 237-50.
- Azmitia, E. C. "Modern Views on an Ancient Chemical: Serotonin Effects on Cell Proliferation, Maturation, and Apoptosis." *Brain Res Bull JT - Brain research bulletin* 56, no. 5 (2001): 413-24.
- Bale, T. L., A. Contarino, G. W. Smith, R. Chan, L. H. Gold, P. E. Sawchenko, G. F. Koob, W. W. Vale, and K. F. Lee. "Mice Deficient for Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-2 Display Anxiety-Like Behaviour and Are Hypersensitive to Stress." *Nat Genet JT - Nature genetics* 24, no. 4 (2000): 410-14.
- Baraban, J. M., and G. K. Aghajanian. "Suppression of Firing Activity of 5-Ht Neurons in the Dorsal Raphe By Alpha-Adrenoceptor Antagonists." *Neuropharmacology JT - Neuropharmacology* 19, no. 4 (1980): 355-63.



- Baraban, J. M., and G. K. Aghajanian. "Noradrenergic Innervation of Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe: Demonstration By Electron Microscopic Autoradiography." *Brain Res JT - Brain research* 204, no. 1 (1981): 1-11.
- Barden, N., J. M. Reul, and F. Holsboer. "Do Antidepressants Stabilize Mood Through Actions on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System?" *Trends Neurosci JT - Trends in neurosciences* 18, no. 1 (1995): 6-11.
- Barnes, N. M., and T. Sharp. "A Review of Central 5-Ht Receptors and Their Function." *Neuropharmacology JT - Neuropharmacology* 38, no. 8 (1999): 1083-152.
- Bauer, M., P. C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H. J. Moller, and CN - World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder." *World J Biol Psychiatry JT - The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 3, no. 1 (2002a): 5-43.
- Bauer, M., P. C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H. J. Moller, and CN - World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder and Treatment of Chronic Depressive Disorders and Subthres." *World J Biol Psychiatry JT - The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 3, no. 2 (2002b): 69-86.



- Bauer, M., M. Adli, C. Baethge, A. Berghofer, J. Sasse, A. Heinz, and T. Bschor. "Lithium Augmentation Therapy in Refractory Depression: Clinical Evidence and Neurobiological Mechanisms." *Can J Psychiatry JT - Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 48, no. 7 (2003b): 440-48.
- Benkert, O., A. Szegedi, and R. Kohlen. "Mirtazapine Compared With Paroxetine in Major Depression." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 61, no. 9 (2000): 656-63.
- Benloucif, S., and M. P. Galloway. "Facilitation of Dopamine Release in Vivo By Serotonin Agonists: Studies With Microdialysis." *Eur J Pharmacol JT - European journal of pharmacology* 200, no. 1 (1991): 1-8.
- Benloucif, S., M. J. Keegan, and M. P. Galloway. "Serotonin-Facilitated Dopamine Release in Vivo: Pharmacological Characterization." *J Pharmacol Exp Ther JT - The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 265, no. 1 (1993): 373-77.
- Berendsen, H. H., R. C. Kester, B. W. Peeters, and C. L. Broekkamp. "Modulation of 5-HT Receptor Subtype-Mediated Behaviours By Corticosterone." *Eur J Pharmacol JT - European journal of pharmacology* 308, no. 2 (1996): 103-11.
- Berger, M., C. Krieg, S. Bossert, W. Schreiber, and von Zerssen D. "Past and Present Strategies of Research on the Hpa-Axis in Psychiatry." *Acta Psychiatr Scand Suppl JT - Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 341 (1988): 112-25.
- Beyer, H. S., S. G. Matta, and B. M. Sharp. "Regulation of the Messenger Ribonucleic Acid for Corticotropin-Releasing Factor in the Paraventricular Nucleus and Other Brain Sites



- of the Rat." *Endocrinology JT - Endocrinology* 123, no. 4 (1988): 2117-23.
- Blier, P. "Pharmacology of Rapid-Onset Antidepressant Treatment Strategies." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 62 Suppl 15 (2001): 12-17.
- Boland RJ, Keller MB. Other affective disorders, in Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (ed.) *Psychiatrie der Gegenwart*, Volume 3. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2000.
- Bonaz, B., and S. Rivest. "Effect of a Chronic Stress on CRF Neuronal Activity and Expression of Its Type 1 Receptor in the Rat Brain." *Am J Physiol JT - The American journal of physiology* 275, no. 5 Pt 2 (1998): R1438-49.
- Borella, A., M. Bindra, and P. M. Whitaker-Azmitia. "Role of the 5-Ht1a Receptor in Development of the Neonatal Rat Brain: Preliminary Behavioral Studies." *Neuropharmacology JT - Neuropharmacology* 36, no. 4-5 (1997): 445-50.
- Bourgon, L. N., and C. H. Kellner. "Relapse of Depression After Ect: A Review." *J ECT JT - The journal of ECT* 16, no. 1 (2000): 19-31.
- Brady, L. S., Whitfield HJ Jr, R. J. Fox, P. W. Gold, and M. Herkenham. "Long-Term Antidepressant Administration Alters Corticotropin-Releasing Hormone, Tyrosine Hydroxylase, and Mineralocorticoid Receptor Gene Expression in Rat Brain. Therapeutic Implications." *J Clin Invest JT - The Journal of clinical investigation* 87, no. 3 (1991): 831-37.
- Bremner, J. D. "A Double-Blind Comparison of Org 3770, Amitriptyline, and Placebo in Major Depression." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 56, no. 11 (1995): 519-25.



- Briner, K., and R. C. Dodel. "New Approaches to Rapid Onset Antidepressants." *Curr Pharm Des JT - Current pharmaceutical design* 4, no. 4 (1998): 291-302.
- Brosen, K. "Differences in Interactions of Ssr's." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 13 Suppl 5 (1998): S45-47.
- Brown GM, Seggie JA, Chambers JW, Ettigi PG (1978). "Psychoendocrinology and growth hormone: a review." *Psychoneuroendocrinology* 3: 131-153.
- Bschor, T., M. Adli, C. Baethge, U. Eichmann, M. Ising, M. Uhr, S. Modell, H. Kunzel, B. Muller-Oerlinghausen, and M. Bauer. "Lithium Augmentation Increases the Acth and Cortisol Response in the Combined Dex/crh Test in Unipolar Major Depression." *Neuropsychopharmacology JT - Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 27, no. 3 (2002): 470-78.
- Buckingham, J. C., and J. R. Hodges. "The Influence of Some Neurotransmitter Substances and Drugs on the Secretion of Corticotrophin Releasing Hormone By the Rat Hypothalamus in Vitro [Proceedings]." *J Physiol JT - The Journal of physiology* 290, no. 2 (1979a): 40P-1P.
- Burrows, G. D., T. R. Norman, and F. K. Judd. "Definition and Differential Diagnosis of Treatment-Resistant Depression." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 9 Suppl 2 (1994): 5-10.
- Butler, P. D., J. M. Weiss, J. C. Stout, and C. B. Nemeroff. "Corticotropin-Releasing Factor Produces Fear-Enhancing and Behavioral Activating Effects Following Infusion Into the Locus Coeruleus." *J Neurosci JT - The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10, no. 1 (1990): 176-83.



- Carroll, B. J., G. C. Curtis, and J. Mendels. "Cerebrospinal Fluid and Plasma Free Cortisol Concentrations in Depression." *Psychol Med JT - Psychological medicine* 6, no. 2 (1976a): 235-44.
- Carroll, B. J., M. Feinberg, J. F. Greden, J. Tarika, A. A. Albala, R. F. Haskett, N. M. James, Z. Kronfol, N. Lohr, M. Steiner, de Vigne JP, and E. Young. "A Specific Laboratory Test for the Diagnosis of Melancholia. Standardization, Validation, and Clinical Utility." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 38, no. 1 (1981): 15-22.
- Cavagnini, F., U. Raggi, P. Micossi, Di Landro A, and C. Invitti. "Effect of an Antiserotonergic Drug, Metergoline, on the ACTH and Cortisol Response to Insulin Hypoglycemia and Lysine-Vasopressin in Man." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 43, no. 2 (1976): 306-12.
- Chalmers, D. T., T. W. Lovenberg, and De Souza EB. "Localization of Novel Corticotropin-Releasing Factor Receptor (Crf2) Mrna Expression to Specific Subcortical Nuclei in Rat Brain: Comparison With Crf1 Receptor Mrna Expression." *J Neurosci JT - The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15, no. 10 (1995): 6340-50.
- Claghorn, J. L., and M. D. Lesem. "A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Org 3770 in Depressed Outpatients." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 34, no. 3 (1995): 165-71.
- Commons, K. G., K. R. Connolley, and R. J. Valentino. "A Neurochemically Distinct Dorsal Raphe-Limbic Circuit With a Potential Role in Affective Disorders." *Neuropsychopharmacology JT - Neuropsychopharmacology : official publication of the*



*American College of Neuropsychopharmacology* 28, no. 2  
(2003): 206-15.

Coppen, A., D. M. Shaw, B. Herzberg, and R. Maggs. "Tryptophan in the Treatment of Depression." *Lancet JT - Lancet* 2, no. 7527 (1967): 1178-80.

Coste, S. C., R. A. Kesterson, K. A. Heldwein, S. L. Stevens, A. D. Heard, J. H. Hollis, S. E. Murray, J. K. Hill, G. A. Pantely, A. R. Hohimer, D. C. Hatton, T. J. Phillips, D. A. Finn, M. J. Low, M. B. Rittenberg, P. Stenzel, and Stenzel. "Abnormal Adaptations to Stress and Impaired Cardiovascular Function in Mice Lacking Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-2." *Nat Genet JT - Nature genetics* 24, no. 4 (2000): 403-09.

Cowen, P. J. "Cortisol, Serotonin and Depression: All Stressed Out?" *Br J Psychiatry JT - The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 180 (2002): 99-100.

DAHLSTROEM, A., and K. FUXE. "Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons." *Acta Physiol Scand Suppl JT - Acta physiologica Scandinavica. Supplementum* (1964): SUPPL 232:1-55.

Dayas, C. V., K. M. Buller, and T. A. Day. "Medullary Neurones Regulate Hypothalamic Corticotropin-Releasing Factor Cell Responses to an Emotional Stressor." *Neuroscience JT - Neuroscience* 105, no. 3 (2001): 707-19.

De Boer, T. Maura, G. Raiteri, M., de Vos, C.J., Wieringa, J. and Pinder, R.M. "Neurochemical and Autonomic Pharmacological Profiles of the 6-Aza-Analogue of Mianserin, Org 3770 and Its Enantiomers." *Neuropharmacology JT - Neuropharmacology* 27, no. 4 (1988): 399-408.



- De Boer, T., Nefkens, F. and Van Helvoirt A. "The Alpha 2-Adrenoceptor Antagonist Org 3770 Enhances Serotonin Transmission in Vivo." *Eur J Pharmacol JT - European journal of pharmacology* 253, no. 1-2 (1994): R5-R6.
- De Boer, T. "The Effects of Mirtazapine on Central Noradrenergic and Serotonergic Neurotransmission." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 10 Suppl 4 (1995): 19-23.
- De Boer, T., Ruigt G.S. The selective  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT<sub>1A</sub>-mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs* (1995) 4 (suppl 1):29-38.
- De Boer, T., Ruigt, G.S., Berendsen, H.H."The  $\alpha_2$ -selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission." [J].*Hum Psychopharmacol* (1995) 10 (Sup2). 2:S107-18.
- De Deurwaerdere, P., M. L'hirondel, N. Bonhomme, G. Lucas, A. Cheramy, and U. Spampinato. "Serotonin Stimulation of 5-Ht4 Receptors Indirectly Enhances in Vivo Dopamine Release in the Rat Striatum." *J Neurochem JT - Journal of neurochemistry* 68, no. 1 (1997): 195-203.
- De Montigny, C. "Lithium Addition in Treatment-Resistant Depression." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 9 Suppl 2 (1994): 31-35.
- De Montigny, C., Haddjeri, N., Mongeau, R., Blier, P. "The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems." [J].*CNS Drugs* (1995) 4(Sup1):13-17.
- De Vry, J. "5-Ht1a Receptor Agonists: Recent Developments and Controversial Issues." *Psychopharmacology (Berl) JT - Psychopharmacology* 121, no. 1 (1995): 1-26.





- Delgado, P. L., D. S. Charney, L. H. Price, G. K. Aghajanian, H. Landis, and G. R. Heninger. "Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action. Reversal of Antidepressant-Induced Remission By Rapid Depletion of Plasma Tryptophan." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 47, no. 5 (1990): 411-18.
- Delgado, P. L., L. H. Price, H. L. Miller, R. M. Salomon, J. Licinio, J. H. Krystal, G. R. Heninger, and D. S. Charney. "Rapid Serotonin Depletion As a Provocative Challenge Test for Patients With Major Depression: Relevance to Antidepressant Action and the Neurobiology of Depression." *Psychopharmacol Bull JT - Psychopharmacology bulletin* 27, no. 3 (1991): 321-30.
- Delgado, P. L., H. L. Miller, R. M. Salomon, J. Licinio, G. R. Heninger, A. J. Gelenberg, and D. S. Charney. "Monoamines and the Mechanism of Antidepressant Action: Effects of Catecholamine Depletion on Mood of Patients Treated With Antidepressants." *Psychopharmacol Bull JT - Psychopharmacology bulletin* 29, no. 3 (1993): 389-96.
- Depression Guidelines Panel. *Depression in Primary Care. Vol. 2.* Rockville MD: U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Health Care Policy and Research; 1993b. Treatment of Major Depression AHCPR publication no 93-0550.
- Deuschle, M., J. Schmider, B. Weber, H. Standhardt, A. Korner, C. H. Lammers, U. Schweiger, A. Hartmann, and I. Heuser. "Pulse-Dosing and Conventional Application of Doxepin: Effects on Psychopathology and Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (Hpa) System." *J Clin Psychopharmacol JT - Journal of clinical psychopharmacology* 17, no. 3 (1997): 156-60.



- Devanand, D. P., M. Sano, M. X. Tang, S. Taylor, B. J. Gurland, D. Wilder, Y. Stern, and R. Mayeux. "Depressed Mood and the Incidence of Alzheimer's Disease in the Elderly Living in the Community." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 53, no. 2 (1996): 175-82.
- Dinan, T. G. "Glucocorticoids and the Genesis of Depressive Illness. A Psychobiological Model." *Br J Psychiatry JT - The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 164, no. 3 (1994): 365-71.
- Dorovini-Zis, K., and A. P. Zis. "Increased Adrenal Weight in Victims of Violent Suicide." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 144, no. 9 (1987): 1214-15.
- Drevets, W. C. "Prefrontal Cortical-Amygdalar Metabolism in Major Depression." *Ann N Y Acad Sci JT - Annals of the New York Academy of Sciences* 877 (1999): 614-37.
- Drug Bank, Mirtazapine (APRD00685) 2007,*  
*URL: <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/>*
- Dubovsky, S. L., and M. Thomas. "Beyond Specificity: Effects of Serotonin and Serotonergic Treatments on Psychobiological Dysfunction." *J Psychosom Res JT - Journal of psychosomatic research* 39, no. 4 (1995): 429-44.
- Eipper B.A., Mains R.E. (1980) Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin- /endorphin and related peptides. *Endocr Rev* 1: 1-27
- Eser, D., C. Schule, T. C. Baghai, E. Romeo, D. P. Uzunov, and R. Rupprecht. "Neuroactive Steroids and Affective Disorders." *Pharmacol Biochem Behav JT - Pharmacology, biochemistry, and behavior* 84, no. 4 (2006): 656-66.
- Fabricio, A. S., G. Tringali, G. Pozzoli, and P. Navarra. "Mirtazapine Acutely Inhibits Basal and K(+)-Stimulated Release of



Corticotropin-Releasing Hormone From the Rat Hypothalamus Via a Non-Genomic Mechanism." *Psychopharmacology (Berl) JT - Psychopharmacology* 178, no. 1 (2005): 78-82.

Fawcett, J., and R. L. Barkin. "Review of the Results From Clinical Studies on the Efficacy, Safety and Tolerability of Mirtazapine for the Treatment of Patients With Major Depression." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 51, no. 3 (1998b): 267-85.

Feighner, J. P. "Mechanism of Action of Antidepressant Medications." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 60 Suppl 4 (1999): 4-11; discussion 12-3.

Ferguson, J. M. "The Effects of Antidepressants on Sexual Functioning in Depressed Patients: A Review." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 62 Suppl 3 (2001): 22-34.

Fink, M. "Convulsive Therapy: A Review of the First 55 Years." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 63, no. 1-3 (2001): 1-15.

Frieboes, R. M., A. Sonntag, A. Yassouridis, C. B. Eap, P. Baumann, and A. Steiger. "Clinical Outcome After Trimipramine in Patients With Delusional Depression - a Pilot Study." *Pharmacopsychiatry JT - Pharmacopsychiatry* 36, no. 1 (2003): 12-17.

Frodl, T., E. Meisenzahl, T. Zetzsche, R. Bottlender, C. Born, C. Groll, M. Jager, G. Leinsinger, K. Hahn, and H. J. Moller. "Enlargement of the Amygdala in Patients With a First Episode of Major Depression." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 51, no. 9 (2002): 708-14.



- Frohman LA (1972) Clinical neuropharmacology of hypothalamic releasing factors. *N Engl J Med* 286: 1391-1397.
- Ghadirian, A. M., F. Engelsmann, V. Dhar, D. Filipini, R. Keller, G. Chouinard, and B. E. Murphy. "The Psychotropic Effects of Inhibitors of Steroid Biosynthesis in Depressed Patients Refractory to Treatment." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 37, no. 6 (1995): 369-75.
- GIBBONS, J. L., and P. R. McHUGH. "Plasma Cortisol in Depressive Illness." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 1 (1962): 162-71.
- GIBBONS, J. L. "Cortisol Secretion Rate in Depressive Illness." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 10 (1964): 572-75.
- Gillies GE, Linton, Lowry P (1989) The physiology of corticotropin-releasing factor. In: DeGroot LH (ed) *Endocrinology*, 2nd ed. WB Saunders Company, Philadelphia: Vol. 1, pp. 167-175
- Goetze, U., and R. Tolle. "Circadian Rhythm of Free Urinary Cortisol, Temperature and Heart Rate in Endogenous Depressives and Under Antidepressant Therapy." *Neuropsychobiology JT - Neuropsychobiology* 18, no. 4 (1987): 175-84.
- Gold, P. W., G. Chrousos, C. Kellner, R. Post, A. Roy, P. Augerinos, H. Schulte, E. Oldfield, and D. L. Loriaux. "Psychiatric Implications of Basic and Clinical Studies With Corticotropin-Releasing Factor." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 141, no. 5 (1984): 619-27.
- Gold, P. W., D. L. Loriaux, A. Roy, M. A. Kling, J. R. Calabrese, C. H. Kellner, L. K. Nieman, R. M. Post, D. Pickar, W. Gallucci, and a. l. et. "Responses to Corticotropin-Releasing Hormone in the Hypercortisolism of Depression and



- Cushing's Disease. Pathophysiologic and Diagnostic Implications." *N Engl J Med JT - The New England journal of medicine* 314, no. 21 (1986): 1329-35.
- Golden, R. N., H. Miller, and D. L. Evans. "Trimipramine and Dopamine Receptor Blockade." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 50, no. 10 (1989): 392-93.
- Greden, J. F., R. Gardner, D. King, L. Grunhaus, B. J. Carroll, and Z. Kronfol. "Dexamethasone Suppression Tests in Antidepressant Treatment of Melancholia. The Process of Normalization and Test-Retest Reproducibility." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 40, no. 5 (1983): 493-500.
- Gross, C., X. Zhuang, K. Stark, S. Ramboz, R. Oosting, L. Kirby, L. Santarelli, S. Beck, and R. Hen. "Serotonin1a Receptor Acts During Development to Establish Normal Anxiety-Like Behaviour in the Adult." *Nature JT - Nature* 416, no. 6879 (2002): 396-400.
- Haddjeri, N., P. Blier, and de Montigny C. "Noradrenergic Modulation of Central Serotonergic Neurotransmission: Acute and Long-Term Actions of Mirtazapine." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 10 Suppl 4 (1995): 11-17.
- Haddjeri, N., de Montigny C, and P. Blier. "Modulation of the Firing Activity of Noradrenergic Neurones in the Rat Locus Coeruleus By the 5-Hydroxytryptamine System." *Br J Pharmacol JT - British journal of pharmacology* 120, no. 5 (1997): 865-75.
- Haddjeri, N., P. Blier, and de Montigny C. "Long-Term Antidepressant Treatments Result in a Tonic Activation of Forebrain 5-Ht1a Receptors." *J Neurosci JT - The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18, no. 23 (1998): 10150-56.



Hajos, M., E. Hajos-Korcsock, and T. Sharp. "Role of the Medial Prefrontal Cortex in 5-Ht1a Receptor-Induced Inhibition of 5-Ht Neuronal Activity in the Rat." *Br J Pharmacol JT - British journal of pharmacology* 126, no. 8 (1999): 1741-50.

Halbreich, U., G. M. Asnis, R. Shindledecker, B. Zumoff, and R. S. Nathan. "Cortisol Secretion in Endogenous Depression. I. Basal Plasma Levels." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 42, no. 9 (1985): 904-08.

HAMILTON, M. "A Rating Scale for Depression." *J Neurol Neurosurg Psychiatry JT - Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23 (1960): 56-62.

Hamon, M. (1997). "The Main Features of Central 5-HT 1A Receptors." Göthert M (Eds.). *Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS*, Springer -Verlag, Berlin, Germany, S.238-268.

Heilig, M., G. F. Koob, R. Ekman, and K. T. Britton. "Corticotropin-Releasing Factor and Neuropeptide Y: Role in Emotional Integration." *Trends Neurosci JT - Trends in neurosciences* 17, no. 2 (1994): 80-85.

Heisler, L. K., H. M. Chu, T. J. Brennan, J. A. Danao, P. Bajwa, L. H. Parsons, and L. H. Tecott. "Elevated Anxiety and Antidepressant-Like Responses in Serotonin 5-Ht1a Receptor Mutant Mice." *Proc Natl Acad Sci U S A JT - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 25 (1998): 15049-54.

Heisler, L. K., H. M. Chu, T. J. Brennan, J. A. Danao, P. Bajwa, L. H. Parsons, and L. H. Tecott. "Elevated Anxiety and Antidepressant-Like Responses in Serotonin 5-Ht1a Receptor Mutant Mice." *Proc Natl Acad Sci U S A JT - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 25 (1998): 15049-54.



- Herr, A. S., A. F. Tsolakidou, A. Yassouridis, F. Holsboer, and T. Rein. "Antidepressants Differentially Influence the Transcriptional Activity of the Glucocorticoid Receptor in Vitro." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 78, no. 1 (2003): 12-22.
- Heuser, I., A. Yassouridis, and F. Holsboer. "The Combined Dexamethasone/crh Test: A Refined Laboratory Test for Psychiatric Disorders." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 28, no. 4 (1994): 341-56.
- Heuser, I. J., U. Schweiger, U. Gotthardt, J. Schmider, C. H. Lammers, M. Dettling, A. Yassouridis, and F. Holsboer. "Pituitary-Adrenal-System Regulation and Psychopathology During Amitriptyline Treatment in Elderly Depressed Patients and Normal Comparison Subjects." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 153, no. 1 (1996): 93-99.
- Hjorth, S., and T. Sharp. "Effect of the 5-Ht<sub>1a</sub> Receptor Agonist 8-Oh-Dpat on the Release of 5-Ht in Dorsal and Median Raphe-Innervated Rat Brain Regions As Measured By in Vivo Microdialysis." *Life Sci JT - Life sciences* 48, no. 18 (1991): 1779-86.
- Holahan, C. K., and C. J. Holahan. "Self-Efficacy, Social Support, and Depression in Aging: A Longitudinal Analysis." *J Gerontol JT - Journal of gerontology* 42, no. 1 (1987): 65-68.
- Holsboer, F., R. Liebl, and E. Hofschuster. "Repeated Dexamethasone Suppression Test During Depressive Illness. Normalisation of Test Result Compared With Clinical Improvement." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 4, no. 2 (1982): 93-101.



- Holsboer, F. "Prediction of Clinical Course By Dexamethasone Suppression Test (DST) Response in Depressed Patients - Physiological and Clinical Construct Validity of the DST." *Pharmacopsychiatria JT - Pharmacopsychiatria* 16, no. 6 (1983): 186-91.
- Holsboer, F., Von Bardeleben U, A. Gerken, G. K. Stalla, and O. A. Muller. "Blunted Corticotropin and Normal Cortisol Response to Human Corticotropin-Releasing Factor in Depression." *N Engl J Med JT - The New England journal of medicine* 311, no. 17 (1984): 1127.
- Holsboer, F., A. Gerken, von Bardeleben U, W. Grimm, H. Beyer, O. A. Muller, and G. K. Stalla. "Human Corticotropin-Releasing Hormone in Depression--correlation With Thyrotropin Secretion Following Thyrotropin-Releasing Hormone." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 21, no. 7 (1986): 601-11.
- Holsboer, F., von Bardeleben U, K. Wiedemann, O. A. Muller, and G. K. Stalla. "Serial Assessment of Corticotropin-Releasing Hormone Response After Dexamethasone in Depression. Implications for Pathophysiology of Dst Nonsuppression." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 22, no. 2 (1987a): 228-34.
- Holsboer, F., A. Gerken, G. K. Stalla, and O. A. Muller. "Blunted Aldosterone and Acth Release After Human Crh Administration in Depressed Patients." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 144, no. 2 (1987b): 229-31.
- Holsboer F. (1995). "Neuroendocrinology of affective disorders." *Neuropsychopharmacology*. 4th Generation of Progress. Bloom FE, Kupfer DJ (Eds): New York, Raven Press; 957-970.





- Holsboer, F., C. J. Lauer, W. Schreiber, and J. C. Krieg. "Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation in Healthy Subjects at High Familial Risk for Affective Disorders." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 62, no. 4 (1995): 340-47.
- Holsboer, F., and N. Barden. "Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation." *Endocr Rev JT - Endocrine reviews* 17, no. 2 (1996): 187-205.
- Holsboer, F. "The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression." *Neuropsychopharmacology JT - Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 23, no. 5 (2000): 477-501.
- Holsboer, F. "Stress, Hypercortisolism and Corticosteroid Receptors in Depression: Implications for Therapy." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 62, no. 1-2 (2001): 77-91.
- Holsboer-Trachsler, E., R. Stohler, and M. Hatzinger. "Repeated Administration of the Combined Dexamethasone-Human Corticotropin Releasing Hormone Stimulation Test During Treatment of Depression." *Psychiatry Res JT - Psychiatry research* 38, no. 2 (1991): 163-71.
- Holsboer-Trachsler, E. "[Monitoring the Neurobiological and Psychopathological Course in Therapy of Depression. Trimipramine, Sleep Deprivation and Light]." *Bibl Psychiatr JT - Bibliotheca psychiatrica*, no. 166 (1994): 1-138.
- Hoyberg, O. J., B. Maragakis, J. Mullin, D. Norum, E. Stordall, P. Ekdahl, E. Ose, K. M. Moksnes, and C. Sennef. "A Double-Blind Multicentre Comparison of Mirtazapine and



- Amitriptyline in Elderly Depressed Patients." *Acta Psychiatr Scand JT - Acta psychiatrica Scandinavica* 93, no. 3 (1996): 184-90.
- Hoyberg, O. J., B. Maragakis, J. Mullin, D. Norum, E. Stordall, P. Ekdahl, E. Ose, K. M. Moksnes, and C. Sennef. "A Double-Blind Multicentre Comparison of Mirtazapine and Amitriptyline in Elderly Depressed Patients." *Acta Psychiatr Scand JT - Acta psychiatrica Scandinavica* 93, no. 3 (1996): 184-90.
- Imura, H., Y. Nakai, and T. Yoshimi. "Effect of 5-Hydroxytryptophan (5-Htp) on Growth Hormone and Acth Release in Man." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 36, no. 1 (1973): 204-06.
- Ising, M., C. J. Lauer, F. Holsboer, and S. Modell. "The Munich Vulnerability Study on Affective Disorders: Premorbid Neuroendocrine Profile of Affected High-Risk Proband." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 39, no. 1 (2005): 21-28.
- Iyer, R. N., and C. W. Bradberry. "Serotonin-Mediated Increase in Prefrontal Cortex Dopamine Release: Pharmacological Characterization." *J Pharmacol Exp Ther JT - The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 277, no. 1 (1996): 40-47.
- Jacobi, F., M. Hofler, W. Meister, and H. U. Wittchen. "[Prevalence, Detection and Prescribing Behavior in Depressive Syndromes. A German Federal Family Physician Study]." *Nervenarzt JT - Der Nervenarzt* 73, no. 7 (2002): 651-58.



- Jacobs, B. L., and E. C. Azmitia. "Structure and Function of the Brain Serotonin System." *Physiol Rev JT - Physiological reviews* 72, no. 1 (1992): 165-229.
- Jacobson, L., and R. Sapolsky. "The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis." *Endocr Rev JT - Endocrine reviews* 12, no. 2 (1991): 118-34.
- Janowsky, D. S., M. K. el-Yousef, J. M. Davis, and H. J. Sekerke. "A Cholinergic-Adrenergic Hypothesis of Mania and Depression." *Lancet JT - Lancet* 2, no. 7778 (1972): 632-35.
- Jensen, J. B., A. Mork, and J. D. Mikkelsen. "Chronic Antidepressant Treatments Decrease Pro-Opiomelanocortin Mrna Expression in the Pituitary Gland: Effects of Acute Stress and 5-Ht(1a) Receptor Activation." *J Neuroendocrinol JT - Journal of neuroendocrinology* 13, no. 10 (2001): 887-93.
- Jones, M. T., M. Birmingham, B. Gillham, M. Holmes, and T. Smith. "The Effect of Cyproheptadine on the Release of Corticotrophin Releasing Factor." *Clin Endocrinol (Oxf) JT - Clinical endocrinology* 10, no. 2 (1979): 203-05.
- Kapfhammer H.P. (1999 b). „Posttraumatische Belastungsstörung.“  
In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg):  
Psychiatrie und Psychotherapie. Springer, Berlin,  
Heidelberg, 1247-1272.
- Kasckow, J. W., A. Regmi, P. S. Gill, D. G. Parkes, and T. D. Geraciotti. "Regulation of Corticotropin-Releasing Factor (Crf) Messenger Ribonucleic Acid and Crf Peptide in the Amygdala: Studies in Primary Amygdalar Cultures."



*Endocrinology JT - Endocrinology* 138, no. 11 (1997): 4774-82.

- Katona, C. L. "Lithium Augmentation in Refractory Depression." *Psychiatr Dev JT - Psychiatric developments* 6, no. 2 (1988): 153-71.
- Keller, M. B., and R. J. Boland. "Implications of Failing to Achieve Successful Long-Term Maintenance Treatment of Recurrent Unipolar Major Depression." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 44, no. 5 (1998): 348-60.
- Kennedy, S. H., R. W. Lam, N. L. Cohen, A. V. Ravindran, and CN - CANMAT Depression Work Group. "Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. Iv. Medications and Other Biological Treatments." *Can J Psychiatry JT - Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 46 Suppl 1 (2001): 38S-58S.
- Kim, H. L., J. Streltzer, and D. Goebert. "St. John's Wort for Depression: A Meta-Analysis of Well-Defined Clinical Trials." *J Nerv Ment Dis JT - The Journal of nervous and mental disease* 187, no. 9 (1999): 532-38.
- Kishimoto, T., J. Radulovic, M. Radulovic, C. R. Lin, C. Schrick, F. Hooshmand, O. Hermanson, M. G. Rosenfeld, and J. Spiess. "Deletion of Crhr2 Reveals an Anxiolytic Role for Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-2." *Nat Genet JT - Nature genetics* 24, no. 4 (2000): 415-19.
- Kjaer, A., U. Knigge, P. M. Plotsky, F. W. Bach, and J. Warberg. "Histamine H1 and H2 Receptor Activation Stimulates Acth and Beta-Endorphin Secretion By Increasing Corticotropin-Releasing Hormone in the Hypophyseal Portal Blood." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 56, no. 6 (1992): 851-55.



- Kovacs K, Horvath E (1985): "Morphology of adenohipophyseal cells and pituitary ademonas." *In: Imura H.: The Pituitary Gland, Raven Press, New York: p.25*
- Kramer, M. S., N. Cutler, J. Feighner, R. Shrivastava, J. Carman, J. J. Sramek, S. A. Reines, G. Liu, D. Snavely, E. Wyatt-Knowles, J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. J. Swain, T. Harrison, R. G. Hill, F. Hefti, and E. M. Scolnick. "Distinct Mechanism for Antidepressant Activity By Blockade of Central Substance P Receptors." *Science JT - Science (New York, N.Y.)* 281, no. 5383 (1998): 1640-45.
- Kreiss, D. S., and I. Lucki. "Differential Regulation of Serotonin (5-Ht) Release in the Striatum and Hippocampus By 5-Ht1a Autoreceptors of the Dorsal and Median Raphe Nuclei." *J Pharmacol Exp Ther JT - The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 269, no. 3 (1994): 1268-79.
- Kuhn R. "Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminibenzyl-Derivat (G 22355)" *Schweiz Med Wochenschr.* 87: 1135-1140, 1957.
- Kuhs, H., and R. Tolle. "Sleep Deprivation Therapy." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 29, no. 11 (1991): 1129-48.
- Laakmann, G., M. Wittmann, H. W. Schoen, K. Zygan, A. Weiss, R. Meissner, O. A. Mueller, and G. K. Stalla. "Effects of Receptor Blockers (Methysergide, Propranolol, Phentolamine, Yohimbine and Prazosin) on Desimipramine-Induced Pituitary Hormone Stimulation in Humans--iii. Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis." *Psychoneuroendocrinology JT - Psychoneuroendocrinology* 11, no. 4 (1986c): 475-89.



- Laakmann, G. "Psychopharmakoendokrinologie und  
Depressionsforschung." *Springer-Verlag Berlin, Heidelberg*  
*1. Auflage, 1988.*
- Laakmann, G., C. Schüle, T. Baghai, and E. Waldvogel. "Effects of  
Mirtazapine on Growth Hormone, Prolactin, and Cortisol  
Secretion in Healthy Male Subjects."  
*Psychoneuroendocrinology JT -*  
*Psychoneuroendocrinology* 24, no. 7 (1999): 769-84.
- Laakmann, G., G. Jahn, and C. Schule. "[Hypericum Perforatum  
Extract in Treatment of Mild to Moderate Depression.  
Clinical and Pharmacological Aspects]." *Nervenarzt JT -*  
*Der Nervenarzt* 73, no. 7 (2002): 600-12.
- Laakmann, G., J. Hennig, T. Baghai, and C. Schule. "Influence of  
Mirtazapine on Salivary Cortisol in Depressed Patients."  
*Neuropsychobiology JT - Neuropsychobiology* 47, no. 1  
(2003): 31-36.
- Lam, R. W., C. P. Gorman, M. Michalon, M. Steiner, A. J. Levitt, M.  
R. Corral, G. D. Watson, R. L. Morehouse, W. Tam, and R.  
T. Joffe. "Multicenter, Placebo-Controlled Study of  
Fluoxetine in Seasonal Affective Disorder." *Am J*  
*Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 152,  
no. 12 (1995): 1765-70.
- Lara, M. E., J. Leader, and D. N. Klein. "The Association Between  
Social Support and Course of Depression: Is It Confounded  
With Personality?" *J Abnorm Psychol JT - Journal of*  
*abnormal psychology* 106, no. 3 (1997): 478-82.
- Lechner, S. M., and R. J. Valentino. "Glucocorticoid Receptor-  
Immunoreactivity in Corticotrophin-Releasing Factor  
Afferents to the Locus Coeruleus." *Brain Res JT - Brain*  
*research* 816, no. 1 (1999): 17-28.



- Lee, T. M., and C. C. Chan. "Dose-Response Relationship of Phototherapy for Seasonal Affective Disorder: A Meta-Analysis." *Acta Psychiatr Scand JT - Acta psychiatrica Scandinavica* 99, no. 5 (1999): 315-23.
- Leger, L., and L. Descarries. "Serotonin Nerve Terminals in the Locus Coeruleus of Adult Rat: A Radioautographic Study." *Brain Res JT - Brain research* 145, no. 1 (1978): 1-13.
- Lehman H, Kline NS. "Clinical discoveries with antidepressant drugs". Parnham Mi, Bruinvels J (eds): *Discoveries in Pharmacology: Volume 1, Psycho- and Neuro-pharmacology*. New York, Elsevier, 1983.
- Leinonen, E., J. Skarstein, K. Behnke, H. Agren, and J. T. Helsdingen. "Efficacy and Tolerability of Mirtazapine Versus Citalopram: A Double-Blind, Randomized Study in Patients With Major Depressive Disorder. Nordic Antidepressant Study Group." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 14, no. 6 (1999): 329-37.
- Leonard, B. E. "The Comparative Pharmacology of New Antidepressants." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 54 Suppl (1993): 3-15; discussion 16-7.
- Lepine, J. P., M. Gastpar, J. Mendlewicz, and A. Tylee. "Depression in the Community: The First Pan-European Study Depres (Depression Research in European Society)." *Int Clin Psychopharmacol JT - International clinical psychopharmacology* 12, no. 1 (1997): 19-29.
- Lesch, K. P., G. Laux, H. M. Schulte, H. Pfuller, and H. Beckmann. "Corticotropin and Cortisol Response to Human Crh As a Probe for Hpa System Integrity in Major Depressive



- Disorder." *Psychiatry Res JT - Psychiatry research* 24, no. 1 (1988): 25-34.
- Lewis, D. A., and B. M. Sherman. "Serotonergic Stimulation of Adrenocorticotropin Secretion in Man." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 58, no. 3 (1984): 458-62.
- Liesch, G., R. Landgraf, M. Engelmann, P. Lorsch, and F. Holsboer. "Differential Behavioural Effects of Chronic Infusion of CRH 1 and CRH 2 Receptor Antisense Oligonucleotides Into the Rat Brain." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 33, no. 2 (1999): 153-63.
- Linde, K., G. Ramirez, C. D. Mulrow, A. Pauls, W. Weidenhammer, and D. Melchart. "St John's Wort for Depression--an Overview and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials." *BMJ JT - BMJ (Clinical research ed.)* 313, no. 7052 (1996): 253-58.
- Linde, K., and C. D. Mulrow. "St John's Wort for Depression." *Cochrane Database Syst Rev JT - Cochrane database of systematic reviews (Online)*, no. 2 (2000).
- Linden, M., Helmchen, H., Mackert, A., Müller-Oerlinghausen, B. "Structure and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) for depressed inpatients." *Pharmacopsychiatry* (1994); 27(suppl.): 51-53.
- Linkowski, P., J. Mendlewicz, M. Kerkhofs, R. Leclercq, J. Golstein, M. Brasseur, G. Copinschi, and Van Cauter E. "24-Hour Profiles of Adrenocorticotropin, Cortisol, and Growth Hormone in Major Depressive Illness: Effect of Antidepressant Treatment." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 65, no. 1 (1987): 141-52.





- Linkowski, P., J. Mendlewicz, M. Kerkhofs, R. Leclercq, J. Golstein, M. Bresseur, G. Copinschi, and Van Cauter E. "24-Hour Profiles of Adrenocorticotropin, Cortisol, and Growth Hormone in Major Depressive Illness: Effect of Antidepressant Treatment." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 65, no. 1 (1987): 141-52.
- Löffler G, Petrides PE „Physiologische Chemie.“ Springer Verlag, 4. überarbeitete Auflage, 1990.
- Lopez, F. J., I. Merchenthaler, M. Ching, M. G. Wisniewski, and A. Negro-Vilar. "Galanin: A Hypothalamic-Hypophysiotropic Hormone Modulating Reproductive Functions." *Proc Natl Acad Sci U S A JT - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, no. 10 (1991): 4508-12.
- Lopez, J. F., M. Palkovits, M. Arato, A. Mansour, H. Akil, and S. J. Watson. "Localization and Quantification of Pro-Opiomelanocortin Mrna and Glucocorticoid Receptor Mrna in Pituitaries of Suicide Victims." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 56, no. 4 (1992): 491-501.
- Lucki, I., A. Singh, and D. S. Kreiss. "Antidepressant-Like Behavioral Effects of Serotonin Receptor Agonists." *Neurosci Biobehav Rev JT - Neuroscience and biobehavioral reviews* 18, no. 1 (1994): 85-95.
- Maes, M., H. Y. Meltzer, P. D'Hondt, P. Cosyns, and P. Blockx. "Effects of Serotonin Precursors on the Negative Feedback Effects of Glucocorticoids on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Depression." *Psychoneuroendocrinology JT - Psychoneuroendocrinology* 20, no. 2 (1995): 149-67.



- Makino, S., P. W. Gold, and J. Schulkin. "Corticosterone Effects on Corticotropin-Releasing Hormone Mrna in the Central Nucleus of the Amygdala and the Parvocellular Region of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus." *Brain Res JT - Brain research* 640, no. 1-2 (1994): 105-12.
- Martin JB, Reichlin S (1987) *Clinical Neuroendocrinology*, 2nd ed. FA Davis Company, Philadelphia.
- Marttila, M., J. Jaaskelainen, R. Jarvi, M. Romanov, E. Miettinen, P. Sorri, U. Ahlfors, and M. Zivkov. "A Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Mirtazapine and Doxepin in Patients With Major Depression." *Eur Neuropsychopharmacol JT - European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 5, no. 4 (1995): 441-46.
- Maubach, K. A., N. M. Rupniak, M. S. Kramer, and R. G. Hill. "Novel Strategies for Pharmacotherapy of Depression." *Curr Opin Chem Biol JT - Current opinion in chemical biology* 3, no. 4 (1999): 481-88.
- Maubach, K. A., K. Martin, G. Chicchi, T. Harrison, A. Wheeldon, C. J. Swain, M. J. Cumberbatch, N. M. Rupniak, and G. R. Seabrook. "Chronic Substance P (Nk1) Receptor Antagonist and Conventional Antidepressant Treatment Increases Burst Firing of Monoamine Neurones in the Locus Coeruleus." *Neuroscience JT - Neuroscience* 109, no. 3 (2002): 609-17.
- McAllister-Williams, R. H., A. J. Anderson, and A. H. Young. "Corticosterone Selectively Attenuates 8-OH-Dpat-Mediated Hypothermia in Mice." *Int J Neuropsychopharmacol JT - The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the*



*Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*  
(CINP) 4, no. 1 (2001): 1-8.

- McCarthy, J. R., S. C. Heinrichs, and D. E. Grigoriadis. "Recent Advances With the Crf1 Receptor: Design of Small Molecule Inhibitors, Receptor Subtypes and Clinical Indications." *Curr Pharm Des JT - Current pharmaceutical design* 5, no. 5 (1999): 289-315.
- McEwen, B. S. "Protective and Damaging Effects of Stress Mediators." *N Engl J Med JT - The New England journal of medicine* 338, no. 3 (1998): 171-79.
- McRae-Degueurce, A., A. Berod, A. Mermet, A. Keller, G. Chouvet, T. H. Joh, and J. F. Pujol. "Alterations in Tyrosine Hydroxylase Activity Elicited By Raphe Nuclei Lesions in the Rat Locus Coeruleus: Evidence for the Involvement of Serotonin Afferents." *Brain Res JT - Brain research* 235, no. 2 (1982): 285-301.
- Mello, L. E., A. M. Tan, and D. M. Finch. "Convergence of Projections From the Rat Hippocampal Formation, Medial Geniculate and Basal Forebrain Onto Single Amygdaloid Neurons: An in Vivo Extra- and Intracellular Electrophysiological Study." *Brain Res JT - Brain research* 587, no. 1 (1992a): 24-40.
- Mello, L. E., A. M. Tan, and D. M. Finch. "Gabaergic Synaptic Transmission in Projections From the Basal Forebrain and Hippocampal Formation to the Amygdala: An in Vivo Iontophoretic Study." *Brain Res JT - Brain research* 587, no. 1 (1992b): 41-48.
- Meltzer H.Y., Lowy M.T. "The serotonin hypothesis of depression" . In *Meltzer HY (ed.) Psychopharmacology: The third generation of progress*. Raven Press, New York, 1987.



- Modell, S., A. Yassouridis, J. Huber, and F. Holsboer.  
"Corticosteroid Receptor Function Is Decreased in  
Depressed Patients." *Neuroendocrinology JT -  
Neuroendocrinology* 65, no. 3 (1997): 216-22.
- Modell, S., C. J. Lauer, W. Schreiber, J. Huber, J. C. Krieg, and F.  
Holsboer. "Hormonal Response Pattern in the Combined  
Dex-Crh Test Is Stable Over Time in Subjects at High  
Familial Risk for Affective Disorders."  
*Neuropsychopharmacology JT -  
Neuropsychopharmacology : official publication of the  
American College of Neuropsychopharmacology* 18, no. 4  
(1998): 253-62.
- Moller, H. J. "Non-Response to Antidepressants: Risk Factors and  
Therapeutic Possibilities." *Int Clin Psychopharmacol JT -  
International clinical psychopharmacology* 9 Suppl 2  
(1994): 17-23.
- Möller, H. J., Laux G., Deister A. „Psychiatrie“, Duale Reihe,  
Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart (1996), 1. Auflage.
- Moller, H. J. "Are All Antidepressants the Same?" *J Clin Psychiatry  
JT - The Journal of clinical psychiatry* 61 Suppl 6 (2000):  
24-28.
- Möller, H. J. "[Depression. A Challenge for the General  
Practitioner]." *MMW Fortschr Med JT - MMW Fortschritte  
der Medizin* 143 Suppl (2001): 34-46; quiz 47-8.
- Möller, H. J., N. Muller, and H. Hippus. "Molecular and Clinical  
Aspects of Affective Disorders--a Hundred Years After the  
Kraepelinian Concept of Manic-Depressive Psychosis." *J  
Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 62, no. 1-2  
(2001): 3-5.



- Mongeau, R., P. Blier, and de Montigny C. "The Serotonergic and Noradrenergic Systems of the Hippocampus: Their Interactions and the Effects of Antidepressant Treatments." *Brain Res Brain Res Rev JT - Brain research. Brain research reviews* 23, no. 3 (1997): 145-95.
- Montejo, A. L., G. Llorca, J. A. Izquierdo, and F. Rico-Villademoros. "Incidence of Sexual Dysfunction Associated With Antidepressant Agents: A Prospective Multicenter Study of 1022 Outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 62 Suppl 3 (2001): 10-21.
- Montgomery, S. A. "New Developments in the Treatment of Depression." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 60 Suppl 14 (1999): 10-5; discussion 31-5.
- Mori, S., R. Zanardi, M. Popoli, S. Garbini, N. Brunello, E. Smeraldi, G. Racagni, and J. Perez. "Camp-Dependent Phosphorylation System After Short and Long-Term Administration of Moclobemide." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 32, no. 2 (1998): 111-15.
- Motomatsu T, Takahashi H, Ibayashi H, Nobunaga M (1984) "Human plasma proopiomelanocortin N-terminal peptide and adrenocorticotropin: circadian rhythm, dexamethasone suppression, and corticotropin-releasing hormone stimulation." *J Clin Endocrinol Metab* 59: 495-498
- Murad F, Haynes RC (1985) "Adenohypophyseal hormones and related substances." In: Goodman and Gilman (eds) *The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan Publishing Company, New York Toronto London*: Vol. VII, pp. 1362-1387



- Murphy, B. E., V. Dhar, A. M. Ghadirian, G. Chouinard, and R. Keller. "Response to Steroid Suppression in Major Depression Resistant to Antidepressant Therapy." *J Clin Psychopharmacol JT - Journal of clinical psychopharmacology* 11, no. 2 (1991): 121-26.
- Murray, C. J., and A. D. Lopez. "Evidence-Based Health Policy--lessons From the Global Burden of Disease Study." *Science JT - Science (New York, N.Y.)* 274, no. 5288 (1996): 740-43.
- Nakanishi, S., A. Inoue, T. Kita, M. Nakamura, A. C. Chang, S. N. Cohen, and S. Numa. "Nucleotide Sequence of Cloned Cdna for Bovine Corticotropin-Beta-Lipotropin Precursor." *Nature JT - Nature* 278, no. 5703 (1979): 423-27.
- Nelson, J. C., and C. M. Mazure. "Lithium Augmentation in Psychotic Depression Refractory to Combined Drug Treatment." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 143, no. 3 (1986): 363-66.
- Nelson, J. C. "Overcoming Treatment Resistance in Depression." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 16 (1998): 13-9; discussion 40-2.
- Nemeroff, C. B., E. Widerlov, G. Bissette, H. Walleus, I. Karlsson, K. Eklund, C. D. Kilts, P. T. Loosen, and W. Vale. "Elevated Concentrations of Csf Corticotropin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity in Depressed Patients." *Science JT - Science (New York, N.Y.)* 226, no. 4680 (1984): 1342-44.
- Nemeroff, C. B., M. J. Owens, G. Bissette, A. C. Andorn, and M. Stanley. "Reduced Corticotropin Releasing Factor Binding Sites in the Frontal Cortex of Suicide Victims." *Arch Gen*



*Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 45, no. 6 (1988): 577-79.

Nemeroff, C. B., K. R. Krishnan, D. Reed, R. Leder, C. Beam, and N. R. Dunnick. "Adrenal Gland Enlargement in Major Depression. A Computed Tomographic Study." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 49, no. 5 (1992): 384-87.

Nemeroff, C. B. "Augmentation Strategies in Patients With Refractory Depression." *Depress Anxiety JT - Depression and anxiety* 4, no. 4 (1996): 169-81.

Nemeroff, C. B. "Augmentation Strategies in Patients With Refractory Depression." *Depress Anxiety JT - Depression and anxiety* 4, no. 4 (1996-97): 169-81.

Nemeroff, C. B. "Psychopharmacology of Affective Disorders in the 21st Century." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 44, no. 7 (1998): 517-25.

Nickel, T., A. Sonntag, J. Schill, A. W. Zobel, N. Ackl, A. Brunnauer, H. Murck, M. Ising, A. Yassouridis, A. Steiger, J. Zihl, and F. Holsboer. "Clinical and Neurobiological Effects of Tianeptine and Paroxetine in Major Depression." *J Clin Psychopharmacol JT - Journal of clinical psychopharmacology* 23, no. 2 (2003): 155-68.

Nierenberg, A. A., and J. D. Amsterdam. "Treatment-Resistant Depression: Definition and Treatment Approaches." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 51 Suppl (1990): 39-47; discussion 48-50.

Nobler MS, Sackeim HA (2000) "Electroconvulsive therapy." In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds.)



*Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 425-434.

- Nolen W.A., Zohar J., Roose S.P., Amsterdam J.D. „Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions.” J. Wiley and Sons, Chichester (1994).
- Nutt, D., H. Middleton, and M. Franklin. "The Neuroendocrine Effects of Oral Imipramine." *Psychoneuroendocrinology JT - Psychoneuroendocrinology* 12, no. 5 (1987): 367-75.
- O'Dwyer, A. M., S. L. Lightman, M. N. Marks, and S. A. Checkley. "Treatment of Major Depression With Metyrapone and Hydrocortisone." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 33, no. 2 (1995): 123-28.
- O'Toole, S. M., L. K. Sekula, and R. T. Rubin. "Pituitary-Adrenal Cortical Axis Measures As Predictors of Sustained Remission in Major Depression." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 42, no. 2 (1997): 85-89.
- Owens, M. J., and C. B. Nemeroff. "The Role of Corticotropin-Releasing Factor in the Pathophysiology of Affective and Anxiety Disorders: Laboratory and Clinical Studies." *Ciba Found Symp JT - Ciba Foundation symposium* 172 (1993): 296-308; discussion 308-.
- Owens, M. J., and C. B. Nemeroff. "The Role of Corticotropin-Releasing Factor in the Pathophysiology of Affective and Anxiety Disorders: Laboratory and Clinical Studies." *Ciba Found Symp JT - Ciba Foundation symposium* 172 (1993): 296-308; discussion 308-.
- Pariante, C. M., C. B. Nemeroff, and A. H. Miller. "Glucocorticoid Receptors in Depression." *Isr J Med Sci JT - Israel journal of medical sciences* 31, no. 12 (1995): 705-12.





- Parks, C. L., P. S. Robinson, E. Sibille, T. Shenk, and M. Toth. "Increased Anxiety of Mice Lacking the Serotonin1a Receptor." *Proc Natl Acad Sci U S A JT - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 18 (1998): 10734-39.
- Parks, C. L., P. S. Robinson, E. Sibille, T. Shenk, and M. Toth. "Increased Anxiety of Mice Lacking the Serotonin1a Receptor." *Proc Natl Acad Sci U S A JT - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 18 (1998): 10734-39.
- Paykel, E. S., J. A. Hollyman, P. Freeling, and P. Sedgwick. "Predictors of Therapeutic Benefit From Amitriptyline in Mild Depression: A General Practice Placebo-Controlled Trial." *J Affect Disord JT - Journal of affective disorders* 14, no. 1 (1988): 83-95.
- Pepin, M. C., M. V. Govindan, and N. Barden. "Increased Glucocorticoid Receptor Gene Promoter Activity After Antidepressant Treatment." *Mol Pharmacol JT - Molecular pharmacology* 41, no. 6 (1992): 1016-22.
- Petraglia, F., F. Facchinetti, E. Martignoni, G. Nappi, A. Volpe, and A. R. Genazzani. "Serotonergic Agonists Increase Plasma Levels of Beta-Endorphin and Beta-Lipotropin in Humans." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 59, no. 6 (1984): 1138-42.
- Pickel, V. M., T. H. Joh, and D. J. Reis. "A Serotonergic Innervation of Noradrenergic Neurons in Nucleus Locus Coeruleus: Demonstration By Immunocytochemical Localization of the Transmitter Specific Enzymes Tyrosine and Tryptophan Hydroxylase." *Brain Res JT - Brain research* 131, no. 2 (1977): 197-214.



- Povlock SL, Amara SG (1997). "The structure and function of norepinephrine, dopamine, and serotonin transporters." In: Reith MEA (Eds.) : Neurotransmitter transporters - structure, function, and regulation. Humana Press, Totowa, New Jersey, USA, pp.1-28.
- Prien, R. F., and D. J. Kupfer. "Continuation Drug Therapy for Major Depressive Episodes: How Long Should It Be Maintained?" *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 143, no. 1 (1986): 18-23.
- Prisco, S., S. Pagannone, and E. Esposito. "Serotonin-Dopamine Interaction in the Rat Ventral Tegmental Area: An Electrophysiological Study in Vivo." *J Pharmacol Exp Ther JT - The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 271, no. 1 (1994): 83-90.
- Raadsheer, F. C., W. J. Hoogendijk, F. C. Stam, F. J. Tilders, and D. F. Swaab. "Increased Numbers of Corticotropin-Releasing Hormone Expressing Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Depressed Patients." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 60, no. 4 (1994): 436-44.
- Ramboz, S., R. Oosting, D. A. Amara, H. F. Kung, P. Blier, M. Mendelsohn, J. J. Mann, D. Brunner, and R. Hen. "Serotonin Receptor 1a Knockout: An Animal Model of Anxiety-Related Disorder." *Proc Natl Acad Sci U S A JT - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, no. 24 (1998): 14476-81.
- Raymond, J. R., Y. V. Mukhin, T. W. Gettys, and M. N. Garnovskaya. "The Recombinant 5-Ht1a Receptor: G Protein Coupling and Signalling Pathways." *Br J Pharmacol JT - British journal of pharmacology* 127, no. 8 (1999): 1751-64.



- Reilly, M. A., and E. B. Sigg. "Suppression of Histamine-Induced Adrenocorticotrophic Hormone Release By Antihistamines and Antidepressants." *J Pharmacol Exp Ther JT - The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 222, no. 3 (1982): 583-88.
- Reul, J. M., I. Stec, M. Soder, and F. Holsboer. "Chronic Treatment of Rats With the Antidepressant Amitriptyline Attenuates the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System." *Endocrinology JT - Endocrinology* 133, no. 1 (1993): 312-20.
- Reul, J. M., M. S. Labeur, D. E. Grigoriadis, De Souza EB, and F. Holsboer. "Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Changes in the Rat After Long-Term Treatment With the Reversible Monoamine Oxidase-A Inhibitor Moclobemide." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 60, no. 5 (1994): 509-19.
- Reul, J. M., and F. Holsboer. "Corticotropin-Releasing Factor Receptors 1 and 2 in Anxiety and Depression." *Curr Opin Pharmacol JT - Current opinion in pharmacology* 2, no. 1 (2002): 23-33.
- Riad, M., M. B. Emerit, and M. Hamon. "Neurotrophic Effects of Ipsapirone and Other 5-Ht1a Receptor Agonists on Septal Cholinergic Neurons in Culture." *Brain Res Dev Brain Res JT - Brain research. Developmental brain research* 82, no. 1-2 (1994): 245-58.
- Richelson, E. "Pharmacology of Antidepressants--characteristics of the Ideal Drug." *Mayo Clin Proc JT - Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 69, no. 11 (1994): 1069-81.
- Richou H., Ruimy P., Charbaut J., Delisle, J.P., Brunner, H., Patris, M., Zivkov, M. "A multicentre, double-blind,



clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770." *Human Psychopharmacology* (1995) 10:263-271.

Risch, S. C., S. Golshan, M. H. Rapaport, R. Dupont, R. Outenreath, J. C. Gillin, and D. S. Janowsky. "Neuroendocrine Effects of Intravenous Ovine Corticotropin-Releasing Factor in Affective Disorder Patients and Normal Controls." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 23, no. 7 (1988): 755-58.

Riskind PN, Martin JB (1989) Functional anatomy of the hypothalamic-anterior pituitary complex. In: DeGroot LH (ed) *Endocrinology*, 2nd ed. WB Saunders Company, Philadelphia: Vol. 1, pp. 97-107.

Role L.W., Kelly J.P. (1991). The Brain Stem: Cranial Nerve Nuclei and the Monoaminergic Systems. In: Kandel ER, Schwartz J, Jessell (Eds.) *Principles of neural science*. Prentice-Hall International Inc. East Norwalk, USA. pp. 693-699

Romeo, E., A. Strohle, G. Spalletta, di Michele F, B. Hermann, F. Holsboer, A. Pasini, and R. Rupprecht. "Effects of Antidepressant Treatment on Neuroactive Steroids in Major Depression." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 155, no. 7 (1998): 910-13.

Rooszendaal, B., and J. L. McGaugh. "Amygdaloid Nuclei Lesions Differentially Affect Glucocorticoid-Induced Memory Enhancement in an Inhibitory Avoidance Task." *Neurobiol Learn Mem JT - Neurobiology of learning and memory* 65, no. 1 (1996): 1-8.

Rooszendaal, B., C. L. Williams, and J. L. McGaugh. "Glucocorticoid Receptor Activation in the Rat Nucleus of the Solitary Tract Facilitates Memory Consolidation: Involvement of the



Basolateral Amygdala." *Eur J Neurosci JT - The European journal of neuroscience* 11, no. 4 (1999): 1317-23.

Rose, R. M., C. D. Jenkins, M. Hurst, L. Livingston, and R. P. Hall. "Endocrine Activity in Air Traffic Controllers at Work. I. Characterization of Cortisol and Growth Hormone Levels During the Day." *Psychoneuroendocrinology JT - Psychoneuroendocrinology* 7, no. 2-3 (1982a): 101-11.

Rose, R. M., C. D. Jenkins, M. Hurst, J. A. Herd, and R. P. Hall. "Endocrine Activity in Air Traffic Controllers at Work. Ii. Biological, Psychological and Work Correlates." *Psychoneuroendocrinology JT - Psychoneuroendocrinology* 7, no. 2-3 (1982b): 113-23.

Rose, R. M., C. D. Jenkins, M. Hurst, B. E. Kreger, J. Barrett, and R. P. Hall. "Endocrine Activity in Air Traffic Controllers at Work. Iii. Relationship to Physical and Psychiatric Morbidity." *Psychoneuroendocrinology JT - Psychoneuroendocrinology* 7, no. 2-3 (1982c): 125-34.

Rothschild, A. J., J. A. Samson, M. P. Bessette, and J. T. Carter-Campbell. "Efficacy of the Combination of Fluoxetine and Perphenazine in the Treatment of Psychotic Depression." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 54, no. 9 (1993): 338-42.

Rouillon, F., and P. Gorwood. "The Use of Lithium to Augment Antidepressant Medication." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 5 (1998): 32-9; discussion 40-1.

Roy, A., J. DeJong, D. Lamparski, T. George, and M. Linnoila. "Depression Among Alcoholics. Relationship to Clinical and Cerebrospinal Fluid Variables." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 48, no. 5 (1991): 428-32.



- Rubenstein, J. L. "Development of Serotonergic Neurons and Their Projections." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 44, no. 3 (1998): 145-50.
- Rubin, R. T., J. J. Phillips, T. F. Sadow, and J. T. McCracken. "Adrenal Gland Volume in Major Depression. Increase During the Depressive Episode and Decrease With Successful Treatment." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 52, no. 3 (1995): 213-18.
- Ruhrmann, S., S. Kasper, B. Hawellek, B. Martinez, G. Hoflich, T. Nickelsen, and H. J. Moller. "Effects of Fluoxetine Versus Bright Light in the Treatment of Seasonal Affective Disorder." *Psychol Med JT - Psychological medicine* 28, no. 4 (1998): 923-33.
- Rupprecht, R., K. P. Lesch, U. Muller, G. Beck, H. Beckmann, and H. M. Schulte. "Blunted Adrenocorticotropin But Normal Beta-Endorphin Release After Human Corticotropin-Releasing Hormone Administration in Depression." *J Clin Endocrinol Metab JT - The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 69, no. 3 (1989): 600-03.
- Rupprecht, R., and F. Holsboer. "Neuroactive Steroids: Mechanisms of Action and Neuropsychopharmacological Perspectives." *Trends Neurosci JT - Trends in neurosciences* 22, no. 9 (1999): 410-16.
- Rush A.J., Thase M.E. "Psychotherapies for depressive disorders: a review". In *Depressive Disorders*. Edited by Maj M., Sartorius N. Chichester, UK, John Wiley & Sons (1999), pp 161-206.
- Rybakowski, J. K., and K. Twardowska. "The Dexamethasone/corticotropin-Releasing Hormone Test in Depression in Bipolar and Unipolar Affective Illness." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 33, no. 5 (1999): 363-70.



- Sachar, E. J., L. Hellman, H. P. Roffwarg, F. S. Halpern, D. K. Fukushima, and T. F. Gallagher. "Disrupted 24-Hour Patterns of Cortisol Secretion in Psychotic Depression." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 28, no. 1 (1973b): 19-24.
- Sachar, E. J., H. P. Roffwarg, P. H. Gruen, N. Altman, and J. Sassin. "Neuroendocrine Studies of Depressive Illness." *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol JT - Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie* 9, (1976b): 11-17.
- Schildkraut, J. J. "The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 122, no. 5 (1965): 509-22.
- Schmid, D. A., A. Wichniak, M. Uhr, M. Ising, H. Brunner, K. Held, J. C. Weikel, A. Sonntag, and A. Steiger. "Changes of Sleep Architecture, Spectral Composition of Sleep EEG, the Nocturnal Secretion of Cortisol, ACTH, GH, Prolactin, Melatonin, Ghrelin, and Leptin, and the DEX-CRH Test in Depressed Patients During Treatment With Mirtazapine." *Neuropsychopharmacology JT - Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31, no. 4 (2006): 832-44.
- Schuckit, M. A. "Alcohol and Depression: A Clinical Perspective." *Acta Psychiatr Scand Suppl JT - Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 377 (1994): 28-32.
- Schüle, C., P. Zwanzger, T. Baghai, P. Mikhael, H. Thoma, H. J. Möller, R. Rupprecht, and F. Padberg. "Effects of Antidepressant Pharmacotherapy After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression: An Open Follow-Up Study." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 37, no. 2 (2003b): 145-53.



- Schüle, C., T. Baghai, J. Goy, M. Bidlingmaier, C. Strasburger, and G. Laakmann. "The Influence of Mirtazapine on Anterior Pituitary Hormone Secretion in Healthy Male Subjects." *Psychopharmacology (Berl) JT - Psychopharmacology* 163, no. 1 (2002): 95-101.
- Schüle, C., T. Baghai, C. Rackwitz, and G. Laakmann. "Influence of Mirtazapine on Urinary Free Cortisol Excretion in Depressed Patients." *Psychiatry Res JT - Psychiatry research* 120, no. 3 (2003c): 257-64.
- Schüle, C., T. Baghai, and G. Laakmann. "Mirtazapine Decreases Stimulatory Effects of Reboxetine on Cortisol, Adrenocorticotropin and Prolactin Secretion in Healthy Male Subjects." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 79, no. 1 (2004a): 54-62.
- Scott, J. "Chronic Depression." *Br J Psychiatry JT - The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 153 (1988): 287-97.
- Seckl, J. R., and G. Fink. "Antidepressants Increase Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Mrna Expression in Rat Hippocampus in Vivo." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 55, no. 6 (1992): 621-26.
- Shelton, R. C. "Treatment Options for Refractory Depression." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 60 Suppl 4 (1999): 57-61; discussion 62-3.
- Shelton, R. C., M. B. Keller, A. Gelenberg, D. L. Dunner, R. Hirschfeld, M. E. Thase, J. Russell, R. B. Lydiard, P. Crits-Cristoph, R. Gallop, L. Todd, D. Hellerstein, P. Goodnick, G. Keitner, S. M. Stahl, and U. Halbreich. "Effectiveness of St John's Wort in Major Depression: A Randomized Controlled Trial." *JAMA JT - JAMA : the journal of the American Medical Association* 285, no. 15 (2001a): 1978-86.





- Sikich, L., J. M. Hickok, and R. D. Todd. "5-Ht1a Receptors Control Neurite Branching During Development." *Brain Res Dev Brain Res JT - Brain research. Developmental brain research* 56, no. 2 (1990): 269-74.
- Skene, D. J., C. J. Bojkowski, and J. Arendt. "Comparison of the Effects of Acute Fluvoxamine and Desipramine Administration on Melatonin and Cortisol Production in Humans." *Br J Clin Pharmacol JT - British journal of clinical pharmacology* 37, no. 2 (1994): 181-86.
- Smith, W. T., V. Glaudin, J. Panagides, and E. Gilvary. "Mirtazapine Vs. Amitriptyline Vs. Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder." *Psychopharmacol Bull JT - Psychopharmacology bulletin* 26, no. 2 (1990): 191-96.
- Spiker, D. G., J. C. Weiss, R. S. Dealy, S. J. Griffin, I. Hanin, J. F. Neil, J. M. Perel, A. J. Rossi, and P. H. Soloff. "The Pharmacological Treatment of Delusional Depression." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 142, no. 4 (1985): 430-36.
- Stahl, S. M. "Basic Psychopharmacology of Antidepressants, Part 1: Antidepressants Have Seven Distinct Mechanisms of Action." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 4 (1998): 5-14.
- Stokes P.E., Pick G.R., Stoll P.M., Nunn W.D. "Pituitary-adrenal function in depressed patients: Resistance to dexamethasone suppression." *J Psychiat Res - Journal of psychiatric research* (1975) ; 12: 271-281.
- Stokes, P. E., P. M. Stoll, S. H. Koslow, J. W. Maas, J. M. Davis, A. C. Swann, and E. Robins. "Pretreatment Dst and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Function in Depressed Patients and Comparison Groups. A Multicenter Study." *Arch Gen Psychiatry JT - Archives of general psychiatry* 41, no. 3 (1984): 257-67.



- Stout, S. C., M. J. Owens, and C. B. Nemeroff. "Regulation of Corticotropin-Releasing Factor Neuronal Systems and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity By Stress and Chronic Antidepressant Treatment." *J Pharmacol Exp Ther JT - The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 300, no. 3 (2002): 1085-92.
- Strickland, P. L., J. F. Deakin, C. Percival, J. Dixon, R. A. Gater, and D. P. Goldberg. "Bio-Social Origins of Depression in the Community. Interactions Between Social Adversity, Cortisol and Serotonin Neurotransmission." *Br J Psychiatry JT - The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 180 (2002): 168-73.
- Szabo, S. T., de Montigny C, and P. Blier. "Modulation of Noradrenergic Neuronal Firing By Selective Serotonin Reuptake Blockers." *Br J Pharmacol JT - British journal of pharmacology* 126, no. 3 (1999): 568-71.
- Tadic, A., M. J. Muller, D. Rujescu, R. Kohnen, H. H. Stassen, N. Dahmen, and A. Szegedi. "The Maa T941g Polymorphism and Short-Term Treatment Response to Mirtazapine and Paroxetine in Major Depression." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet JT - American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 144, no. 3 (2007): 325-31.
- Thakore, J. H., and T. G. Dinan. "Cortisol Synthesis Inhibition: A New Treatment Strategy for the Clinical and Endocrine Manifestations of Depression." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 37, no. 6 (1995): 364-68.
- Thase, M. E. "Long-Term Treatments of Recurrent Depressive Disorders." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 53 Suppl (1992): 32-44.



Thase M.E., Rush A.J. "Treatment-resistant depression." In: Bloom FE, ed. *The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd; (1995):1081-1097.

Thome, J., R. S. Duman, and F. A. Henn. "[Molecular Aspects of Antidepressive Therapy. Transsynaptic Effects on Signal Transduction, Gene Expression and Neuronal Plasticity]." *Nervenarzt JT - Der Nervenarzt* 73, no. 7 (2002): 595-99.

Timmer C.J., Lohmann A.A.M., Mink C.P.A. "Pharmacokinetic dose - proportionality study at steady state of mirtazapine from Remeron tablets." *Hum Psychopharmacol* (1995)10(Suppl.):97-106.

Timmer C.J., Paanakker J.E., Van Hal H.J.M. "Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets: influence of gender, age and treatment regimen." *Human Psychopharmacology* (1996) 11: 497-509.

Timmer, C. J., J. M. Sitsen, and L. P. Delbressine. "Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine." *Clin Pharmacokinet JT - Clinical pharmacokinetics* 38, no. 6 (2000): 461-74.

Valentino, R. J., S. L. Foote, and G. Aston-Jones. "Corticotropin-Releasing Factor Activates Noradrenergic Neurons of the Locus Coeruleus." *Brain Res JT - Brain research* 270, no. 2 (1983): 363-67.

Van Gaalen, M. M., M. P. Stenzel-Poore, F. Holsboer, and T. Steckler. "Effects of Transgenic Overproduction of Crh on Anxiety-Like Behaviour." *Eur J Neurosci JT - The European journal of neuroscience* 15, no. 12 (2002): 2007-15.

Van Gaalen, M.M, Reul, J.H., Gesing, A., Stenzel-Poore, M.P., Holsboer, F. and Steckler, T. "Mice Overexpressing Crh Show Reduced Responsiveness in Plasma Corticosterone



After A5-Ht1a Receptor Challenge." *Genes Brain Behav JT* - *Genes, brain, and behavior* 1, no. 3 (2002a): 174-77.

Van Gaalen, M.M, Stenzel-Poore, M.P., Holsboer, F. and Steckler, T. "Effects of Transgenic Overproduction of Crh on Anxiety-Like Behaviour." *Eur J Neurosci JT* - *The European journal of neuroscience* 15, no. 12 (2002b): 2007-15.

Van Moffaert, M., de Wilde J, A. Vereecken, M. Dierick, J. L. Evrard, J. Wilmotte, and J. Mendlewicz. "Mirtazapine Is More Effective Than Trazodone: A Double-Blind Controlled Study in Hospitalized Patients With Major Depression." *Int Clin Psychopharmacol JT* - *International clinical psychopharmacology* 10, no. 1 (1995): 3-9.

Vartiainen, H., and E. Leinonen. "Double-Blind Study of Mirtazapine and Placebo in Hospitalized Patients With Major Depression." *Eur Neuropsychopharmacol JT* - *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 4, no. 2 (1994): 145-50.

Veenstra-VanderWeele, J., G. M. Anderson, and Cook EH Jr. "Pharmacogenetics and the Serotonin System: Initial Studies and Future Directions." *Eur J Pharmacol JT* - *European journal of pharmacology* 410, no. 2-3 (2000): 165-81.

Von Bardeleben U., Holsboer, F. "Effect of Age on the Cortisol Response to Human Corticotropin-Releasing Hormone in Depressed Patients Pretreated With Dexamethasone." *Biol Psychiatry JT* - *Biological psychiatry* 29, no. 10 (1991): 1042-50.

Voortman G., Paanakker J.E. "Bioavailability of mirtazapine from Remeron tablets after single and multiple oral dosing." *Human Psychopharmacol* (1995) 10(Suppl):83-97.



Weidenfeld, J., A. Itzik, and S. Feldman. "Effect of Glucocorticoids on the Adrenocortical Axis Responses to Electrical Stimulation of the Amygdala and the Ventral Noradrenergic Bundle." *Brain Res JT - Brain research* 754, no. 1-2 (1997): 187-94.

Weidenfeld, J., M. E. Newman, A. Itzik, E. Gur, and S. Feldman. "The Amygdala Regulates the Pituitary-Adrenocortical Response and Release of Hypothalamic Serotonin Following Electrical Stimulation of the Dorsal Raphe Nucleus in the Rat." *Neuroendocrinology JT - Neuroendocrinology* 76, no. 2 (2002): 63-69.

Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L (1971): "Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects." *J. Clin Endocrinol Metab* 33: -22.

Westenberg, H. G. "Pharmacology of Antidepressants: Selectivity Or Multiplicity?" *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 60 Suppl 17 (1999): 4-8; discussion 46-8.

Wheatley, D. P., van Moffaert M, L. Timmerman, and C. M. Kremer. "Mirtazapine: Efficacy and Tolerability in Comparison With Fluoxetine in Patients With Moderate to Severe Major Depressive Disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group." *J Clin Psychiatry JT - The Journal of clinical psychiatry* 59, no. 6 (1998): 306-12.

Whitaker-Azmitia, P. M., R. Murphy, and E. C. Azmitia. "Stimulation of Astroglial 5-Ht1a Receptors Releases the Serotonergic Growth Factor, Protein S-100, and Alters Astroglial Morphology." *Brain Res JT - Brain research* 528, no. 1 (1990): 155-58.

Whitaker-Azmitia, P. M., and E. C. Azmitia. "Astroglial 5-Ht1a Receptors and S-100 Beta in Development and Plasticity."



*Perspect Dev Neurobiol JT - Perspectives on developmental neurobiology* 2, no. 3 (1994): 233-38.

Whitaker-Azmitia, P. M. "Serotonin and Brain Development: Role in Human Developmental Diseases." *Brain Res Bull JT - Brain research bulletin* 56, no. 5 (2001): 479-85.

Williams J.W. Jr., Mulrow, C.D., Chiquette, E., Noel, P.H., Aguilar, C. and Cornell, J. "A Systematic Review of Newer Pharmacotherapies for Depression in Adults: Evidence Report Summary." *Ann Intern Med JT - Annals of internal medicine* 132, no. 9 (2000): 743-56.

Wirz-Justice, A., and Van den Hoofdakker RH. "Sleep Deprivation in Depression: What Do We Know, Where Do We Go?" *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 46, no. 4 (1999): 445-53.

Wishart, D. S., C. Knox, A. C. Guo, S. Shrivastava, M. Hassanali, P. Stothard, Z. Chang, and J. Woolsey. "Drugbank: A Comprehensive Resource for in Silico Drug Discovery and Exploration." *Nucleic Acids Res JT - Nucleic acids research* 34, no. Database issue (2006): D668-72.

Wolkowitz, O. M., V. I. Reus, T. Chan, F. Manfredi, W. Raum, R. Johnson, and J. Canick. "Antiglucocorticoid Treatment of Depression: Double-Blind Ketoconazole." *Biol Psychiatry JT - Biological psychiatry* 45, no. 8 (1999): 1070-74.

World Health Organization (1978) International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> revision. WHO, Geneva.

World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. WHO, Geneva.

Yi, S. J., A. N. Gifford, and K. M. Johnson. "Effect of Cocaine and 5-Ht3 Receptor Antagonists on 5-Ht-Induced [3h]dopamine



Release From Rat Striatal Synaptosomes." *Eur J Pharmacol JT - European journal of pharmacology* 199, no. 2 (1991): 185-89.

Zinbarg, R. E., D. H. Barlow, M. Liebowitz, L. Street, E. Broadhead, W. Katon, P. Roy-Byrne, J. P. Lepine, M. Teherani, J. Richards, and a. I. et. "The Dsm-Iv Field Trial for Mixed Anxiety-Depression." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 151, no. 8 (1994): 1153-62.

Zivkov M., De Jongh G.D. "Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients." *Human Psychopharmacology* (1995) 10:173-180.

Zobel, A. W., A. Yassouridis, R. M. Frieboes, and F. Holsboer. "Prediction of Medium-Term Outcome By Cortisol Response to the Combined Dexamethasone-CRH Test in Patients With Remitted Depression." *Am J Psychiatry JT - The American journal of psychiatry* 156, no. 6 (1999): 949-51.

Zobel, A. W., T. Nickel, H. E. Kunzel, N. Ackl, A. Sonntag, M. Ising, and F. Holsboer. "Effects of the High-Affinity Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Antagonist R121919 in Major Depression: The First 20 Patients Treated." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 34, no. 3 (2000): 171-81.

Zobel, A. W., T. Nickel, A. Sonntag, M. Uhr, F. Holsboer, and M. Ising. "Cortisol Response in the Combined Dexamethasone/CRH Test As Predictor of Relapse in Patients With Remitted Depression. A Prospective Study." *J Psychiatr Res JT - Journal of psychiatric research* 35, no. 2 (2001): 83-94.



## IX. Lebenslauf

**Name:** Renate Büchs, geb. Bibic

**Anschrift:** Euckenstr. 22  
D-81369 München

**Kontakt:** ☎: +49 (163) 268 97 50  
✉: webmaster@dr-off.de

**Geburtsdatum:** 12.12.1972

**Geburtsort:** Würzburg

**Staatsangehörigkeit:** Deutsch

---

### **Berufstätigkeit:**

2009 – dato      Assistenzärztin Psychiatrie,  
                         Lech-Mangfall-Klinik Agatharied

2007 – 2009      Assistenzärztin Neurologie,  
                         Neurologische Klinik Bad Aibling,

2006 – 2007      Assistenzärztin Radiologie,  
                         Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt





- 2005 – 2006 Assistenzärztin Neurologie,  
Neurologische Klinik Bad Aibling
- 1999 – 2005 Sachbearbeiterin,  
ADAC-Ambulanzdienst München
- 1998 – 1999 Statistische Analyse,  
Dr. Schauerte Fachinstitut für Studien und  
Marketing in der Medizin, München

***Ausbildung:***

- 2008 – 2009 Ausbildung zur systemischen Einzel-, Paar- und  
Familientherapeutin, Institut für Fort- und  
Weiterbildung (ifw) München
- 1997 – 2004 Studium der Humanmedizin, LMU München  
Approbation 09.12.2004
- Praktisches Jahr:*
- Neurologie, KH München-Harlaching
  - Chirurgie, Krankenhaus München-Schwabing
  - Innere Medizin, KH München-Harlaching
- Famulaturen:*
- Innere Medizin, Kardiologie,  
Gemeinschaftspraxis Weinstraße München
  - Psychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik  
München
  - Neurologie, Krankenhaus Nordwest Frankfurt
  - Gynäkologie und Geburtshilfe, SSRN Hospital  
Pamplemousses, Mauritius / Indian Ocean



## **X. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in den Jahren der Erstellung meiner Dissertation unterstützt und damit zum Gelingen beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Rupprecht von der Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Überlassung des Themas bedanken. Im weiteren Verlauf gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. Schüle für seine allumfassende Betreuung und fachliche Beratung, der Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Studie, der statistischen Auswertung der Ergebnisse, der Literaturrecherche und seiner Hilfestellung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein spezieller Dank gilt meiner Familie, die mich fortwährend bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützte, meinen Eltern für ihr Vertrauen und meinem Lebensgefährten Herrn Andreas Off für seine Fähigkeit mich immer wieder neu zu motivieren, auch in den Zeiten, in denen ich die Dissertation zur Seite gelegt hatte.

In tiefer Dankbarkeit und Gedenken an meinen Bruder Herrn MScBA, Dipl.-Inf. (FH) Darko Bibic schließe ich diese Dissertation ab. Während der Zeit seiner schweren Erkrankung, der Chemotherapie und folgenden Stammzelltransplantation war er nie müde, mich bei der statistischen Auswertung zu beraten, formelle Implementierungen zu realisieren und schließlich die Dissertation Korrektur zu lesen. Ein Teil von ihm lebt in dieser Arbeit fort.