

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

**Die prädiktive Bedeutung des  
kombinierten Dexamethason / CRH-Tests hinsichtlich  
des Rückfallrisikos bei depressiven Patienten**

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

vorgelegt von  
**Jessica Horvath**  
aus Cuxhaven

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Cornelius Schüle
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Axel Steiger Prof. Dr. med. Jochen Schopohl
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	03.02.2011

## ABKÜRZUNGEN

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area under the curve = Flächenintegral unter der Kurve
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CV	Varianzkoeffizient
DEX	Dexamethason
DEX/CRH-Test	Dexamethason/CRH-Test
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonucleic acid
DST	Dexamethason-Suppressionstest (Dexamethason-Hemmtest)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
evtl.	eventuell
F	female, weiblich
ggf.	gegebenenfalls
gr.	griechisch
HAM-D	Hamilton Depressionsskala
17-HAMD	Hamilton Depressionsskala, 17-Item-Version
HCG	Humanes Choriongonadotropin
hCRH	human Corticotropin Releasing Hormone
HHN-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
HPA-Achse	hypothalamic-pituitary-adrenal axis
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m	Meter
M	male, männlich
MAP	mean arterial pressure = mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minuten
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
n	Anzahl

---

neg.	negativ
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nmol/l	Nanomol pro Liter
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
p	Signifikanzwert
pmol/l	Pikomol pro Liter
POMC	Proopiomelanocortin
pos.	positiv
RIA	Radioimmunoassay
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RRdia	diastolischer Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SEM	Standard Error of Mean = Standardfehler des Mittelwertes
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistik-Software)
SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1. Überblick: Gesundheitsökonomie und aktuelle Studienlage	7
1.2. Theoretische Grundlagen	10
1.2.1. Depression	10
1.2.1.1. Definition und Historisches	10
1.2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie	11
1.2.1.3. Klinische Symptomatik	12
1.2.1.4. Diagnostik	12
1.2.1.5. Therapie und Verlauf	13
1.2.2. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System	14
1.2.2.1. Anatomie und Physiologie	14
1.2.2.2. Synthese, Sekretion, Transport und Abbau der Glucocorticoide	15
1.2.2.3. Der Glucocorticoidrezeptor	16
1.2.2.4. Wirkungen von Cortisol	17
1.2.2.5. Pathophysiologie bei depressiven Patienten	17
1.2.3. Der einfache Dexamethason-Suppressionstest	20
1.2.4. Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test	20
1.3. Fragestellung	22
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1. Studiendesign	24
2.2. Studienverlauf	25
2.3. Patientenkollektiv	27
2.3.1. Probandenauswahl	27
2.3.2. Ein-/Ausschlusskriterien	28
2.4. Ethik	29
2.5. Hamilton Depressionsskala	29
2.6. Dexamethason/CRH-Test	30
2.6.1. Durchführung	30
2.6.2. Laborchemische Bestimmung von Cortisol und ACTH	31
2.7. Statistische Auswertung	31
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>35</b>
3.1. Patientenkollektiv	35
3.2. Mittlere basal-, max-, delta- und AUC-Werte für Cortisol	36
3.3. Graphische Darstellung der Mittelwerte der Cortisol-Sekretion	36
3.4. Klinische und demographische Variablen der Patienten bei Baseline	49
3.4.1. Vergleich von Patienten mit und ohne depressivem Rückfall	49
3.4.2. Vergleich von Patienten unterschieden nach ihrer Cortisol-Sekretion	51
3.5. Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test	53
3.6. Vorhersage des Rückfallrisikos	59

---

<b>4. Diskussion</b>	<b>68</b>
4.1. Dexamethason/CRH-Test und Vorhersage des Rückfallrisikos	68
4.2. Studienlimitationen	76
4.3. Ausblick	81
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>86</b>
<b>6. Tabellenanhang</b>	<b>92</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>102</b>
<b>8. Sonstige Verzeichnisse</b>	<b>107</b>
8.1. Verzeichnis der Abbildungen	107
8.2. Verzeichnis der Tabellen	109
<b>9. Danksagung</b>	<b>111</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Überblick: Gesundheitsökonomie und aktuelle Studienlage

Laut der „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“, die im Jahr 2006 vom Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt vorgelegt wurde (Robert Koch-Institut 2006), leiden gemäß der „Global Burden of Disease 2000 Study“ der WHO (Murray und Lopez 1996) weltweit etwa 3,2% der Frauen und 1,9% der Männer an einer unipolaren Depression. Im „Global Burden of Disease 2004 Update“ der WHO (2008) wurde die Prävalenz von unipolar depressiven Störungen mit 151,2 Millionen erkrankten Menschen weltweit angegeben, was bei einer zu dem Zeitpunkt angenommenen Weltbevölkerung von fast 6,5 Mrd. Menschen etwa 2,3% entspricht. Dabei schätzt die WHO, dass unipolare Depressionen im Jahr 2030 die höchste Krankheitslast in der Weltbevölkerung verursachen werden, noch vor der ischämischen Herzkrankheit. Nach Möller et al. (2005) liegt die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an einer Depression zu erkranken zwischen 10 und 20%. Sie wird für Männer mit 8 bis 12% angegeben, bei Frauen liegt sie mit 10 bis 25% noch höher. In Deutschland leiden etwa 10% der Patienten in einer Allgemeinarztpraxis und ca. 4 Millionen Menschen insgesamt an einer behandlungsbedürftigen Depression, die damit zu den häufigsten psychischen Erkrankungen zählt und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich mindern kann. Die Depression kann einen negativen Einfluss auf den Verlauf zahlreicher anderer Erkrankungen wie z.B. der Koronaren Herzkrankheit haben (Wulsin und Singal 2003) und ist für zunehmende Fälle von Arbeitsunfähigkeit mitverantwortlich. So nahmen trotz insgesamt sinkender Krankenstände die Fehlzeiten aufgrund von psychischen Störungen beispielsweise im jährlich herausgegebenen Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse (2009) zu. Demnach lagen die psychisch bedingten Fehlzeiten, von denen die depressive Störung den größten Anteil ausmacht, bei den Berufstätigen im Jahr 2008 um 8% höher als im Jahr davor und haben damit den bisher höchsten Stand erreicht. So steht die depressive Episode mittlerweile an dritter Stelle der Ursachen für die meisten Fehltage insgesamt. Auch was die Rentenzugänge in der Deutschen Rentenversicherung Bund aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit angeht, so ist der Anteil der psychischen Erkrankungen zwischen 1997 und 2007 von 21% auf 33,7% gestiegen (5% durchschnittliche jährliche Wachstumsrate), so dass im Jahr 2007 die psychischen Erkrankungen mit einem Anteil von 28,7% bei Männern und 39,7% bei Frauen die häufigste Ursache für eine Berentung darstellten, womit sie weit vor der zweithäufigsten Diagnosegruppe, den Krankheiten von Skelett, Muskeln und Bindegewebe, rangierten (Hoffmann und Hofmann 2008). Dabei sind

innerhalb der psychischen Erkrankungen bei Frauen wie Männern die affektiven Störungen, zu denen auch die Depression gehört, die bedeutendste Untergruppe.

Im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen ist zudem das Suizidrisiko erheblich gesteigert. So leiden laut Mann (2002) bis zu 90% der Suizidopfer an einer psychiatrischen Störung. Insbesondere die affektiven Erkrankungen sind bei den Betroffenen für eine gegenüber der gesunden Bevölkerung um bis zu 150% erhöhte Mortalitätsrate verantwortlich. Etwa 15% der Patienten mit schwerer Depression sterben durch Suizid (Angst et al. 1999; Möller 2003). Insgesamt sind etwa 40 bis 70% aller Suizide mit einer depressiven Erkrankung assoziiert (Lönnquist 2000).

In Anbetracht dieser Zahlen ist neben der frühzeitigen Diagnose einer Depression auch die Rückfallprophylaxe von großer Bedeutung, wobei die Abschätzung des individuellen Rückfallrisikos nach überstandener depressiver Episode entscheidend ist, um mit einer adäquaten antidepressiven Therapiestrategie einen positiven Einfluss auf den oftmals schweren und rezidivierenden Verlauf dieser Erkrankung nehmen zu können.

Über viele Jahre hinweg gab es Hinweise, dass depressive Störungen häufig mit hormonellen Dysregulationen assoziiert sind. So wurden die peripheren Hormonkonzentrationen im Speichel, Blut, Urin oder Liquor depressiver Patienten in unzähligen Studien bestimmt und mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen, um Rückschlüsse auf die Funktion der übergeordneten Zentren im ZNS ziehen zu können. Bei depressiven Patienten wurde schon seit langem eine gestörte Regulation der Prolaktinsekretion (Linkowski et al. 1980), der Schilddrüsenhormonsekretion (Prange et al. 1972) und der Wachstumshormonsekretion (Mueller et al. 1969) vermutet. Auf diese Hypothesen soll aber in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Gemäß der neuroendokrinologischen Hypothese der Depression geht man heute davon aus, dass bei der Mehrheit der depressiven Patienten eine gesteigerte Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System) vorliegt und dass diese Regulationsstörung eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf einer Depression spielt. Dabei kommt es über eine Fehlregulierung des Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptors zu einer Hypersekretion von CRH und AVP sowie einer erhöhten Cortisol-Produktion (Holsboer 2000, 2001). Die derzeit empfindlichste Methode zur Darstellung dieser Fehlregulierung im HHN-System bei depressiven Patienten stellt laut Heuser et al. (1994) mit einer Sensitivität von über 80% der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test) dar. Die theoretischen Grundlagen hierzu und die genaue Durchführung des Tests werden in **Kapitel 1.2.4.** erläutert. Holsboer (2000, 2001) und Ising et al. (2005) formulierten als notwendige Voraussetzung für die Besserung einer depressiven Symptomatik durch eine antidepressive Therapie die Normalisierung einer vor Therapiebeginn

erhöhten Aktivität des HHN-Systems. So konnte durch die wiederholte Durchführung von DEX/CRH-Tests im Verlauf der stationären Behandlung von mit verschiedenen Antidepressiva behandelten Patienten eine sukzessive Downregulation der Hyperaktivität der HHN-Achse nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang wurde gefolgert, dass den derzeit gebräuchlichen Antidepressiva, trotz ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen, ein dämpfender Effekt auf das bei depressiven Patienten zunächst hyperreagible HHN-System gemein ist. Ising et al. (2007) erweiterten diese Hypothese noch insofern, als die Normalisierung einer anfangs gestörten HHN-System-Regulierung nicht nur der klinischen Symptombesserung vorausgeht, sondern auch den therapeutischen Behandlungserfolg im Sinne eines potentiellen Biomarkers vorhersagen kann. Schüle et al. (2009) bestätigten diese Annahmen hingegen nur teilweise und schlussfolgerten in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie, die den prädiktiven Wert des DEX/CRH-Tests hinsichtlich der akuten Therapieresponse bei 114 stationär behandelten Patienten untersucht hat, dass eine Dämpfung der Aktivität des HHN-Systems weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für eine klinische Symptombesserung sei, da einerseits bei einem erheblichen Teil der Patienten gegen Ende ihres stationären Aufenthaltes trotz gebesserter depressiver Symptomatik eine fortbestehende Hyperaktivität des HHN-Systems zu finden war (= COR peak nonimprovers) und andererseits auch auf eine frühzeitig gebesserte HHN-Funktion (= COR peak improvers) nicht notwendigerweise ein günstiger Behandlungserfolg folgte. So zeigte ein Teil der Patienten trotz reduzierter Cortisol-Werte im DEX/CRH-Test nach einwöchiger Therapie mit Mirtazapin keine relevante klinische Besserung in den darauf folgenden 4 Wochen der antidepressiven Behandlung. Lediglich eine im Vergleich zu einem ersten bei Studieneinschluss durchgeführten Test gebesserte HHN-System-Aktivität in einem zweiten Test etwa 2 bis 3 Wochen später sei in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ising et al. (2007) mit einem positiven Behandlungserfolg nach 5 Wochen antidepressiver Therapie assoziiert. Der prädiktive Wert einer früh gebesserten HPA-Achsen-Dysregulation sei daher begrenzt und die Vorhersage des akuten Behandlungserfolgs bei depressiven Patienten mittels der Cortisol-Response im DEX/CRH-Tests eher nicht möglich. Komme es bei Entlassung trotz gebesserter klinischer Symptomatik allerdings zu keiner Normalisierung einer zu Behandlungsbeginn gestörten HHN-System-Regulierung, so sei die hohe bzw. im Vergleich zur Aufnahmesituation noch weiter erhöhte Cortisol-Sekretion als Prädiktor für ein erhöhtes Rückfallrisiko ehemals depressiver Patienten zu werten. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse verschiedener Studien unterstützt (Appelhof et al. 2006; Aubry et al. 2006; Zobel et al. 1999, 2001). Dieser Ansatz bietet eine mögliche Erklärung dafür, dass sich Patienten, die während der Behandlung einer depressiven Episode gut auf eine antidepressive Therapie angesprochen haben, dennoch in ihrem Risiko für das Auftreten eines Rückfalls unterscheiden.

Die Suche nach einem geeigneten und objektiven Laborparameter, der das Auftreten von Rückfällen zuverlässig prognostizieren kann, ist nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung.

In der vorliegenden Studie sollte die prädiktive Aussagekraft des DEX/CRH-Tests hinsichtlich des Rückfallrisikos depressiver Patienten, bezogen auf einen längeren Beobachtungszeitraum als er den bisher durchgeführten Studien zu Grunde gelegen hat, überprüft werden.

## 1.2. Theoretische Grundlagen

### 1.2.1. Depression

#### 1.2.1.1. Definition und Historisches

Die Depression gehört heute zu den affektiven Störungen/Psychosen, die v.a. durch eine krankhaft veränderte Stimmungslage gekennzeichnet sind. So hat der Begriff „Depression“ seinen Ursprung im lateinischen Wort „deprimere“, was soviel wie „niederdrücken“ bedeutet.

Bereits in der Antike kann man Ansätze einer „Philosophie der Affekte“ finden. So verstand Aristoteles unter Affekten „alle Bewegungen der Seele, die von Lust oder Schmerz begleitet sind“. Das 5. Jahrhundert vor Christus wurde durch die „Vier-Säfte-Lehre“ geprägt, wobei der Begriff Melancholie (gr. melas: schwarz, gr. chole: Galle; „Schwarzgalligkeit“) für einen „mutlos-traurigen Gemütszustand“ körperlicher Genese stand (Möller et al. 2005). In seinem Werk „Psychiatrie“ vereinigt Kraepelin (1913) unter dem Begriff des „manisch-depressiven Irreseins“ die einzelnen Formen der heute als Bipolare Störungen bezeichneten Erkrankungen Manie, Depression (Melancholie) und Mischzustände. Unter der „depressiven Trias“ fasste Bleuler (1916) die depressive Verstimmung, eine Hemmung des Gedankenganges und eine Hemmung von Entschluss- und Handlungsfähigkeit zusammen, die auch heute noch als charakteristische Symptome einer Depression angesehen werden. Tellenbach (1961) war der Auffassung, dass für die Entwicklung einer Melancholie eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur mit Eigenschaften wie Streben nach Ordnung und perfektionistischer Genauigkeit prädisponierend sei. Diese Veranlagung zur Melancholie bezeichnete er als „Typus melancholicus“. Die heute gebräuchlichen Begriffe depressive Episode und Major Depression sind rein deskriptiver Natur und werden in den üblicherweise verwendeten Diagnose- und Klassifikationssystemen ICD-10 (Dilling et al. 2004) und DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) genauer definiert. Dabei wird heute zwischen bipolaren (manisch-depressiven) und unipolaren Verläufen (Depression, Manie) affektiver Störungen unterschieden.

### 1.2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Depressive Erkrankungen können durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren mitbedingt und ausgelöst werden. So lässt sich auch nicht „die Eine“ Ursache für die Entstehung einer Depression formulieren. Dies bezeichnet man auch als die multifaktorielle Ätiopathogenese der Depression, bei der genetische, biologische, psychologische und soziale Faktoren eine Rolle spielen (Algermissen et al. 2003). Das familiär gehäufte Auftreten einer Depression spricht für einen genetisch bedingten Einfluss auf ihre Entstehung. So liegt ihre Vererblichkeit bei etwa 35% (Sullivan et al. 2000). Dies spricht aber auch dafür, dass genetische Faktoren allein die Entstehung einer Depression nicht hinreichend erklären können. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin und Spring (1977) geht in diesem Zusammenhang davon aus, dass Depressionen entstehen, wenn bei einem Individuum zu einer anlagebedingten (angeborenen, genetisch-biologischen) oder lebensgeschichtlich erworbenen (soziales Netz, Coping-Mechanismen) Depressionsanfälligkeit (Verletzlichkeit, Disposition) bestimmte belastende Lebenssituationen oder so genannte „life-events“ hinzukommen. Darunter werden für das Individuum mit besonderem Stress besetzte Lebensereignisse wie z.B. der Tod einer nahe stehenden Person verstanden. Zu solchen psychoreaktiven Auslösern gehören auch chronische Konflikte, Lebenskrisen, Rollen- oder Sinnverlust sowie nicht verarbeitete Traumata. Auch entwicklungsbedingte Faktoren wie z.B. ein ängstlich-fürsorglicher Erziehungsstil oder kognitive Faktoren wie eine negative Sicht von Ich, Umwelt und Zukunft können zur Ausbildung einer depressiven Symptomatik beitragen. Daneben gibt es lerntheoretische („gelernte Hilflosigkeit“) und psychoanalytische („Selbstwertproblematik“) Ansätze (Möller et al. 2005).

Die Katecholaminhypothese (Monoaminmangelhypothese) geht von einem Mangel der biogenen Amine Noradrenalin (Schildkraut 1965) und Serotonin (Coppen 1967) im synaptischen Spalt aus, was den Wirkmechanismus verschiedener heute verwendeter Antidepressiva zum Teil erklärt (Delgado 2000). So hemmen beispielsweise die SSRI (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin und erhöhen auf diese Weise seine Konzentration im synaptischen Spalt. Andere Antidepressiva hemmen den enzymatischen Abbau der genannten Neurotransmitter. Eine zunehmende Bedeutung in der Wirksamkeit der Antidepressiva wird Veränderungen in der Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren beigemessen, wodurch die Wirklatenz dieser Pharmaka erklärt werden kann.

Nach der neuroendokrinen Hypothese oder Corticosteroid-Rezeptor-Hypothese (Holsboer 2000, 2001) liegt der Pathophysiologie der Depression eine über den Glucocorticoidrezeptor vermittelte Fehlregulierung im HHN-System mit einer Übersekretion von CRH und einem daraus resultierenden Hypercortisolismus zu Grunde (siehe hierzu auch **Kapitel 1.2.2.5.** „Pathophysiologie

bei depressiven Patienten“). Es gibt auch Hinweise auf eine gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit erniedrigter TSH-Freisetzung nach TRH-Gabe (Möller et al. 2005). Daneben spielen depressionsauslösende Medikamente (z.B. Betablocker, Glucocorticoide), Drogenabhängigkeit, Alkoholismus, internistische (Hypothyreose, Morbus Cushing) und neurologische Erkrankungen (Epilepsie, Hirntumoren, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose), eine disponierende Persönlichkeitsstruktur („Typus melancholicus“) sowie chronobiologische Faktoren („Herbst-Winter-Depression“) eine Rolle (Möller et al. 2005).

#### 1.2.1.3. Klinische Symptomatik

Fasst man die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode nach ICD-10 und die Kriterien für eine Major Depression nach DSM-IV zusammen, so kann man als für eine Depression typische Symptome die folgenden formulieren: Zu den Hauptsymptomen der Depression gehören die gedrückte Stimmung, eine Interessen-/Freudlosigkeit und ein verminderter Antrieb. Des Weiteren kommt es häufig zu kognitiven Defiziten wie einer eingeschränkten Konzentrationsfähigkeit, einer verminderten Aufmerksamkeit, einer Denkhemmung und Gedächtnisschwierigkeiten. Auch ein verminderter oder gesteigerter Appetit, Schlafstörungen, eine herabgesetzte Libido, sozialer Rückzug, negative Zukunftsperspektiven sowie ein vermindertes Selbstwertgefühl und Schuldgefühle sind häufige bei einer Depression beobachtete Symptome. Einen sehr ernst zunehmenden Aspekt in der klinischen Symptomatik der Depression stellt die Suizidalität mit Suizidgedanken, -versuchen und vollendetem Suizid dar. Laut Angst et al. (1999) besteht ein erhöhtes Suizidrisiko nicht nur während einer depressiven Episode sondern auch noch für die Zeit danach. Die Angaben zur Häufigkeit von Suizidgedanken bei depressiven Patienten variieren sehr stark. So findet man in Studien Werte, die von rund 35% (Ahrens et al. 2000) bis 70% (Möller 2003) reichen. Bei der so genannten „larvierten Depression“ stehen vegetative Störungen und funktionelle Organbeschwerden im Vordergrund (Möller et al. 2005).

#### 1.2.1.4. Diagnostik

Die klinischen Kriterien für die Diagnose einer Depression sind den beiden international anerkannten und gebräuchlichen Klassifikationssystemen von psychischen Störungen ICD-10 und DSM-IV zu entnehmen, wobei für die Diagnose einer depressiven Episode bzw. Major Depression ein Andauern der depressiven Symptomatik über wenigstens 2 Wochen gefordert wird. Dabei können die einzelnen Symptome mit Hilfe strukturierter klinischer Interviews wie dem SKID nach

Wittchen et al. (1997) erfragt und diagnostischen Entscheidungen zu Grunde gelegt werden. Im Rahmen der Anamnese wird der psychopathologische Befund erhoben, wobei die einzelnen für eine Depression typischen Symptome dokumentiert und auf ihren Krankheitswert überprüft werden. Für die Einschätzung der Schwere einer Depression und als Verlaufsparemeter dienen diverse Rating-Skalen wie die Hamilton Depressionsskala (Hamilton 1960). Darüber hinaus gilt es organische Ursachen einer depressiven Symptomatik durch eine internistische und neurologische Untersuchung, Messung der wegweisenden Laborparameter, Durchführung eines EKGs und EEGs sowie evtl. von CT, MRT, SPECT und Doppler-Sonographie auszuschließen (Möller et al. 2005). Bei persönlichkeitsdiagnostischen Fragestellungen können Tests wie der MMPI-2 (Hathaway et al. 2000) eingesetzt werden.

#### 1.2.1.5. Therapie und Verlauf

Die Depression ist eine Erkrankung, die chronisch progredient verlaufen kann, zumeist aber durch einen phasenhaften Verlauf gekennzeichnet ist, wobei die betroffenen Patienten ihr Leben lang an rezidivierenden depressiven Episoden mit dazwischen liegenden gesunden Intervallen leiden können (Thase 1999). So zeigen etwa 50% der Patienten mit einer Major Depression einen rezidivierenden Krankheitsverlauf (Crown et al. 2002). Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines depressiven Rückfalls ist dabei die unvollständige Remission der aktuellen depressiven Episode. So fanden Pintor et al. (2003), dass Patienten mit nicht vollständiger Remission ein gegenüber Patienten in Vollremission deutlich erhöhtes Rückfallrisiko innerhalb der nächsten 2 Jahre haben (68% versus 15%). Gerade aus diesem Grund sind die angemessene akute Therapie (Wochen), die Erhaltungstherapie (Monate) und insbesondere die Rezidivprophylaxe (Jahre) von herausragender Bedeutung.

Zur Behandlung einer Depression haben sich bisher sowohl nichtpharmakologische antidepressive Therapiestrategien wie Psychotherapie, Ergotherapie, EKT (Elektrokrampftherapie), TMS (Transkranielle Magnetstimulation), Schlafentzug und Lichttherapie, als auch die Pharmakotherapie mit verschiedenen Antidepressiva (heute v.a. Tricyclica und SSRI) inklusive dem Gebrauch von verschiedenen Augmentationsstrategien, Neuroleptika, Anxiolytika und Tranquilizern bewährt (Möller et al. 2005). Hinsichtlich der Wirksamkeit von Pharmako- und Psychotherapie zeigte eine von Casacalenda et al. (2002) unternommene Metaanalyse, dass die medikamentöse und die nichtmedikamentöse Therapie mit einer mittleren Remissionsrate von jeweils 46% eine vergleichbare Effektivität haben, die gegenüber Kontrollen (24% Remission) etwa doppelt so hoch liegt.

Einen neueren Therapieansatz stellt die Blockade von CRH-Rezeptoren mit CRH-Antagonisten dar (Zobel et al. 2000). Mit diesen Substanzen soll der Hypersekretion von CRH, der eine bedeutende Rolle in der Entwicklung einer depressiven und ängstlichen Symptomatik zugeschrieben wird (Holsboer 2000, 2001), auf hypophysärer Ebene entgegengesteuert werden. Eine weitere Möglichkeit, die sich auf die Theorie des der Depression zu Grunde liegenden Hypercortisolismus stützt, ist der Einsatz von Cortisol-Synthese-Inhibitoren oder Glucocorticoidrezeptor-Antagonisten (Nemeroff 2002). Sowohl die Synthese-Hemmung von Cortisol, als auch die CRH-Rezeptor-Blockade bergen jedoch nach Holsboer (2000) das Risiko einer Gegenregulation des Körpers mit einer kompensatorischen Hochregulierung der CRH-Expression, was als Risikofaktor für ein Wiederauftreten der depressiven Symptomatik zu werten sei. Diese neuen Substanzen müssen folglich in weiteren klinischen Studien auf ihre antidepressive Wirksamkeit überprüft werden.

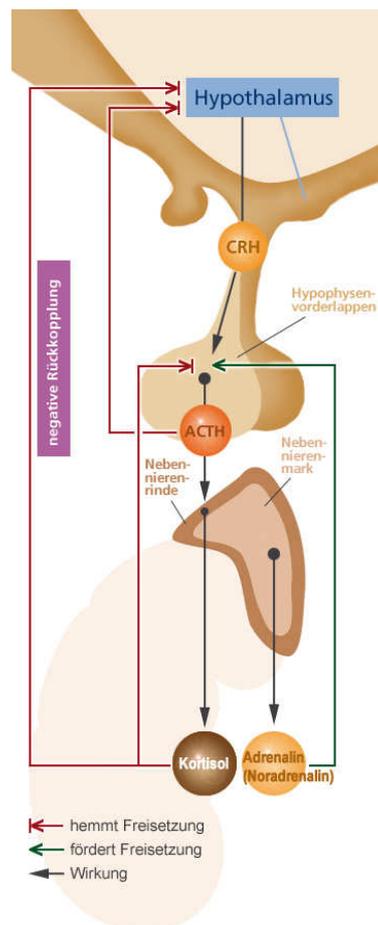
## **1.2.2. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System**

### 1.2.2.1. Anatomie und Physiologie

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN-System) regelt elementare physiologische Vorgänge und ist insbesondere für eine adäquate Stressreaktion des Organismus verantwortlich. Bei akuten und chronischen, physikalischen sowie psychischen Stressoren bewirkt es eine CRH-vermittelte für die Bewältigung von Stresssituationen essentielle Anpassung von Verhalten und autonomen Funktionen des Körpers (Arborelius et al. 1999; Owens und Nemeroff 1991). Die Cortisol-Synthese und -Sekretion wird von vorgeschalteten Hormonen reguliert. CRH (Corticotropin Releasing Hormone) wird im Hypothalamus in den neuroendokrinen Zellen des Nucleus paraventricularis gebildet und durch interne und externe Stimuli über Portalgefäße der Eminentia mediana in ein lokales Kapillarnetz freigesetzt. Der Hypothalamus verbindet dabei das Zentralnervensystem mit dem Endokrinum und nimmt eine wichtige Steuerfunktion innerhalb des vegetativen Nervensystems ein, welches über Projektionen zu Hirnstamm und Rückenmark durch CRH aktiviert wird. CRH, ein Neuropeptid aus 41 Aminosäuren, stimuliert die ACTH-Ausschüttung (Adrenocorticotropic Hormone, Corticotropin) aus dem Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) (Gillies et al. 1989), in dessen basophilen Zellen ACTH durch limitierte Proteolyse aus Proopiomelanocortin (POMC) freigesetzt wird und durch Bindung an spezifische Membranrezeptoren im Cortex der Nebenniere (Nebennierenrinde, Zona fasciculata) wiederum die Synthese und pulsatile Sekretion von Cortisol stimuliert (Igo-Kemenes 2000). Es entsteht ein Regelkreis, in dem Cortisol und ACTH rückkoppelnd die übergeordneten Zentren Hypophyse und

Hypothalamus hemmen (negativer Feedback-Mechanismus) und auf diese Weise die physiologische Cortisol-Konzentration im Blut aufrechterhalten (Plotsky und Vale 1984). Zur Veranschaulichung der Regelkreise des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System) dient **Abbildung 1**.

**Abbildung 1:** Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (<http://www.internisten-im-netz.de>)

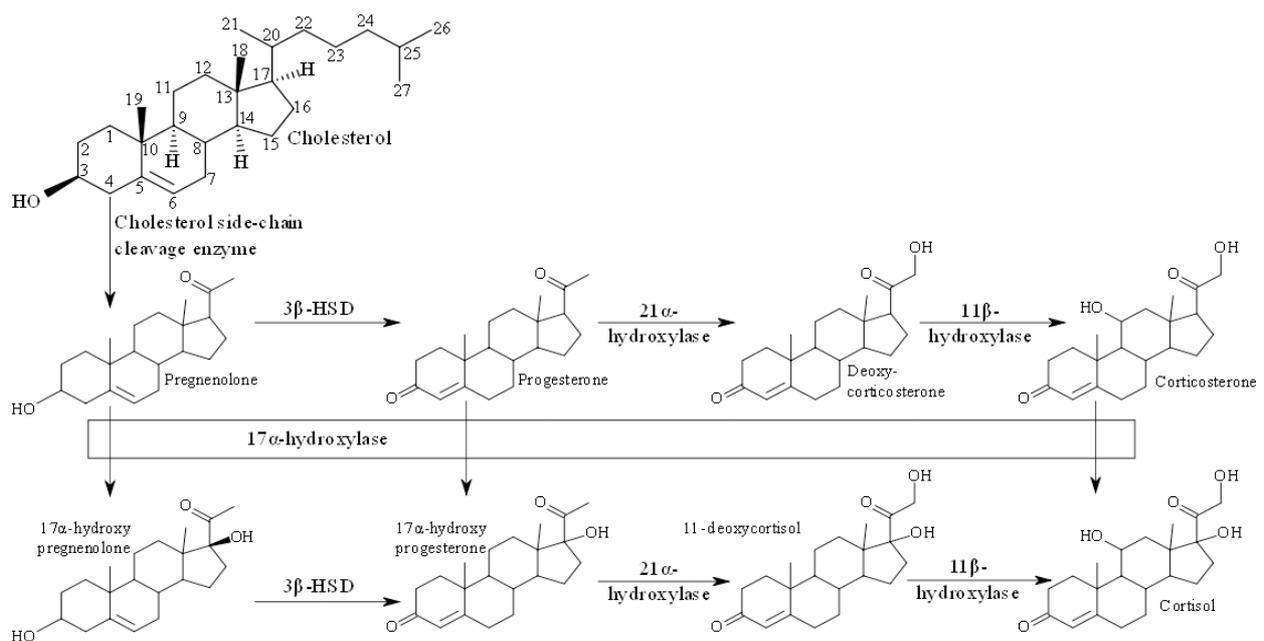


#### 1.2.2.2. Synthese, Sekretion, Transport und Abbau der Glucocorticoide

Cortisol, als Hauptvertreter der Glucocorticoide, wird in der Nebennierenrinde wie alle Steroidhormone aus Cholesterin über die Zwischenschritte Pregnenolon und Progesteron synthetisiert. ACTH bewirkt in den Zellen der Zona fasciculata, dass das für die Cortisol-Synthese benötigte Cholesterin sowohl aus cytoplasmatischen Speichern mobilisiert, als auch aus Acetyl-CoA neu synthetisiert wird. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Synthese von Cortisol ist die Abspaltung einer in Position 20 und 22 hydroxilierten Seitenkette des Cholesterins durch das

Enzym Desmolase, wodurch Pregnenolon entsteht. Durch Oxidierung der OH-Gruppe in Position 3 und Isomerisierung entsteht Progesteron, welches durch 3 Hydroxylierungen in Cortisol umgewandelt wird (Igo-Kemenes 2000). **Abbildung 2** gibt einen schematischen Überblick der Biosynthese von Cortisol. Aufgrund seiner schlechten Löslichkeit im Blut wird Cortisol nach seiner Sekretion hauptsächlich an Transcortin und weniger an Albumin gebunden transportiert und nach Metabolisierung (Glucuronidierung) in der Leber über die Nieren ausgeschieden (Herold 2005a). Der Cortisol-Spiegel im Blut unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, mit einem Minimum der Hormonproduktion um Mitternacht und einem Produktionsmaximum in den Morgenstunden (6-8 Uhr) (Herold 2005b; Motomatsu et al. 1984). Bei der morgendlichen Nüchternblutabnahme um 8 Uhr gelten Serum-Cortisol-Spiegel zwischen 5 und 25 µg/dl (138 - 690 nmol/l) als normal.

**Abbildung 2:** Synthese von Cortisol aus Cholesterin (modifiziert nach Boron und Boulpaep 2003)



### 1.2.2.3. Der Glucocorticoidrezeptor

Der Rezeptor für das lipophile Steroidhormon Cortisol befindet sich im Cytosol fast aller Zellen und ist an ein so genanntes Hitzeschockprotein (Hsp90) gebunden, welches inhibierend wirkt, indem es die DNA-Bindungsdomäne und das Kernlokalisierungs-Signal des Rezeptors maskiert und so seine Wanderung in den Zellkern verhindert. Bindet Cortisol nach Diffusion durch die Zellmembran an den Rezeptor, so dissoziiert Hsp90 von ihm ab und der Hormon-Rezeptor-Komplex kann in den Zellkern wandern. Hier bindet er an spezifische Sequenzen der DNA und

bewirkt dadurch die Expression bestimmter Gene, die wiederum verschiedene auf den Intermediärstoffwechsel wirkende Enzyme wie Proteasen in Muskelzellen, Transaminasen in der Leber und Lipasen im Fettgewebe kodieren (Igo-Kemenes 2000). Darüber hinaus spielt der Glucocorticoidrezeptor im Bereich des Hypothalamus und des Hypophysenvorderlappens die zentrale Rolle bei der Vermittlung des negativen Feedbacks im HHN-System (Holsboer 2000).

#### 1.2.2.4. Wirkungen von Cortisol

Cortisol wird aufgrund seiner katabolen Wirkung auf die meisten Gewebe (in der Leber anabole Wirkung) auch als Antagonist des Insulins bezeichnet. Es stimuliert die hepatische Gluconeogenese, fördert eine diabetische Stoffwechsellage, den Proteinabbau zu Aminosäuren und die Lipolyse. Ein erhöhter Glucocorticoidspiegel kann sowohl durch übermäßige exogene Zufuhr (iatrogen) als auch bei körpereigener Überproduktion (z.B. beim Cushing-Syndrom) zu Osteoporose, Muskelatrophie, arteriellem Hypertonus, stammbetonter Umverteilung von Fettgewebe, Hautveränderungen wie Akne und Striae rubrae sowie psychischen Störungen führen (Herold 2005b). Keller et al. (2006) konnten dabei einen direkten Zusammenhang zwischen der Cortisol-Konzentration im Blut und dem Ausmaß der psychiatrischen Symptome wie Depression und Insomnie feststellen. Cortisol wirkt antiinflammatorisch (Hemmung der Prostaglandinsynthese), immunsuppressiv (Unterbindung der Proliferation von B- und T-Zellen) und spielt eine zentrale Rolle bei der Bewältigung von Stress (Sapolsky et al. 2000). So zeigten Brown et al. (1978) und Rose et al. (1982), dass verschiedene Stressstimuli einen Einfluss auf die Cortisol-Sekretion haben. Bei starkem Stress kann die Nebennierenrinde die tägliche Cortisol-Produktion von normal bis etwa 30 mg um ein Mehrfaches erhöhen (Igo-Kemenes 2000).

#### 1.2.2.5. Pathophysiologie bei depressiven Patienten

Die Aktivierung des HHN-Systems dient dem gesunden Organismus der physiologischen Anpassung an und dem angemessenen Umgang mit Stresssituationen. Eine andauernde und übersteigerte Aktivität des HHN-Systems mit erhöhter Cortisol-Produktion ist hingegen für die Pathophysiologie der Depression von Bedeutung (Holsboer 2000, 2001). Dies bezeichnet man auch als „neuroendokrinologische Hypothese“ der Depression. Bereits 1957 wurde erstmalig von erhöhten basalen Plasma-Cortisol-Spiegeln bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden berichtet (Board et al. 1957). Dieser Hypercortisolismus konnte in der Folgezeit in verschiedenen Publikationen bestätigt werden (Gibbons 1964; Halbreich et al. 1985). Gibbons

(1964) beschrieb darüber hinaus eine signifikante Abnahme der Cortisol-Konzentration nach Rückbildung der depressiven Symptomatik im Vergleich zur akuten Erkrankung bei depressiven Patienten, was in darauf folgenden Arbeiten durch Messungen der Cortisol-Konzentration in Plasma (Sachar et al. 1973), Urin (Carroll et al. 1976) oder Liquor (Traskman et al. 1980) bestätigt werden konnte. Sachar et al. (1973) fanden neben einer erhöhten basalen Plasma-Cortisol-Konzentration auch eine gestörte Tagesrhythmik der Cortisol-Sekretion bei depressiven Patienten. An dieser Stelle sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass in verschiedenen Arbeiten die Cortisol-Sekretion im Plasma (Young et al. 2001) und die Ausscheidung des freien Cortisols im 24-Stundenurin (Oldehinkel et al. 2001) im Vergleich zu gesunden Probanden nicht erhöht waren und nicht mit dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik korrelierten, weshalb heute davon ausgegangen wird, dass gesteigerte basale Cortisol-Spiegel nur bei etwa 30% der depressiven Patienten nachgewiesen werden können.

Ein erhöhter Cortisol-Spiegel kann auch bei depressiven Patienten mit diversen internistischen Folgeerkrankungen wie etwa Bluthochdruck, Magengeschwüren, Diabetes oder verminderter Knochendichte einhergehen (Brown et al. 2004). Zahlreiche Studien gaben Grund zu der Annahme, dass der Entstehung einer depressiven Symptomatik eine übermäßige Sekretion von CRH zu Grunde liegt (Barden et al. 1995; Contarino und Gold 2002; De Souza 1995; Holsboer 2000, 2001; Owens und Nemeroff 1993). So werden Symptome wie Schlafstörungen, Verminderung von Appetit und Libido, Angst und innere Anspannung sowie psychomotorische und kardiovaskuläre Veränderungen einer vermehrten Produktion von CRH zugeschrieben. Raadsheer et al. (1994) konnten bei depressiven Patienten post-mortem eine erhöhte Zahl CRH-exprimierender Neurone im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus nachweisen. Die bei depressiven Patienten häufig beobachtete Einschränkung kognitiver Fähigkeiten führt man heute auch auf morphologische Veränderungen im Hippokampus im Sinne einer Verminderung des Hippokampusvolumens als Folge einer erhöhten Produktion von Glucocorticoiden bei rezidivierenden depressiven Störungen zurück, wobei die Dauer der depressiven Erkrankung den Grad der hippokampalen Atrophie beeinflusst (Belanoff et al. 2001; Bremner et al. 2000; Frodl et al. 2002; Sapolsky 2000; Sheline et al. 1996, 1999).

Nach Holsboer (2000, 2001) stellt die Normalisierung einer vor Beginn einer antidepressiven Therapie erhöhten Aktivität der HHN-Achse eine Voraussetzung für die Besserung einer depressiven Symptomatik dar. Hierdurch lässt sich auch das Wirkprinzip der verschiedenen Antidepressiva erklären, von denen angenommen wird, dass sie bei depressiven Patienten einen dämpfenden Einfluss auf das in seiner Aktivität gesteigerte HHN-System haben. Die Annahme einer gleichförmig dämpfenden Wirkung aller Antidepressiva auf die Aktivität des HHN-Systems,

unabhängig ihrer jeweiligen biochemischen Effekte auf Neurotransmitterebene, wurde jedoch von verschiedenen Studien in Frage gestellt. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Antidepressiva den zeitlichen Verlauf von seriell durchgeführten DEX/CRH-Tests bei depressiven Patienten auf unterschiedliche Art und Weise beeinflussen. Diese Tatsache soll im Folgenden beispielhaft anhand der beiden Antidepressiva Mirtazapin, einem Antagonist an  $\alpha_2$ -, 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>- und histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptoren, und Reboxetin, einem selektiven Wiederaufnahmememmer von Noradrenalin, aufgezeigt werden. So konnten Schüle et al. (2006) in einer Studie, die den zeitlichen Verlauf der Aktivitätsänderung der HHN-Achse durch Reboxetin und Mirtazapin bei 40 depressiven Patienten untersucht hat, zeigen, dass Reboxetin nach Erstapplikation zunächst sogar stimulierend auf die ACTH- und Cortisol-Sekretion wirkt und sich die dämpfende Wirkung auf das HHN-System erst nach mehreren Wochen antidepressiver Therapie einstellt. Dabei wird der Hochregulierung der mRNA-Expression des Glucocorticoidrezeptors, der Downregulation der mRNA-Expression für Proopiomelanocortin in der Hypophyse und einer Abnahme der CRH-Genexpression und mRNA-Synthese für CRH im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus eine tragende Rolle über die Abschwächung der CRH-Hypersekretion und Stärkung der Funktion des Glucocorticoidrezeptors zugeschrieben. Im Gegensatz dazu schwächte Mirtazapin als akuter Cortisolinhibitor bereits nach einer Woche Therapie die Cortisol-Sekretion im DEX/CRH-Test signifikant ab. Es kam jedoch nach mehreren Wochen Behandlung zu einem Wiederanstieg der ACTH- und Cortisol-Sekretion, so dass die dämpfenden Effekte auf das HHN-System am Ende der fünfwöchigen Behandlungsperiode in beiden Behandlungsgruppen (Reboxetin, Mirtazapin) vergleichbar waren. Die akut dämpfende Wirkung von Mirtazapin ist dabei vermutlich auf eine zentralnervöse Blockade von 5-HT<sub>2</sub>- und/oder H<sub>1</sub>-Rezeptoren und eine hierdurch bewirkte Hemmung der CRH-Freisetzung im Hypothalamus zurückzuführen (Schüle et al. 2002 a,b), wohingegen als Ursache für den Wiederanstieg von ACTH und Cortisol nach fünfwöchiger Therapie eine kompensatorische Hochregulierung von CRH-Rezeptoren im Bereich der Hypophyse in Folge der reduzierten hypothalamischen CRH-Ausschüttung angenommen wird, was sich im DEX/CRH-Test in einer vermehrten Stimulierbarkeit der ACTH- und Cortisol-Sekretion durch CRH-Gabe zeigt. Dabei unterschieden sich die endokrinologischen Effekte der einzelnen Antidepressiva nicht zwischen Respondern und Nonrespondern. Eine Dämpfung der Aktivität der HHN-Achse nach mehreren Wochen Therapie konnte bei depressiven Patienten auch für andere Klassen von Antidepressiva wie z.B. Amitriptylin (Heuser et al. 1996), einem Tricyclikum, und Paroxetin (Nickel et al. 2003), einem SSRI, mittels der repetitiven Durchführung von DEX/CRH-Tests nachgewiesen werden.

### 1.2.3. Der einfache Dexamethason-Suppressionstest

Dexamethason, ein synthetisches Glucocorticoid, hemmt bei gesunden Probanden wie das physiologische Steroidhormon Cortisol über den Glucocorticoidrezeptor in den Zellen des Hypophysenvorderlappens rückkoppelnd die ACTH-Produktion und -Sekretion und somit auch die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde (De Kloet et al. 1998). Der einfache Dexamethason-Suppressionstest (DST, Dexamethason-Hemmtest) verdeutlicht diesen negativen Feedback-Mechanismus und testet die Kapazität des Rezeptors, durch negative Rückkopplung die ACTH- und Cortisol-Sekretion zu unterdrücken. Nach Carroll (1980) erhalten die Patienten beim DST am Vorabend des Tests um 23:00 Uhr eine einmalige Dosis von 1 mg Dexamethason per os, woraufhin am folgenden Tag um 08:00 Uhr, 16:00 Uhr oder 23:00 Uhr im Blut die Cortisol-Konzentration gemessen wird. Aufgrund des physiologischen morgendlichen Maximums der Cortisol-Sekretion sind jedoch die Werte um 16:00 Uhr und 23:00 Uhr hinsichtlich der Unterscheidung von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen am aussagekräftigsten. Carroll et al. berichteten in diesem Zusammenhang bereits 1976 von einer so genannten „Nonsuppression“ („Escape-Phänomen“) im Sinne einer fehlenden Supprimierbarkeit der Cortisol-Konzentration im Blut nach Gabe von Dexamethason bei depressiven Patienten. Diese sei auf die Desensitivierung des Glucocorticoidrezeptors in Folge einer längere Zeit erhöhten Sekretion von ACTH und Cortisol, wie sie bei depressiven Patienten häufig vorkommt, zurückzuführen (Holsboer 2001). Die Sensitivität des DST, einen depressiven Patienten von einer gesunden Versuchsperson zu unterscheiden, betrug allerdings in einer von Arana et al. (1985) durchgeführten Metaanalyse unter dem Einschluss von mehr als 5000 depressiven Patienten nur 44%.

### 1.2.4. Der kombinierte Dexamethason/CRH-Test

Einige Jahre später konnte die Nonsuppression der Cortisol-Response bei depressiven Patienten schließlich auch im kombinierten Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test) in Form einer hCRH-vermittelten deutlichen Stimulierbarkeit der ACTH- und Cortisol-Sekretion trotz Vorbehandlung mit Dexamethason beobachtet werden. Im Gegensatz zum DST bietet der DEX/CRH-Test jedoch eine Sensitivität von rund 80% und stellt damit die derzeit empfindlichste Methode dar, eine Fehlregulation im HHN-System depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zu detektieren, sofern kranke und gesunde Versuchspersonen eine vergleichbare Geschlechtsverteilung aufweisen und verschiedenen Altersgruppen zugeordnet werden (Heuser et al. 1994). Einschränkend sollte allerdings auch erwähnt werden, dass es bisher keiner weiteren Studie gelang, diese hohe

Sensitivität mit unter klinischen Bedingungen praktikablen Mitteln zu bestätigen, auch weil ein erheblicher Teil akut depressiver Patienten eine normale Aktivität der HHN-Achse im DEX/CRH-Test zeigt (Schüle et al. 2009). Der DEX/CRH-Test verbindet den einfachen DST, bei dem die über den Glucocorticoidrezeptor vermittelten negativen Rückkopplungsmechanismen dargestellt werden, mit einem CRH-Test, bei dem die CRH-induzierte Stimulierbarkeit von ACTH und Cortisol untersucht wird. Dabei kann die Cortisol-Sekretion im Test als Spiegel des Aktivierungsgrades der HPA-Achse gesehen werden. Beim DEX/CRH-Test bekommen die Patienten nach oraler Gabe von 1,5 mg Dexamethason um 23:00 Uhr des Vorabends am Tag darauf um 15:00 Uhr 100 µg hCRH i.v. verabreicht. Die ACTH- und Cortisol-Konzentrationen werden in der Blutprobe kurz vor hCRH-Gabe und in den darauf folgenden Blutproben bestimmt, die viertelstündlich zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr abgenommen werden. Eine Dosierung von 1,5 mg Dexamethason gilt dabei, wie Modell et al. (1997) zeigen konnten, als optimale Dosis zur Unterscheidung von depressiven Patienten und gesunden Probanden. Bei dieser Untersuchung wurden den Patienten und Probanden im Rahmen des DEX/CRH-Tests am Vorabend verschiedene Dexamethason-Dosen verabreicht (0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg). Die depressiven Patienten zeigten im Gegensatz zu den Probanden nur bei den niedrigeren Dosierungen erhöhte ACTH- und Cortisol-Werte, bei 3 mg nahm die fehlende Unterdrückbarkeit der Hormonkonzentrationen und damit die Unterscheidbarkeit der beiden Gruppen wieder ab. Diese Tatsache bezeichnet man auch als „Shift“ der Dosis-Response-Kurven bei depressiven Patienten in Richtung höherer Dexamethason-Dosen, was die Hypothese eines auf suprahypophysärer Ebene gestörten, über eine verminderte Sensitivität der zentralnervösen Glucocorticoidrezeptoren vermittelten, Feedback-Mechanismus unterstreicht.

Die Bedeutung des DEX/CRH-Tests für die Prädiktion des Rückfallrisikos stationär behandelter depressiver Patienten wurde in mehreren Studien untersucht. Zobel et al. (1999, 2001) stellten ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall der Depression innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung fest, falls zum Zeitpunkt der Entlassung trotz klinischer Besserung eine anhaltend hohe oder sogar weiter erhöhte Cortisol-Konzentration im DEX/CRH-Test vorlag. Dabei galt insbesondere die Änderung der Cortisol-Response zwischen einem ersten bei Aufnahme durchgeführten DEX/CRH-Test und einem zweiten Test kurz vor Entlassung als hauptsächlicher Prädiktor für den weiteren klinischen Verlauf. Auch bei klinisch remittierten ambulant behandelten Patienten konnte über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 22 Monaten (8 bis 38 Monate je nach Patient) (Appelhof et al. 2006) und in einer anderen Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (Aubry et al. 2006) ein Zusammenhang zwischen im DEX/CRH-Test erhöhten Cortisol-Werten und einem gesteigerten Rückfallrisiko der depressiven

Symptomatik gefunden werden. Der DEX/CRH-Test gilt im übrigen als ein relativ robuster Marker der HHN-Achsenaktivität, der durch krankheitsunabhängige Faktoren kaum beeinflussbar ist. So haben beispielsweise laut Künzel et al. (2003) die Dauer der aktuellen depressiven Episode, das Ersterkrankungsalter, der Body Mass Index (BMI) und die Art der antidepressiven Medikation zu Beginn des stationären Aufenthaltes, abgesehen von Carbamazepin, was über einen Cytochrom P450 vermittelten beschleunigten Abbau von Dexamethason zu erhöhten Werten im DEX/CRH-Test führt, keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse im Test.

### 1.3. Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte die prädiktive Aussagekraft des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests als Indikator für die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei Patienten mit bekannter unipolarer Depression unter naturalistischen Bedingungen überprüft werden. Dabei war von besonderem Interesse, ob mittels der Ergebnisse in zwei während einer stationären antidepressiven Behandlung durchgeführten DEX/CRH-Tests Vorhersagen hinsichtlich eines künftigen Rezidivrisikos nach Entlassung in klinisch gebessertem Zustand, auch über einen längeren Beobachtungszeitraum als in früheren Studien zu Grunde lag, möglich sind.

In Zusammenschau der bisher dargestellten theoretischen Grundlagen und Zusammenhänge zwischen der Pathophysiologie der Depression, ihrer Diagnostik, Therapie und Prognose stellten sich vor dem Hintergrund der Ergebnisse früherer Studien die folgenden zentralen Fragen:

- 1) Liegt bei stationär behandelten depressiven Patienten eine Assoziation zwischen einer Erhöhung der Cortisol-Response um einen bestimmten Betrag oder dem Überschreiten eines Absolutwertes der Cortisol-Response bei Entlassung und einem gesteigerten Rückfallrisiko vor (= Variable „cordiff“)?
  - a) Kann mittels der Änderung der Cortisol-Response um mehr als 47 nmol/l zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test oder einer Cortisol-Response von mindestens 275 nmol/l im DEX/CRH-Test bei Entlassung das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 6 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?

- 
- b) Kann mittels der Änderung der Cortisol-Response um mehr als 47 nmol/l zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test oder einer Cortisol-Response von mindestens 275 nmol/l im DEX/CRH-Test bei Entlassung das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 12 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?
- c) Kann mittels der Änderung der Cortisol-Response um mehr als 47 nmol/l zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test oder einer Cortisol-Response von mindestens 275 nmol/l im DEX/CRH-Test bei Entlassung das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 24 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?
- d) Kann mittels der Änderung der Cortisol-Response um mehr als 47 nmol/l zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test oder einer Cortisol-Response von mindestens 275 nmol/l im DEX/CRH-Test bei Entlassung das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 36 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?
- 2) Geht bei stationär behandelten depressiven Patienten eine generelle Erhöhung der Cortisol-Response (Verschlechterung, no improvement) mit einem gesteigerten Rückfallrisiko einher (= Variable „corimprove“)?
- a) Kann mittels der generellen Änderung der Cortisol-Response zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 6 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?
- b) Kann mittels der generellen Änderung der Cortisol-Response zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 12 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?
- c) Kann mittels der generellen Änderung der Cortisol-Response zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 24 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?
- d) Kann mittels der generellen Änderung der Cortisol-Response zwischen einem bei Aufnahme und einem bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Test das individuelle Rückfallrisiko während der ersten 36 Monate nach Entlassung vorausgesagt werden?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Ziel der Studie war, den prädiktiven Wert des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests (DEX/CRH-Test) hinsichtlich des Rückfallrisikos bei depressiven Patienten über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 3 Jahren, getrennt für die einzelnen Zeiträume von 6, 12, 24 und 36 Monaten ab Entlassung, zu untersuchen.

Hierfür sollten ehemalige Patienten, die im Zeitraum 10.03.1999 bis 10.02.2005 bereits aufgrund einer depressiven Episode stationär in der Psychiatrischen Klinik der LMU behandelt worden waren, im Rahmen einer Follow-up Untersuchung in Form eines telefonischen Interviews retrospektiv auf das Auftreten von depressiven Rückfällen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Entlassung aus der Klinik untersucht werden. Die jeweiligen stationären Aufenthalte der einzelnen depressiven Patienten waren unabhängig von dieser Studie erfolgt und wurden als Indexzeitraum (Indexepisode) bezeichnet.

Voraussetzung für den Einschluss in die im Jahr 2008 durchgeführte Telefonaktion war zunächst, dass bei den einzelnen Patienten während des Indexzeitraums im Rahmen verschiedener anderer Studien ein DEX/CRH-Test durchgeführt worden war.

Die depressive Episode der stationär behandelten Patienten wurde im Indexzeitraum entsprechend den Kriterien einer Major Depression nach DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) von erfahrenen und geübten Psychiatern mit dem Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV (SKID) in der deutschen Version (Wittchen et al. 1997) diagnostiziert. Mittels der Hamilton Depressionsskala (Hamilton 1960) wurde der Schweregrad der Depression über den Verlauf des Indexzeitraums beurteilt, hierzu genaueres unter **Kapitel 2.5.** Als Rater dienten auch hier erfahrene Psychiater.

Für den Studieneinschluss war des Weiteren gefordert, dass im Rahmen einer Voruntersuchung zu Beginn des stationären Aufenthaltes im Indexzeitraum schwere internistische und neurologische Erkrankungen bei den Studienteilnehmern ausgeschlossen worden waren. Die Voruntersuchung wurde durch einen Arzt durchgeführt und beinhaltete eine ausführliche Anamnese, die Erhebung von internistischem und neurologischem Untersuchungsbefund, die Bestimmung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur, Körpergröße, Körpergewicht), Routine-Laboruntersuchungen (u.a. Blutbild, Elektrolyte, Gerinnung, CRP, Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Leber-, Nieren- und

Schilddrüsenhormonwerte) sowie die Ableitung eines EKGs und EEGs. Der Blutdruck wurde nach der Riva-Rocci-Methode gemessen (diastolischer Druck: RR<sub>dia</sub>; systolischer Druck: RR<sub>sys</sub>). Der mittlere arterielle Druck (mean arterial blood pressure = MAP) wurde nach der Regel  $MAP = RR_{dia} + 1/3 (RR_{sys} - RR_{dia})$  bestimmt. Bei weiblichen Studienteilnehmern im gebärfähigen Alter wurde zum Ausschluss einer bestehenden Schwangerschaft ein Schwangerschaftstest durch Bestimmung des Beta-HCGs im Urin durchgeführt. Des Weiteren erfolgte ein Urin-Drogenscreening auf Amphetamine, Kokain, Cannabis/THC, Opiate, EDDP (Methadonmetabolit), LSD und Benzodiazepine.

Um das jeweils beste Therapieergebnis zu erwirken, hatte jeder Patient während seines stationären Aufenthaltes im Indexzeitraum eine für ihn von seinem behandelnden Arzt individuell zusammengestellte Medikation und ggf. nichtmedikamentöse Therapie erhalten. Entsprechend wurden die Patienten im Indexzeitraum mit unterschiedlichen antidepressiven Pharmakotherapien als Monotherapie oder auch kombiniert mit anderen psychotropen Substanzen sowie mit nicht-pharmakologischen antidepressiven Therapiestrategien wie Schlafentzug, Lichttherapie, TMS, EKT und Psychotherapie behandelt. Einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der medikamentösen antidepressiven Behandlung im Patientenkollektiv während des Indexzeitraums gibt **Kapitel 3.1.** Die Patienten wurden nach Ermessen ihres behandelnden Arztes in einem ausreichend gebesserten Zustand aus der Klinik entlassen.

Bedingt durch das naturalistische Design der Studie gab es auch in der Zeit zwischen Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU und dem telefonischen Interview Patienten mit pharmakologischer antidepressiver Therapie, Patienten mit nicht-pharmakologischer Therapie (z.B. Psychotherapie) sowie Patienten ohne antidepressive Therapie, wenn diese bald nach Entlassung abgesetzt werden konnte.

## 2.2. Studienverlauf

In die Telefonaktion, die zwischen Juli und Oktober 2008 in Form eines halbstrukturierten Interviews von der Psychiatrischen Klinik der LMU aus durchgeführt wurde, wurden zunächst 103 Patienten aufgenommen, die alle zwischen 1999 und 2005 mindestens einmal in der Psychiatrischen Klinik der LMU aufgrund einer depressiven Episode stationär behandelt worden waren und sich während ihres damaligen stationären Aufenthaltes einem DEX/CRH-Test unterzogen hatten. Im Jahr 2008 konnten von diesen Patienten 24 nicht mehr kontaktiert werden, da sie entweder mittlerweile verstorben waren, aufgrund von Alter oder Krankheit verstorben waren, oder sich die ursprünglich in den vorhandenen Krankenakten verzeichnete Telefonnummer geändert hatte. Hier

war es nicht möglich an Informationen bezüglich dem Auftreten von Rückfällen nach dem Aufenthalt in der Psychiatrischen Klinik der LMU zu gelangen, da ohne Kontaktierung der Patienten auch kein Einverständnis zur Anforderung aussagekräftiger Unterlagen der ehemaligen Haus- und Nervenärzte eingeholt werden konnte. Weitere 8 Patienten wurden zwar telefonisch erreicht, sie lehnten es jedoch ab, Auskünfte bezüglich etwaiger Rückfälle zu geben, und erklärten somit ihren Austritt aus der Studie. 2 Patienten hatten sich, wie aus den in der Klinik vorhandenen Akten ersichtlich war, kurze Zeit nach dem stationären Aufenthalt suizidiert. Die übrigen 69 Patienten erklärten sich telefonisch einverstanden an dem Interview und somit dem Follow-up der je nach Patient zwischen 1999 und 2005 begonnenen Studie teilzunehmen. Das telefonische Interview dauerte im Mittel etwa 20 min und wurde nach entsprechender Anleitung, Schulung und Supervision durch einen erfahrenen Psychiater von dem Verfasser dieser Dissertation unter Zuhilfenahme des Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) durchgeführt (Sheehan et al. 1998). Es wurde nach dem zeitlichen Auftreten sowohl ambulant behandelter als auch stationär therapierter depressiver Rückfälle seit Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU gefragt, die die Kriterien einer Major Depression nach DSM-IV erfüllten (American Psychiatric Association 1994) und von mindestens 2-wöchiger Dauer waren (siehe hierzu auch **Kapitel 1.2.1.3.**). Das zeitliche Auftreten und die Anzahl depressiver Rückfälle wurden für jeden einzelnen Patienten für das erste halbe Jahr, das erste Jahr, die ersten 2 Jahre und die ersten 3 Jahre nach Entlassung so genau wie möglich dokumentiert. Des Weiteren wurde die Zeit von der Entlassung aus der Indexepisode bis zum ersten depressiven Rückfall angegeben. Zur Bestätigung der einzelnen telefonischen Angaben der Patienten bezüglich depressiver Rückfälle wurden die jeweiligen Arztbriefe der Kliniken angefordert, in denen die Patienten stationär therapiert wurden, sofern es sich hierbei nicht um die Psychiatrische Klinik der LMU handelte und somit die Unterlagen nicht bereits vorhanden waren. Hierfür wurde den Patienten nach vorheriger Einwilligung eine Schweigepflichtsentbindung für die jeweilige Klinik per Post zugesandt, die die Patienten zurückschicken sollten. Bei Auftreten ambulant behandelter Rückfälle baten wir die Patienten um Einverständnis, dies vom jeweiligen behandelnden Hausarzt oder Nervenarzt mittels Zusendung der nötigen die depressive Episode dokumentierenden Unterlagen bestätigen zu lassen. Auch für den Fall, dass ein Patient seit Entlassung bei uns an keinem erneuten depressiven Rückfall erkrankt war, baten wir den Patienten um Einwilligung, dies vom behandelnden Arzt schriftlich bestätigen zu lassen. Das Einverständnis wurde auch hier in Form einer schriftlichen Schweigepflichtsentbindung für den jeweiligen Arzt gegeben. 9 der 69 telefonisch interviewten Patienten lehnten es ab, die Entbindung von der Schweigepflicht für die jeweilige Klinik oder den jeweiligen Arzt zu geben. Die telefonischen Aussagen dieser Patienten konnten somit nicht verifiziert werden. Von weiteren 5

der 69 kontaktierten Patienten wurden uns von den jeweiligen Kliniken oder niedergelassenen Ärzten auch nach mehrmaligem Nachfragen nur unvollständige Unterlagen bezüglich dem Auftreten depressiver Rückfälle zugesandt, aus denen nicht klar ersichtlich war, ob und wann genau es zu den vom Patienten telefonisch beschriebenen Rückfällen gekommen ist. Diese Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Von den 69 im Rahmen der Telefonaktion kontaktierten und interviewten Patienten lagen somit am Studienende von 55 Patienten die vollständigen Unterlagen zur Dokumentation erneuter depressiver Rückfälle nach Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU vor.

## 2.3. Patientenkollektiv

### 2.3.1. Probandenauswahl

Von den 55 Patienten, die telefonisch interviewt worden waren und von denen die vollständigen und aussagekräftigen Unterlagen der Kliniken und niedergelassenen Ärzte bezüglich dem Auftreten depressiver Rückfälle angefordert worden waren und vorlagen, wurden 6 Patienten von der Studie ausgeschlossen, weil sich nach dem Indexzeitraum ein chronifizierter Verlauf der Depression gezeigt hatte. Bei diesen Patienten konnten keine einzelnen depressiven Phasen im Sinne erneuter Rückfälle zeitlich abgegrenzt werden. Um die Heterogenität der Stichprobe zu reduzieren, wurden 3 Patienten, die nach Entlassung einen bipolaren Verlauf zeigten, und 1 weiterer Patient aufgrund einer Elektrokrampftherapie-Behandlung (EKT) während des Indexzeitraums ausgeschlossen. 9 Patienten wurden ausgeschlossen, da bei ihnen keine 2 Dexamethason/CRH-Tests im Indexzeitraum vorlagen (ein Test kurz nach Aufnahme, der andere Test kurz vor Entlassung). Dies war im Verlauf der Studie als weiteres Einschlusskriterium gefordert worden, um Differenzwerte der DEX/CRH-Tests bei Aufnahme und Entlassung bilden zu können, die für die Prädiktion des Rückfallrisikos von Bedeutung sind, und um die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien mit ähnlicher zu Grunde liegender Fragestellung und Methodik vergleichen zu können (Appelhof et al. 2006; Ising et al. 2007; Zobel et al. 1999, 2001). Das endgültige Patientenkollektiv dieser Studie bestand somit aus 36 Patienten (13 Männer = 36,1% und 23 Frauen = 63,9%). Das Alter der Patienten lag zwischen 22 und 77 Jahren mit im Durchschnitt  $48,81 \pm 13,62$  Jahren (SD). Genauere Angaben zum Patientenkollektiv finden sich in **Kapitel 3.1.**

### 2.3.2. Ein-/Ausschlusskriterien

Zusammenfassend lassen sich für das endgültige Patientenkollektiv von 36 Patienten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien formulieren:

#### Einschlusskriterien

- Alter  $\geq$  18 Jahre, mündig
- schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie einschließlich Dexamethason/CRH-Test(s) und Einwilligung zum Follow-up (Telefonaktion mit Interview und Anforderung der nötigen Unterlagen)
- Vorliegen einer depressiven Episode im Indexzeitraum in Form einer Major Depression nach DSM-IV (DSM-IV: 296.2, 296.3), bipolare Depression wurde nicht eingeschlossen
- ein Wert von mindestens 16 Punkten auf der Hamilton Depressionsskala bei Aufnahme (HAM-D, 17-Item-Version, 17-HAMD)
- gebesserter Zustand bei Entlassung aus dem stationären Aufenthalt im Indexzeitraum
- Vorhandensein eines Dexamethason/CRH-Tests kurz nach Aufnahme und eines Tests kurz vor Entlassung im Indexzeitraum

#### Ausschlusskriterien

- schwere internistische oder neurologische Erkrankungen
- Missbrauch und Abhängigkeit von Alkohol, Drogen und Medikamenten (außer low-dose Benzodiazepinabhängigkeit)
- andere psychiatrische Begleiterkrankungen (z.B. schwere Persönlichkeitsstörung)
- Einnahme von psychotropen Substanzen innerhalb der letzten 3 Tage vor Durchführung des 1. Dexamethason/CRH-Tests (mit Ausnahme von Zopiclon, Zolpidem, Chloralhydrat bei Schlafstörungen und Lorazepam bei innerer Unruhe und Angst)
- Schwangerschaft
- Einnahme von Steroidhormonen oder einer Hormonersatztherapie, die das Ergebnis des Dexamethason/CRH-Tests beeinflussen kann
- chronifizierter Verlauf ohne abgrenzbare Rückfälle nach dem Indexzeitraum
- EKT-Behandlung während des Indexzeitraums

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz, Angaben über Nikotinkonsum, Erstmanifestation der depressiven Störung im Indexzeitraum ja/nein, Alter bei Erstmanifestation der depressiven Störung, Anzahl bisheriger Krankheitsphasen, Familienanamnese, Medikation bei Aufnahme und Medikation sowie EKT- und TMS-Behandlung im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurden für jeden Patienten zu Beginn oder während des Indexzeitraums durch Krankenakteneinsicht oder Angaben von Ärzten und Patienten ermittelt und dokumentiert.

## 2.4. Ethik

Alle Untersuchungen wurden gemäß der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ (<http://www.wma.net>) nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt. Die Patienten hatten nach entsprechender mündlicher und schriftlicher intensiver Aufklärung über das Ziel der Studie, die Durchführung, Risiken und Belastungen, Freiwilligkeit sowie Versicherungsschutz vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zu geben. Ein Studienabbruch war für die Patienten jederzeit auch ohne Angabe von Gründen möglich.

## 2.5. Hamilton Depressionsskala

Die Hamilton Depressionsskala (HAM-D) ist eine der gebräuchlichsten und verbreitetsten Skalen zur Fremdeinschätzung der Schwere einer Depression (Möller 2001). Die Skala, die in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts eingeführt wurde, wird in klinischen Studien meist in der 17- oder 21-Item-Form (17-HAMD, 21-HAMD) verwendet, wobei die 17-Item-Skala die 17 geschlossenen Fragen der 21-Item-Skala verwendet. Symptome einer Depression wie depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Interessensverlust, gastrointestinale und andere somatische Symptome, Verlangsamung und Hemmung, innere Unruhe und Angst, Schlafstörungen sowie Gewichtsverlust werden von einem Interviewer erfragt (Hamilton 1960).

Die einzelnen Studienteilnehmer wurden während ihres stationären Aufenthaltes im Indexzeitraum von ihrem behandelnden Arzt bei Aufnahme, nach 4 Wochen und bei Entlassung mit der Hamilton Depressionsskala in der 17-Item-Form untersucht. Für den Einschluss in die Studie war ein 17-HAMD von mindestens 16 Punkten bei Aufnahme gefordert. Der 17-HAMD lag bei Aufnahme zwischen 16 und 40 Punkten mit im Durchschnitt  $23,78 \pm 5,51$  (SD). Von einer Response auf die

stationäre Behandlung der Depression war auszugehen, wenn sich der initiale 17-HAMD nach 4 Wochen stationärer Behandlung um mindestens 50% reduziert hatte. Als Remission wurde ein 17-HAMD von unter 9 Punkten nach 4 Wochen definiert. Nach 4 Wochen stationärer Behandlung lag bei 10 der 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Remission vor, 22 Patienten zeigten eine Response. Bei Entlassung lag bei 28 Patienten eine Remission vor, 33 Patienten zeigten eine Response. 3 Patienten mit weder Remission noch Response bei Entlassung wurden nach Ermessen des sie behandelnden Arztes gemäß ihres Entlassungsbriefes zumindest in deutlich gebessertem Zustand entlassen. Bei Entlassung lag der 17-HAMD zwischen 1 und 15 Punkten und betrug im Mittel  $6,61 \pm 3,16$  (SD).

## 2.6. Dexamethason/CRH-Test

### 2.6.1. Durchführung

Die 36 Studienteilnehmer wurden während ihres stationären Aufenthaltes im Indexzeitraum, der zwischen 25 und 130 Tagen dauerte, im Mittel  $58 \pm 22,37$  Tage (SD), mittels des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests in der etablierten Form (Heuser et al. 1994) in der Psychiatrischen Klinik der LMU untersucht. Der erste Test erfolgte innerhalb von 2 bis 17 Tagen nach Aufnahme, im Mittel  $8,03 \pm 3,81$  Tage (SD), ein weiterer Test nach klinischer Besserung innerhalb von 0 bis 18 Tagen vor Entlassung, im Mittel  $5,97 \pm 5,88$  Tage (SD).

Beim kombinierten Dexamethason/CRH-Test, im Folgenden als DEX/CRH-Test bezeichnet, wurde den depressiven Patienten am Vorabend um 23:00 Uhr einmalig 1,5 mg Dexamethason (Fortecortin®) oral verabreicht. Am nächsten Tag mussten die Patienten während der gesamten Untersuchung (14:00 Uhr bis 16:15 Uhr) auf einem Bett unter Ruhebedingungen liegen bleiben, durften jedoch nicht schlafen. Den Patienten wurde eine intravenöse Verweilkanüle in eine Unterarm- oder Cubitalvene gelegt, die durch kontinuierliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung mittels eines Perfusors offen gehalten wurde. Um die Patienten bei dem Versuchsablauf möglichst nicht zu stören, erfolgten die Blutabnahmen in einem angrenzenden Raum über einen Dreiweghahn an einer Infusionsleitung, die durch eine lärmgeschützte Öffnung in der Wand zwischen Patientenraum und Untersuchungsraum geführt wurde. Die Patienten wurden während der Untersuchung mit einer Kamera beobachtet, wobei Kontakt über eine Sprechanlage möglich war. Blutdruck- und Pulswerte wurden regelmäßig gemessen. Um 14:00 Uhr wurde die erste Blutprobe abgenommen. 6 weitere folgten in viertelstündlichen Abständen zwischen 15:00

Uhr und 16:15 Uhr (15:00, 15:15, 15:30, 15:45, 16:00 und 16:15 Uhr). Um 15:02 Uhr wurden 100 µg hCRH (Clinalfa AG, Läuelfingen, Schweiz) innerhalb von 30 Sekunden intravenös injiziert. Bei jeder dieser insgesamt 7 Serum- und Plasmaproben wurden die Überstände baldmöglichst durch Zentrifugation abgetrennt, vorübergehend bei -80°C eingefroren und bis zu den Hormonmessungen (Cortisol- und ACTH-Konzentrationen) im neurochemischen Labor aufbewahrt.

### **2.6.2. Laborchemische Bestimmung von Cortisol und ACTH**

Die Hormonanalysen für alle Blutproben wurden in der Neurochemischen Abteilung des hauseigenen Labors unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. Brigitta Bondy durchgeführt. In den einzelnen Blutproben wurden die Cortisol-Konzentration im Serum und die ACTH-Konzentration im Plasma bestimmt. Zur Bestimmung der Cortisol-Werte wurde ein kommerziell erwerblicher Doppelantikörper Radioimmunoassay (RIA) mit einer Sensitivität (minimal nachweisbare Dosis) von etwa 6,1 nmol/l angewendet (Cortisol-RIA, Diagnostic Products Corporation Biermann, Bad Nauheim, Deutschland). Aufgrund der sehr niedrigen Kreuzreaktivität mit anderen natürlich vorkommenden Hormonen war die Spezifität des RIAs hoch und betrug für Cortisol bis zu 6,8%. Diese Kreuzreaktivität fiel bei der im Vergleich zum Cortisol niedrigen Konzentration anderer natürlich vorkommender Steroide nicht ins Gewicht. Die totale Variation (% CV) des Cortisol-RIAs betrug 6,6%. ACTH wurde mit einem chemoluminiszierenden Immunassay (Nichols, San Juan Capistrano, Kalifornien, USA) bestimmt. Die analytische Nachweisgrenze betrug 0,11 pmol/l. Die Intraassay- und Interassay-Variabilitätskoeffizienten lagen unter 4% bzw. 7%.

### **2.7. Statistische Auswertung**

Die für die statistische Auswertung der Ergebnisse der DEX/CRH-Tests notwendigen Berechnungen wurden mit dem Computerprogramm SPSS für Windows (Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL 60606, USA) durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen wie Alter und Körpergröße werden in dieser Arbeit als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben, wohingegen kategoriale Variablen wie z.B. Geschlecht oder die Medikation der Studienpopulation als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt sind.

Da sich in früheren Studien keine diagnostische Überlegenheit der ACTH-Werte gegenüber den Cortisol-Werten im DEX/CRH-Test gezeigt hat und sich deswegen die meisten gängigen und anerkannten cut-off-Werte von den Cortisol-Spiegeln und nicht von den ACTH-Spiegeln ableiten,

war insbesondere die Cortisol-Response Gegenstand dieser Studie. Dies diente auch zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Studien (Heuser et al. 1994; Zobel et al. 1999, 2001). Die im Ergebnisteil folgende statistische Auswertung der Hormonwerte der einzelnen DEX/CRH-Tests, die jeweiligen Berechnungen und Diagramme beziehen sich daher sämtlich auf Cortisol, das sich als bester Parameter zur Analyse der Testergebnisse erwiesen hat.

Die Cortisol-Konzentrationen in den einzelnen DEX/CRH-Tests sind als Mittelwerte mit ihren dazugehörigen Standardfehlern (SEM) angegeben. Dabei entsprechen die Cortisol-Konzentrationen der Blutproben von 15:00 Uhr, also nach Gabe von 1,5 mg Dexamethason am Vorabend und unmittelbar vor der hCRH-Injektion von 100 µg, einem einfachen Dexamethason-Suppressionstest (DST). Sie wurden als basal Cortisol (Cor-basal) bezeichnet und spiegeln den supprimierenden Effekt des Dexamethasons über den durch den Glucocorticoidrezeptor vermittelten negativen Feedback-Mechanismus wider. Die maximalen Cortisol-Konzentrationen der einzelnen Patienten in den beiden DEX/CRH-Tests wurden mit Cor-max bezeichnet. Als Cor-delta galt die Differenz zwischen Cor-max und Cor-basal. Zusätzlich zu der deskriptiven und graphischen Auswertung der Mittelwertkurven (Cortisol-Konzentrationen) der DEX/CRH-Tests zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr wurden die Flächenintegrale unter den Kurven (AUC = area under the curve) nach der Trapezoidregel (Forsythe et al. 1969) als Maß für die jeweiligen gesamten Hormonsekretionen (Cor-AUC) berechnet. Die AUC-Werte von Cortisol entsprechen sowohl dem über den Glucocorticoidrezeptor vermittelten negativen Feedback-Mechanismus des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System) als auch dem stimulatorischen Effekt von exogenem hCRH und endogenem CRH.

Die 36 Patienten wurden für jeden der vier Beobachtungszeiträume (bis 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung; insgesamt über 3 Jahre ab Entlassung je Patient) in 2 Gruppen geteilt: Patienten mit depressivem Rückfall = Relapse ( $R = 1$ ) im jeweiligen Beobachtungszeitraum und Patienten ohne Rückfall = No Relapse ( $R = 0$ ) im jeweiligen Zeitraum.

Um aus den Cortisol-Werten leicht zugängliche Vorhersageparameter zu gewinnen, wurden die Patienten, basierend auf den Erkenntnissen und gängigen cut-off-Werten anderer Studien, anhand ihrer Cortisol-Sekretion im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und im Test bei Entlassung mittels zweier dichotomer Variablen in Untergruppen eingeteilt. Dabei dienten die maximalen Cortisol-Werte in den beiden DEX/CRH-Tests (Cor-max, Peak-Wert) als Indikator der Cortisol-Response, wobei insbesondere die Änderung der Cortisol-Response zwischen dem ersten und zweiten Test der hauptsächliche Prädiktor für den weiteren klinischen Verlauf nach Entlassung war.

Um die Höhe des DEX/CRH-Tests bei Entlassung bzw. die Änderung der Cortisol-Response um

einen bestimmten Wert zwischen Aufnahme- und Entlassungs-Test zu beschreiben, wurde eine dichotome Variable mit dem Namen „cordiff“ definiert. Dabei galt ein Wert von 1, wenn der maximale Cortisol-Wert (Cor-max) im DEX/CRH-Test bei Entlassung mindestens 275 nmol/l betrug, oder wenn der Maximalwert im zweiten Test bei Entlassung um mehr als 47 nmol/l höher lag als Cor-max im ersten Test bei Aufnahme. Andernfalls galt der Wert 0. Mit einer weiteren dichotomen Variablen „corimprove“ wurde die generelle Änderung des maximalen Cortisol-Wertes zwischen dem ersten und zweiten Test beschrieben. Dabei stand 1 für „improvement“ (Besserung) und galt, wenn Cor-max im zweiten Test niedriger war als im ersten Test. 0 stand für „no improvement“ (keine Besserung) und galt, wenn Cor-max bei Entlassung größer oder gleich war wie im Test bei Aufnahme.

Um die Homogenität der nach „cordiff“ und „corimprove“ unterschiedenen Patienten zu überprüfen, und um Baselinedifferenzen zwischen den beiden Patientengruppen „Rückfall“ und „kein Rückfall“ im jeweiligen Beobachtungszeitraum nach Entlassung auszuschließen, wurden die klinischen und demographischen Daten im Falle quantitativer Variablen (Alter, Körpergröße, BMI, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Alter bei Ersterkrankung, Anzahl bisheriger Episoden, Dauer des stationären Aufenthaltes, 17-HAMD-Summenscore bei Woche 0) einer einfaktoriellen ANOVA für unabhängige Stichproben (Analysis of Variance, univariate Varianzanalyse) unterzogen. Bei qualitativen Variablen (Geschlecht, Erstmanifestation, Remission, Response) kam der Exakte Test nach Fisher zur Anwendung, weil in den hierfür erstellten Vierfeldertafeln eine kleine Belegung (Fallzahl) von meist unter 5 vorlag und der Fisher Test im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) nach Pearson auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefern kann. Die Normalverteilung der klinischen und endokrinologischen Daten wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft.

Eine Zwei-Wege-ANOVA für Messwiederholungen wurde durchgeführt, um die gesamten Hormonsekretionen in den DEX/CRH-Tests bei Aufnahme (Cor-AUC1) und bei Entlassung (Cor-AUC2) sowie zwischen Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Beobachtungszeitraum nach Entlassung aus der stationären Behandlung miteinander vergleichen zu können. Hierbei wurde die „Zeit“ als Innergruppenfaktor mit 2 Stufen (gesamte Cortisol-Sekretion Cor-AUC als Flächenintegral unter der Kurve bei Aufnahme und bei Entlassung) und „Gruppe“ als Zwischengruppenfaktor mit 2 Stufen (depressiver Rückfall versus kein Rückfall) angesehen.

Was die ANOVA-Prozeduren anbelangt, so wurde eine Korrektur des F-Wertes mit Hilfe einer Adjustierung der Freiheitsgrade durch den Faktor Epsilon vorgenommen, sofern der Sphärizitätstest (Mauchly W-Test) signifikant war und damit eine Heterogenität der Kovarianzen anzeigte (Epsilon-Korrektur nach Huynh-Feldt).

Für die Analyse der Zeit bis zu einem Ereignis (Entlassung bis zum ersten depressiven Rückfall) wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests (Log-Rang-Test) konnten Signifikanz-Aussagen über den Zusammenhang zwischen den beiden cordiff- bzw. corimprove-Untergruppen und dem zeitlichen Auftreten depressiver Rückfälle getroffen werden. Der Log-Rank-Test gehört zu den nichtparametrischen Verfahren und ist die Standardmethode in der Überlebenszeitanalyse bei Gruppenvergleichen (Bender et al. 2007).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines depressiven Rückfalls im jeweiligen Beobachtungszeitraum wurde mittels der Cortisol-Response auf die zwei durchgeführten DEX/CRH-Tests abgeschätzt. Für die Abschätzung der Stärke des Zusammenhangs zwischen einer erhöhten Cortisol-Response und dem Auftreten erneuter depressiver Phasen wurden Kreuztabellen für die beiden Variablen cordiff und corimprove und das Auftreten von Rückfällen in den vier verschiedenen Beobachtungszeiträumen erstellt. Berechnet wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, Relative Risiken und Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) mit 95%-Konfidenzintervall (KI). Als Signifikanztests kamen der Likelihood-Ratio-Test (Likelihood-Quotienten-Test) und die Mantel-Haenszel-Statistik zur Anwendung.

Als nominales Signifikanzniveau wurde ein  $\alpha$ -Fehler von 0,05 akzeptiert.

### 3. Ergebnisse

Für diese Studie wurde bei 36 Patienten mit unipolar depressiver Störung über einen Zeitraum von 3 Jahren, beginnend ab Entlassung aus der stationären Behandlung einer depressiven Episode in der Psychiatrischen Klinik der LMU (= Indexzeitraum), das Auftreten von depressiven Rückfällen untersucht. Das Ziel war zu überprüfen, ob mittels der Cortisol-Werte zweier bei Aufnahme und Entlassung durchgeführter DEX/CRH-Tests Vorhersagen hinsichtlich des Rückfallrisikos depressiver Patienten für die ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung möglich sind.

Es folgt zunächst ein Überblick über das Patientenkollektiv (13 Männer, 23 Frauen). Anschließend werden die einzelnen im Verlauf der beiden Tests gemessenen Hormonwerte von Cortisol in zwei Tabellen aufgezeigt. Darauf folgt die graphische Darstellung der Mittelwerte der Cortisol-Sekretion in den Tests bei Aufnahme und bei Entlassung für Patienten mit und Patienten ohne Rückfall je Zeitraum. Die Patientengruppen Rückfall versus kein Rückfall sowie die nach den Variablen cordiff und corimprove unterschiedenen Patientengruppen (siehe **Kapitel 2.7.**) werden hiernach auf ihre Homogenität hinsichtlich klinischer und demographischer Variablen bei Baseline überprüft. Im Anschluss wird die rückfallsfreie Zeit ab Entlassung in Kaplan-Meier-Überlebenskurven betrachtet. Schließlich wird die Vorhersagbarkeit des Rückfallrisikos mittels der Variablen cordiff und corimprove in Kreuztabellen mittels geeigneter Signifikanztests untersucht.

#### 3.1. Patientenkollektiv

**Tabelle A1** im Tabellenanhang zeigt die klinischen und demographischen Daten des gesamten Patientenkollektivs von 36 Patienten.

Als antidepressive Medikation erhielten nach stationärer Aufnahme in die Psychiatrische Klinik der LMU 4 Patienten (11,1%) tri-/tetracyclische Antidepressiva, 5 Patienten (13,9%) SSRI, 1 Patient (2,8%) einen MAO-Hemmer und die Mehrheit mit 26 Patienten (72,2%) sonstige Antidepressiva wie Mirtazapin, Reboxetin oder Venlafaxin. Als Zusatzmedikation erhielten 6 Patienten (16,7%) Neuroleptika und 3 Patienten (8,3%) eine Augmentation mit Lithium. Bei Entlassung erhielten 2 Patienten (5,6%) tri-/tetracyclische Antidepressiva, 8 Patienten (22,2%) SSRI, 1 Patient (2,8%) einen MAO-Hemmer und ebenfalls die Mehrheit mit 25 Patienten (69,4%) sonstige Antidepressiva. Zusätzlich erhielten 5 Patienten (13,9%) Neuroleptika und 10 Patienten (27,8%) eine Augmentation mit Lithium. 2 Patienten (5,6%) erhielten bei Entlassung eine Augmentation mit Carbamazepin. Des

Weiteren bekamen 14 Patienten (38,9%) während ihres stationären Aufenthaltes eine Behandlung mit Transkranieller Magnetstimulation (TMS), eine Elektrokrampftherapie (EKT) erhielt keiner der Patienten, da diese als Ausschlusskriterium galt.

### 3.2. Mittlere basal-, max-, delta- und AUC-Werte für Cortisol

Nach Durchführung des kombinierten DEX/CRH-Tests bei Aufnahme und Entlassung wurden für jeden der 36 Patienten die basal-, max-, delta- und AUC-Werte für Cortisol ermittelt (**Kapitel 2.7.**). Diese Werte sowie die einzelnen Cortisol-Werte im Verlauf der beiden DEX/CRH-Tests zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr sind den **Tabellen A2** und **A3** im Tabellenanhang zu entnehmen.

### 3.3. Graphische Darstellung der Mittelwerte der Cortisol-Sekretion

Im folgenden Abschnitt werden die Mittelwerte ( $n=36$ )  $\pm$  Standardfehler (SEM) der einzelnen Hormonkonzentrationen von Cortisol, die im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und im Test bei Entlassung zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr gemessen wurden, getrennt für Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Zeitraum von 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Entlassung, in Form von Diagrammen dargestellt.

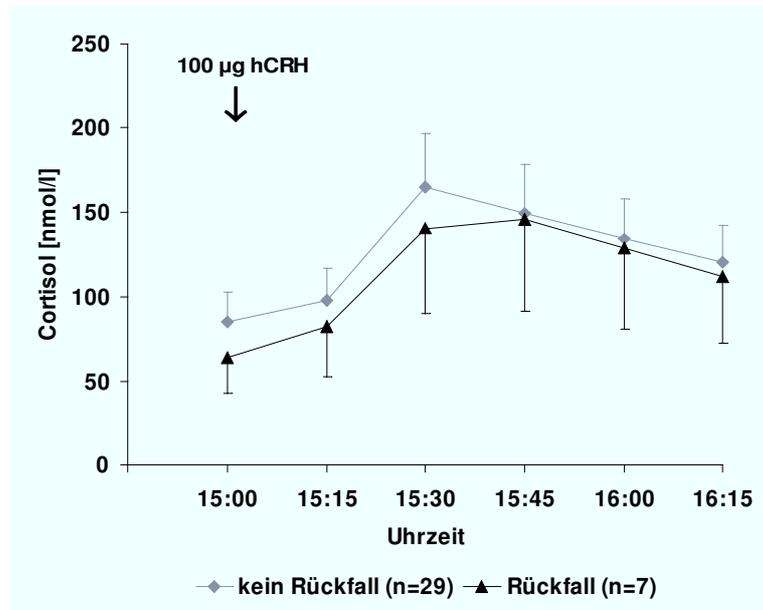
Zur Veranschaulichung dienen insgesamt acht Diagramme, jeweils ein Diagramm für die Cortisol-Werte im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und eines für die Werte im Test bei Entlassung für jeden der vier Beobachtungszeiträume. Die Kurven der Patienten mit Rückfall und der Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Zeitraum sind zum direkten Vergleich stets im selben Diagramm dargestellt. Im Anschluss an die jeweiligen Diagramme folgen eine kurze Beschreibung der entsprechenden Cortisol-Mittelwertkurven und ein Vergleich der Kurvenverläufe von Patienten mit depressivem Rückfall und Patienten ohne Rückfall im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und bei Entlassung.

Mit Hilfe einer Zwei-Wege-ANOVA für Messwiederholungen wurden die gesamten Hormonsekretionen in den DEX/CRH-Tests bei Aufnahme (= Cor-AUC1) und bei Entlassung (= Cor-AUC2) sowie zwischen Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Beobachtungszeitraum nach Entlassung aus der stationären Behandlung miteinander verglichen.

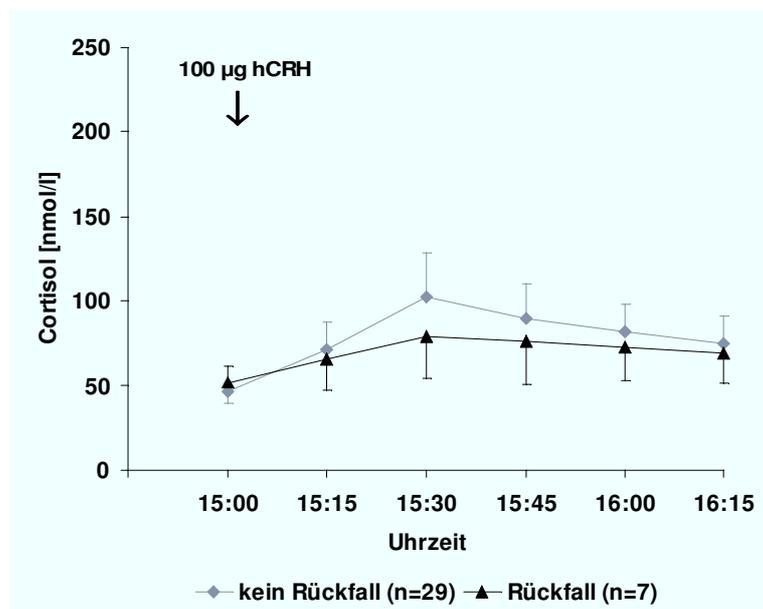
Definiert wurden hierfür „Zeit“ als Innergruppenfaktor mit 2 Stufen (gesamte Cortisol-Sekretion als Flächenintegral unter der Kurve bei Aufnahme = Cor-AUC1 und bei Entlassung = Cor-AUC2) und „Gruppe“ als Zwischengruppenfaktor mit 2 Stufen (depressiver Rückfall versus kein Rückfall).

Rückfall 0 bis 6 Monate nach Entlassung

**Abbildung 3:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Aufnahme** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=7) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=29) innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung



**Abbildung 4:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Entlassung** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=7) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=29) innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung



### *Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test in **Abbildung 3** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall etwas höher sind als bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 85,11 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 63,73 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 164,83 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall um 15:45 Uhr erreicht wurde und 146,27 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $9732,25 \pm 9661,94$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $8774,78 \pm 8339,59$  nmol/l x min und damit niedriger.

### *Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test in **Abbildung 4** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall insgesamt etwas höher sind als bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 46,52 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 51,48 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 101,97 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall ebenfalls um 15:30 Uhr erreicht wurde und 78,83 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $6085,37 \pm 6935,50$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $5310,57 \pm 3881,47$  nmol/l x min und damit niedriger.

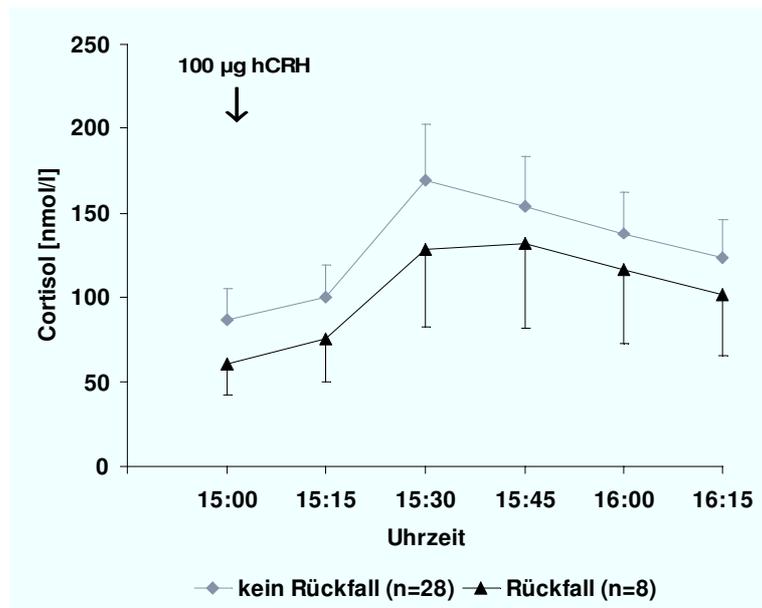
---

### *Vergleich der Cortisol-Mittelwertkurven im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung*

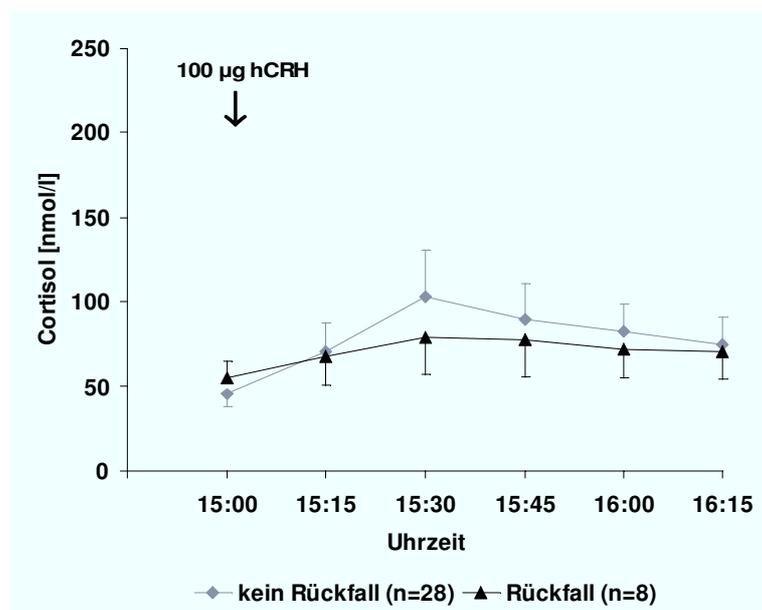
Im direkten Vergleich von **Abbildung 3** (DEX/CRH-Test bei Aufnahme) mit **Abbildung 4** (DEX/CRH-Test bei Entlassung) sieht man, dass es sowohl bei den Patienten ohne Rückfall als auch bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung im Verlauf der antidepressiven stationären Behandlung zu einer deutlichen Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion und einem flacheren Verlauf der Cortisol-Mittelwertkurven gekommen ist. Die ANOVA für Messwiederholungen ergab einen statistischen Trend des „Zeit“-Effekts für Cor-AUC ( $F = 3,565$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,068$ ) in Richtung Abnahme der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten DEX/CRH-Test bei Aufnahme = Cor-AUC1 und dem zweiten Test bei Entlassung = Cor-AUC2. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter „Gruppen“-Effekt für Cor-AUC ( $F = 0,093$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,763$ ) und auch kein Interaktionseffekt „Zeit“ x „Gruppe“ ( $F = 0,002$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,962$ ), d.h. die Reduktion der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten und dem zweiten DEX/CRH-Test war bei Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung vergleichbar.

Rückfall 0 bis 12 Monate nach Entlassung

**Abbildung 5:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Aufnahme** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=8) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=28) innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung



**Abbildung 6:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Entlassung** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=8) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=28) innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung



### *Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test in **Abbildung 5** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall etwas höher sind als bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 86,66 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 60,97 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 169,20 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall um 15:45 Uhr erreicht wurde und 131,57 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $9989,68 \pm 9737,44$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $7993,47 \pm 8030,99$  nmol/l x min und damit niedriger.

### *Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test in **Abbildung 6** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall insgesamt etwas höher sind als bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 45,25 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 55,32 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 102,80 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall ebenfalls um 15:30 Uhr erreicht wurde und 78,80 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $6089,06 \pm 7062,74$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $5394,53 \pm 3601,38$  nmol/l x min und damit niedriger.

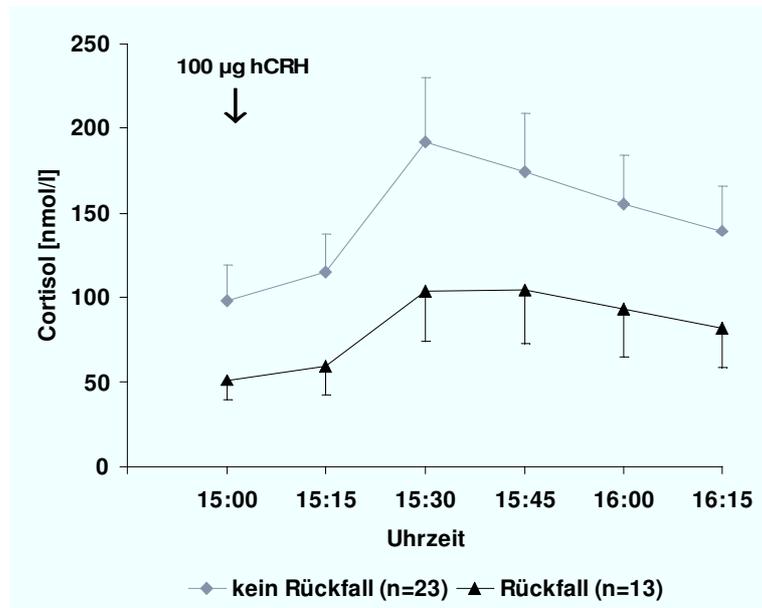
---

*Vergleich der Cortisol-Mittelwertkurven im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung*

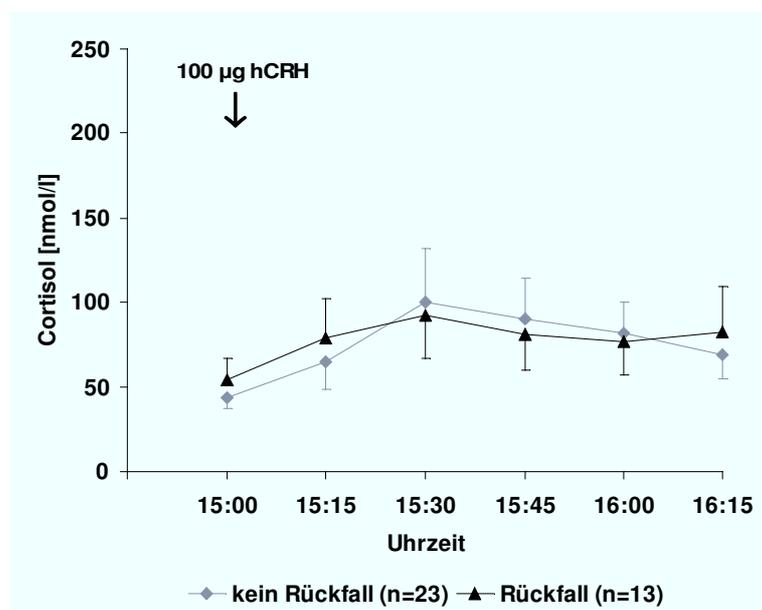
Im direkten Vergleich von **Abbildung 5** (DEX/CRH-Test bei Aufnahme) mit **Abbildung 6** (DEX/CRH-Test bei Entlassung) sieht man, dass es sowohl bei den Patienten ohne Rückfall als auch bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung im Verlauf der antidepressiven stationären Behandlung zu einer deutlichen Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion und einem flacheren Verlauf der Cortisol-Mittelwertkurven gekommen ist. Die ANOVA für Messwiederholungen ergab einen statistischen Trend des „Zeit“-Effekts für Cor-AUC ( $F = 3,298$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,078$ ) in Richtung Abnahme der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten DEX/CRH-Test bei Aufnahme = Cor-AUC1 und dem zweiten Test bei Entlassung = Cor-AUC2. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter „Gruppen“-Effekt für Cor-AUC ( $F = 0,247$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,622$ ) und auch kein Interaktionseffekt „Zeit“ x „Gruppe“ ( $F = 0,132$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,718$ ), d.h. die Reduktion der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten und dem zweiten DEX/CRH-Test war bei Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung vergleichbar.

Rückfall 0 bis 24 Monate nach Entlassung

**Abbildung 7:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Aufnahme** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=13) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=23) innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung



**Abbildung 8:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Entlassung** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=13) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=23) innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung



### *Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test in **Abbildung 7** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall deutlich höher sind als bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 24 Monate nach Entlassung. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 97,87 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 51,02 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 191,94 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall um 15:45 Uhr erreicht wurde und 104,50 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $11324,64 \pm 10265,69$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $6399,38 \pm 6560,09$  nmol/l x min und damit niedriger.

### *Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test*

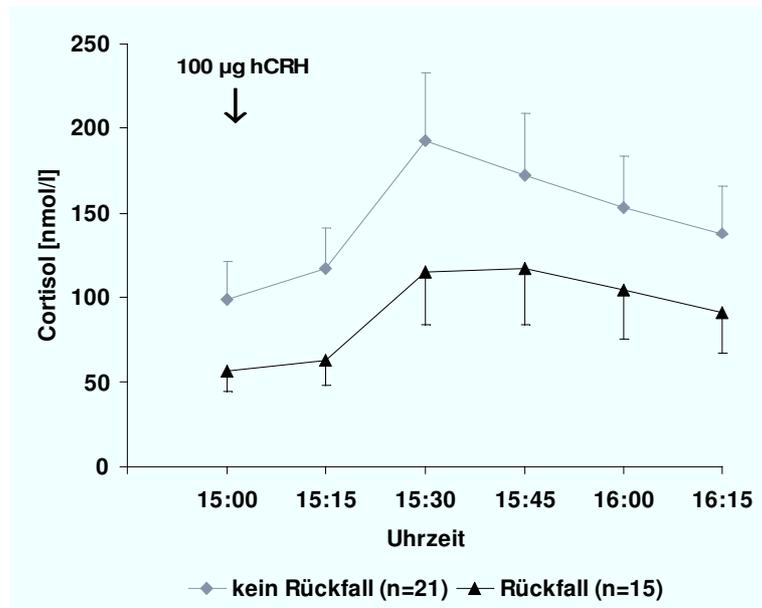
Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test in **Abbildung 8** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei sich die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall von denen der Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 24 Monate nach Entlassung nicht wesentlich unterscheiden. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 43,40 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 54,72 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 100,28 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall ebenfalls um 15:30 Uhr erreicht wurde und 92,49 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab, jedoch steigt die Kurve der Patienten mit Rückfall gegen 16:15 Uhr wieder leicht an. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $5909,42 \pm 6892,80$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $5979,47 \pm 5739,76$  nmol/l x min und damit etwas höher.

### *Vergleich der Cortisol-Mittelwertkurven im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung*

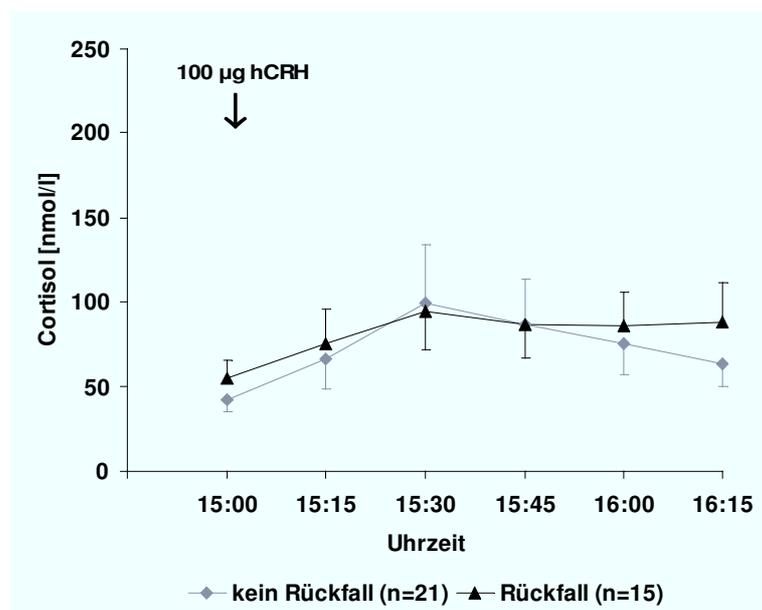
Im direkten Vergleich von **Abbildung 7** (DEX/CRH-Test bei Aufnahme) mit **Abbildung 8** (DEX/CRH-Test bei Entlassung) sieht man, dass es bei den Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 24 Monate nach Entlassung im Verlauf der antidepressiven stationären Behandlung zu einer deutlichen Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion und einem flacheren Verlauf der Cortisol-Mittelwertkurven gekommen ist. Bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 24 Monate kam es im Verlauf der Behandlung ebenfalls zu einer Abflachung der Kurve, jedoch nur zu einer geringen Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion. Die ANOVA für Messwiederholungen ergab einen statistischen Trend des „Zeit“-Effekts für Cor-AUC ( $F = 3,826$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,059$ ) in Richtung Abnahme der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten DEX/CRH-Test bei Aufnahme = Cor-AUC1 und dem zweiten Test bei Entlassung = Cor-AUC2. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter „Gruppen“-Effekt für Cor-AUC ( $F = 1,102$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,301$ ) und auch kein Interaktionseffekt „Zeit“ x „Gruppe“ ( $F = 2,804$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,103$ ), d.h. die Reduktion der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten und dem zweiten DEX/CRH-Test war bei Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 24 Monate nach Entlassung vergleichbar.

Rückfall 0 bis 36 Monate nach Entlassung

**Abbildung 9:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Aufnahme** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=15) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=21) innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung



**Abbildung 10:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Entlassung** bei Patienten mit Rückfall (schwarze Dreiecke, n=15) und ohne Rückfall (graue Rauten, n=21) innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung



### *Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Aufnahme-DEX/CRH-Test in **Abbildung 9** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall deutlich höher sind als bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 36 Monate nach Entlassung. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 98,42 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 56,50 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 192,47 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall um 15:45 Uhr erreicht wurde und 116,71 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $11301,74 \pm 10380,13$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $7088,14 \pm 7201,48$  nmol/l x min und damit niedriger.

### *Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test*

Die beiden Cortisol-Mittelwertkurven im Entlassungs-DEX/CRH-Test in **Abbildung 10** zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei sich die Cortisol-Konzentrationen bei den Patienten ohne Rückfall von denen der Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 36 Monate nach Entlassung nicht wesentlich unterscheiden. Der mittlere Basalwert um 15:00 Uhr liegt bei den Patienten ohne Rückfall bei 42,11 nmol/l, bei den Patienten mit Rückfall bei 55,02 nmol/l. Bei beiden Kurven folgt ein Anstieg der Cortisol-Konzentrationen, wobei der mittlere Spitzenwert bei den Patienten ohne Rückfall um 15:30 Uhr gemessen wurde und 99,46 nmol/l beträgt, der Spitzenwert bei den Patienten mit Rückfall ebenfalls um 15:30 Uhr erreicht wurde und 94,69 nmol/l beträgt. Danach fallen beide Kurven wieder ab, jedoch steigt die Kurve der Patienten mit Rückfall gegen 16:15 Uhr wieder leicht an. Der mittlere AUC-Wert ( $\pm$  SD) für Cortisol ist bei den Patienten ohne Rückfall  $5725,32 \pm 7157,06$  nmol/l x min, bei den Patienten mit Rückfall  $6227,87 \pm 5437,53$  nmol/l x min und damit etwas höher.

### *Vergleich der Cortisol-Mittelwertkurven im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung*

Im direkten Vergleich von **Abbildung 9** (DEX/CRH-Test bei Aufnahme) mit **Abbildung 10** (DEX/CRH-Test bei Entlassung) sieht man, dass es bei den Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 36 Monate nach Entlassung im Verlauf der antidepressiven stationären Behandlung zu einer deutlichen Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion und einem flacheren Verlauf der Cortisol-Mittelwertkurven gekommen ist. Bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 36 Monate kam es im Verlauf der Behandlung ebenfalls zu einer Abflachung der Kurve, jedoch nur zu einer geringeren Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion. Die ANOVA für Messwiederholungen ergab einen signifikanten „Zeit“-Effekt für Cor-AUC ( $F = 4,881$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,034$ ) mit einer Abnahme der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten DEX/CRH-Test bei Aufnahme = Cor-AUC1 und dem zweiten Test bei Entlassung = Cor-AUC2. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter „Gruppen“-Effekt für Cor-AUC ( $F = 0,670$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,419$ ) und auch kein Interaktionseffekt „Zeit“ x „Gruppe“ ( $F = 2,620$ ;  $df = 1, 34$ ;  $p = 0,115$ ), d.h. die Reduktion der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten und dem zweiten DEX/CRH-Test war bei Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 36 Monate nach Entlassung vergleichbar.

### 3.4. Klinische und demographische Variablen der Patienten bei Baseline

Die folgenden Daten sind als Mittelwerte mit ihren dazugehörigen Standardabweichungen (SD) angegeben. Remission und Response beziehen sich auf den Zeitpunkt von 4 Wochen nach stationärer Aufnahme. Von einer Response auf die stationäre Behandlung der Depression war auszugehen, wenn sich der initiale 17-HAMD nach 4 Wochen stationärer Behandlung um mindestens 50% reduziert hatte. Als Remission wurde ein 17-HAMD von unter 9 Punkten nach 4 Wochen definiert.

#### 3.4.1. Vergleich von Patienten mit und ohne depressivem Rückfall

Von den 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten erlitten innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung 7 Patienten einen Rückfall, 29 Patienten blieben psychopathologisch stabil. Im ersten Jahr nach Entlassung kam es bei 8 Patienten zu einem Rückfall, 28 Patienten blieben stabil. Während der ersten 2 Jahre nach Entlassung hatten 13 Patienten einen Rückfall, 23 Patienten blieben stabil. Bis 3 Jahre nach Entlassung war es bei 15 Patienten zu einem Rückfall gekommen, 21 Patienten waren auch 3 Jahre nach Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU ohne Rezidiv. Für jeden dieser vier Zeiträume wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, Patienten mit depressivem Rückfall ( $R = 1$ ) und Patienten ohne Rückfall ( $R = 0$ ) im jeweiligen Zeitraum.

Die im Tabellenanhang folgenden vier **Tabellen A4-A7** vergleichen anhand bei Aufnahme erhobener klinischer und demographischer Parameter die Patienten mit Rückfall mit den Patienten ohne Rückfall in den Zeiträumen von 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Entlassung aus der stationären Behandlung in der Psychiatrischen Klinik der LMU.

Rückfall 0 bis 6 Monate nach Entlassung: Die Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung einen depressiven Rückfall erlitten, unterschieden sich von den in diesem Zeitraum rückfallsfreien Patienten bei Baseline (= Woche 0) lediglich in der bisherigen Anzahl depressiver Phasen hoch signifikant ( $F = 10,332$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,003$ ). Demnach hatten Patienten mit Rückfall im Durchschnitt  $5,00 \pm 4,243$  (SD) depressive Episoden, rückfallsfreie Patienten  $2,21 \pm 1,146$  (SD) Phasen. Hinsichtlich der mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher untersuchten qualitativen Variablen Geschlechtsverteilung ( $p = 0,686$ ), Erstmanifestation ja/nein ( $p = 0,650$ ), Response ( $p = 0,394$ ) und Remission ( $p = 0,645$ ) nach 4 Wochen stationärer Behandlung gab es zwischen den Patienten mit Rückfall und den Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung keinen signifikanten Unterschied. Diese beiden Patientengruppen unterschieden sich

auch nicht signifikant in Bezug auf die quantitativen Variablen Alter, Körpergröße, Body Mass Index, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Alter bei Ersterkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes während des Indexzeitraums und 17-HAMD-Wert bei Aufnahme, da bei der einfaktoriellen Varianzanalyse der p-Wert stets  $> 0,05$  war (**Tabelle A4**, Tabellenanhang).

Rückfall 0 bis 12 Monate nach Entlassung: Die Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung einen depressiven Rückfall hatten, unterschieden sich von den in diesem Zeitraum rückfallsfreien Patienten bei Baseline (= Woche 0) ebenso lediglich in der bisherigen Anzahl depressiver Phasen hoch signifikant ( $F = 8,057$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,008$ ). Demnach hatten Patienten mit Rückfall im Durchschnitt  $4,63 \pm 4,069$  (SD) depressive Episoden, rückfallsfreie Patienten hatten  $2,21 \pm 1,166$  (SD) Phasen. Hinsichtlich der mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher untersuchten qualitativen Variablen Geschlechtsverteilung ( $p = 1,000$ ), Erstmanifestation ja/nein ( $p = 0,678$ ), Response ( $p = 0,217$ ) und Remission ( $p = 0,397$ ) nach 4 Wochen stationärer Behandlung gab es zwischen den Patienten mit Rückfall und den Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 12 Monate nach Entlassung keinen signifikanten Unterschied. Auch unterschieden sich diese beiden Patientengruppen bei Baseline nicht signifikant in Bezug auf die quantitativen Variablen Alter, Körpergröße, Body Mass Index, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Alter bei Ersterkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes während des Indexzeitraums und 17-HAMD-Wert bei Aufnahme, da bei der einfaktoriellen Varianzanalyse der p-Wert stets  $> 0,05$  war (**Tabelle A5**, Tabellenanhang).

Rückfall 0 bis 24 Monate nach Entlassung: Die Patienten, bei denen es innerhalb der ersten 24 Monate nach Entlassung zu einem depressiven Rückfall kam, unterschieden sich von den in diesem Zeitraum rückfallsfreien Patienten bei Baseline (= Woche 0) weder hinsichtlich der mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher untersuchten qualitativen Variablen Geschlechtsverteilung ( $p = 1,000$ ), Erstmanifestation ja/nein ( $p = 0,475$ ), Response ( $p = 0,723$ ) und Remission ( $p = 0,270$ ) nach 4 Wochen stationärer Behandlung, noch unterschieden sich diese beiden Patientengruppen signifikant in Bezug auf die quantitativen Variablen Alter, Körpergröße, Body Mass Index, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Anzahl depressiver Episoden, Alter bei Ersterkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes während des Indexzeitraums und 17-HAMD-Wert bei Aufnahme. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab stets einen p-Wert  $> 0,05$  (**Tabelle A6**, Tabellenanhang).

Rückfall 0 bis 36 Monate nach Entlassung: Die Patienten, die innerhalb der ersten 36 Monate nach Entlassung einen depressiven Rückfall hatten, unterschieden sich von den in diesem Zeitraum

rückfallsfreien Patienten bei Baseline (= Woche 0) ebenso weder hinsichtlich der mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher untersuchten qualitativen Variablen Geschlechtsverteilung ( $p = 1,000$ ), Erstmanifestation ja/nein ( $p = 0,141$ ), Response ( $p = 0,499$ ) und Remission ( $p = 0,142$ ) nach 4 Wochen stationärer Behandlung, noch unterschieden sich diese beiden Patientengruppen signifikant in Bezug auf die quantitativen Variablen Alter, Körpergröße, Body Mass Index, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Anzahl depressiver Episoden, Alter bei Ersterkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes während des Indexzeitraums und 17-HAMD-Wert bei Aufnahme. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab stets einen  $p$ -Wert  $> 0,05$  (**Tabelle A7**, Tabellenanhang).

### 3.4.2. Vergleich von Patienten unterschieden nach ihrer Cortisol-Sekretion

Zur Untersuchung der prädiktiven Bedeutung des DEX/CRH-Tests hinsichtlich des Auftretens von Rückfällen bei Patienten mit depressiver Störung wurden die 36 Patienten anhand ihrer Cortisol-Sekretion in den bei Aufnahme und bei Entlassung durchgeführten DEX/CRH-Tests in Gruppen unterteilt. Es erfolgte eine Einteilung anhand der beiden dichotomen Variablen „cordiff“ und „corimprove“. Dabei galt für 5 Patienten  $\text{cordiff} = 1$  (maximale Cortisol-Konzentration bei Entlassung entweder  $\geq 275$  nmol/l oder mindestens 47 nmol/l höher als bei Aufnahme), 31 Patienten hatten  $\text{cordiff} = 0$  (alle anderen Fälle). Hinsichtlich der Variablen  $\text{corimprove}$  galt für 27 Patienten der Wert 1 (improvement:  $\text{Cor-max}$  bei Entlassung  $<$   $\text{Cor-max}$  bei Aufnahme), den Wert 0 hatten 9 Patienten (no improvement:  $\text{Cor-max}$  bei Entlassung  $\geq$   $\text{Cor-max}$  bei Aufnahme). Die folgenden beiden **Tabellen A8** und **A9** im Tabellenanhang vergleichen anhand bei Aufnahme erhobener klinischer und demographischer Parameter die nach  $\text{cordiff}$  und nach  $\text{corimprove}$  unterschiedenen Patientengruppen hinsichtlich ihrer Homogenität bei Baseline (= Woche 0).

Unterscheidung nach der „cordiff“-Response im DEX/CRH-Test: Der statistische Vergleich von Patienten mit erhöhtem  $\text{cordiff}$  und Patienten mit nicht erhöhtem  $\text{cordiff}$  erbrachte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Body Mass Index bei Baseline (= Woche 0). Demnach hatten die Patienten mit erhöhtem  $\text{cordiff}$  mit im Durchschnitt  $20,87 \pm 2,239$  (SD) einen niedrigeren BMI bei Aufnahme als die Patienten mit nicht erhöhtem  $\text{cordiff}$ , die im Mittel einen BMI von  $24,38 \pm 3,642$  (SD) aufwiesen ( $F = 4,317$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,045$ ). Hinsichtlich der mittels des Exakten Tests nach Fisher untersuchten qualitativen Variablen Geschlechtsverteilung ( $p = 0,634$ ), Erstmanifestation ja/nein ( $p = 0,631$ ), Response ( $p = 0,628$ ) und Remission ( $p = 0,293$ ) nach 4 Wochen stationärer Behandlung waren die Patienten mit erhöhtem  $\text{cordiff}$  vergleichbar mit den Patienten mit nicht erhöhtem  $\text{cordiff}$ . Auch unterschieden sich diese beiden Patientengruppen nicht signifikant in Bezug

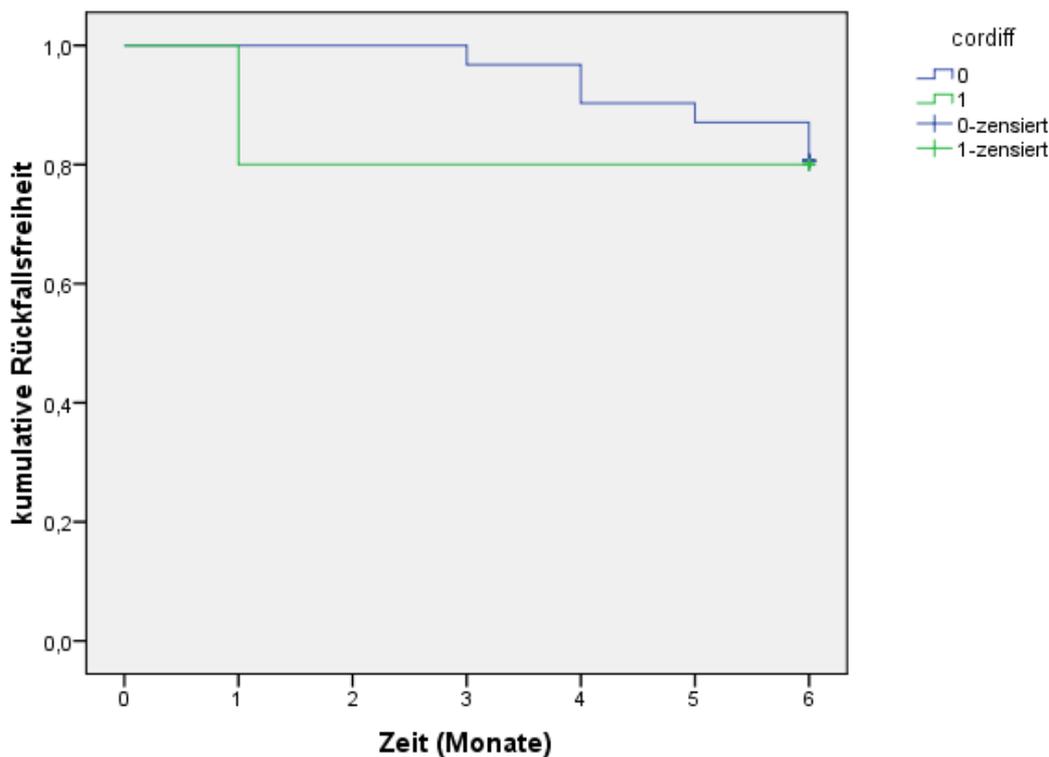
auf die quantitativen Variablen Alter, Körpergröße, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Anzahl depressiver Episoden, Alter bei Ersterkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes während des Indexzeitraums und 17-HAMD-Wert bei Aufnahme. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab stets einen p-Wert  $> 0,05$  (**Tabelle A8**, Tabellenanhang).

Unterscheidung nach der „corimprove“-Response im DEX/CRH-Test: Der statistische Vergleich von Patienten mit improvement und Patienten mit no improvement in den DEX/CRH-Tests bei Aufnahme und Entlassung erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich demographischer und klinischer Variablen bei Baseline (= Woche 0). So unterschieden sich diese beiden Patientengruppen weder hinsichtlich der mittels des Exakten Tests nach Fisher untersuchten qualitativen Variablen Geschlechtsverteilung ( $p = 0,438$ ), Erstmanifestation ja/nein ( $p = 1,000$ ), Response ( $p = 1,000$ ) und Remission ( $p = 0,392$ ) nach 4 Wochen stationärer Behandlung, noch unterschieden sie sich signifikant in Bezug auf die quantitativen Variablen Alter, Körpergröße, Body Mass Index, mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Anzahl depressiver Episoden, Alter bei Ersterkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes während des Indexzeitraums und 17-HAMD-Wert bei Aufnahme. Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse war der p-Wert stets  $> 0,05$  (**Tabelle A9**, Tabellenanhang). Es ergaben sich jedoch statistische Trends für einen höheren BMI bei den Patienten mit improvement ( $F = 3,971$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,054$ ) und für das Alter bei Ersterkrankung, wobei Patienten mit improvement später an ihrer depressiven Störung erkrankt waren ( $F = 3,867$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,057$ ).

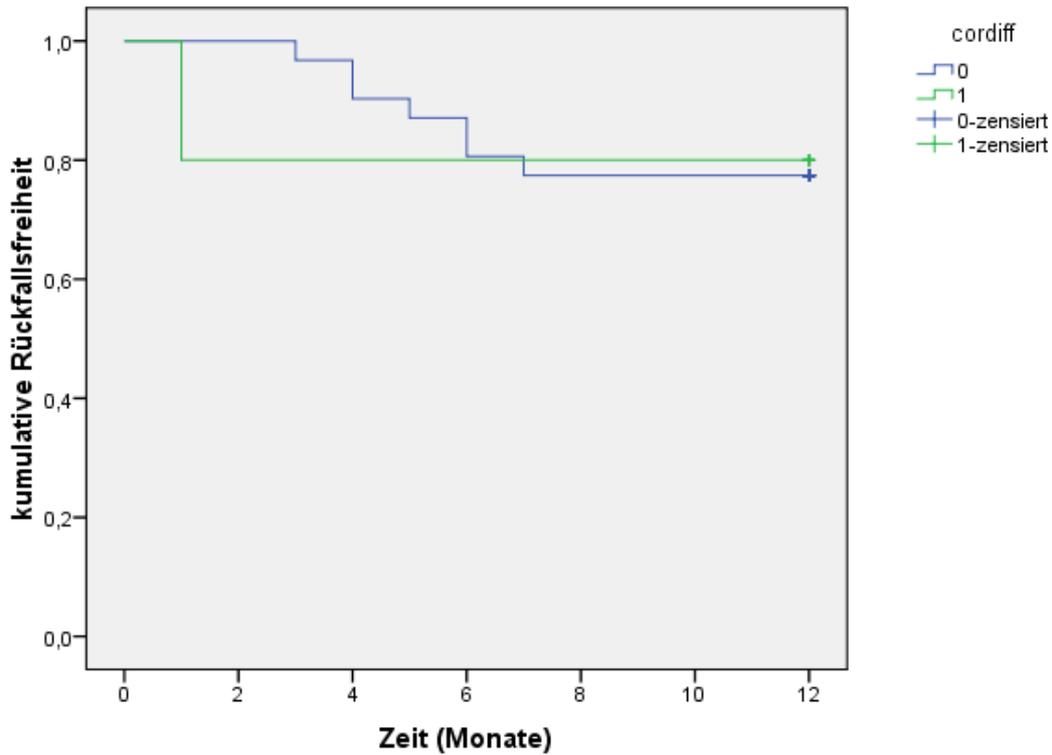
### 3.5. Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Test

Die 36 Patienten wurden anhand ihrer Cortisol-Sekretion im DEX/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung in Gruppen eingeteilt. Eine Unterscheidung geschah anhand der dichotomen Variablen „cordiff“, eine andere anhand der dichotomen Variablen „corimprove“. Dabei galt für cordiff der Wert 1, falls die maximale Cortisol-Konzentration bei Entlassung entweder  $\geq 275$  nmol/l oder mindestens 47 nmol/l höher als bei Aufnahme war ( $n=5$ ). In allen anderen Fällen hatte cordiff den Wert 0 ( $n=31$ ). Für corimprove galt der Wert 1, wenn Cor-max bei Entlassung  $<$  Cor-max bei Aufnahme war ( $n=27$ ). Im Fall Cor-max bei Entlassung  $\geq$  Cor-max bei Aufnahme galt der Wert 0 ( $n=9$ ). Anschließend wurde das ereignisfreie, d.h. rückfallsfreie, „Überleben“ in Kaplan-Meier-Überlebenskurven jeweils für die Zeiträume von 6, 12, 24 und 36 Monaten ab Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU betrachtet (**Abbildungen 11-18**). Dabei zeigt die x-Achse die Zeit bis zum ersten depressiven Rückfall nach Entlassung in Monaten auf, die y-Achse steht für die kumulative Wahrscheinlichkeit der Rückfallsfreiheit. Mittels des Log-Rank-Tests wurden die Überlebensverteilungen für die jeweiligen Subgruppen von cordiff und corimprove auf Gleichheit überprüft. Die Ergebnisse (p-Werte) des Tests zeigt **Tabelle 1** am Ende dieses Kapitels.

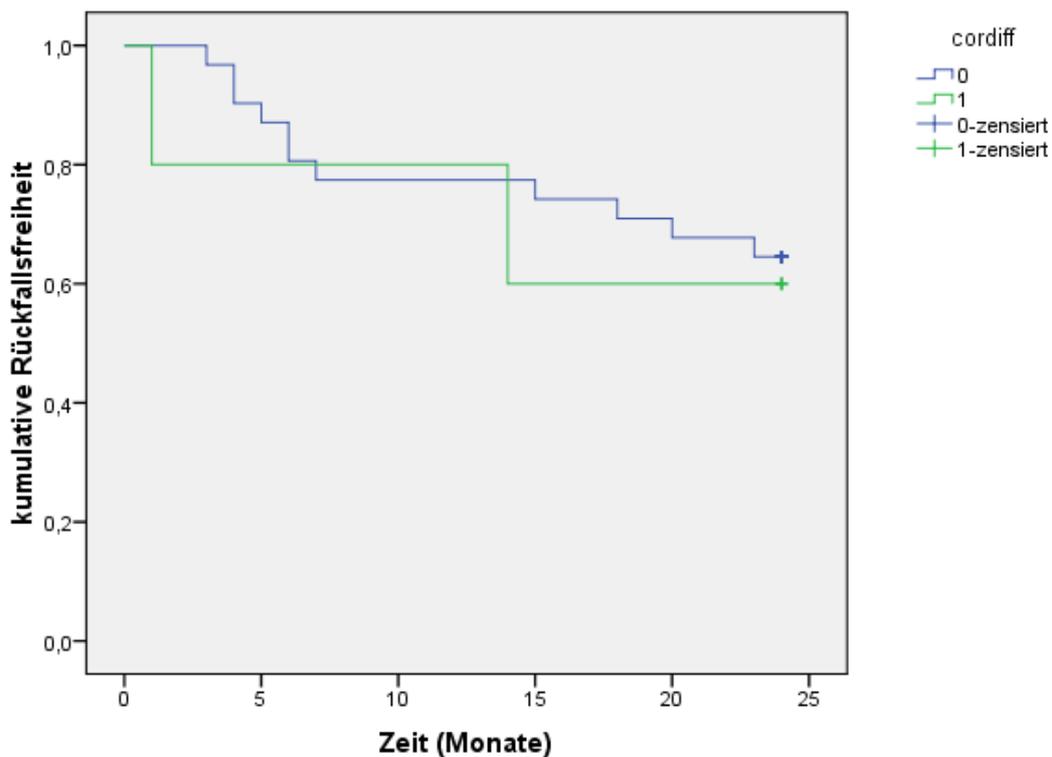
**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen



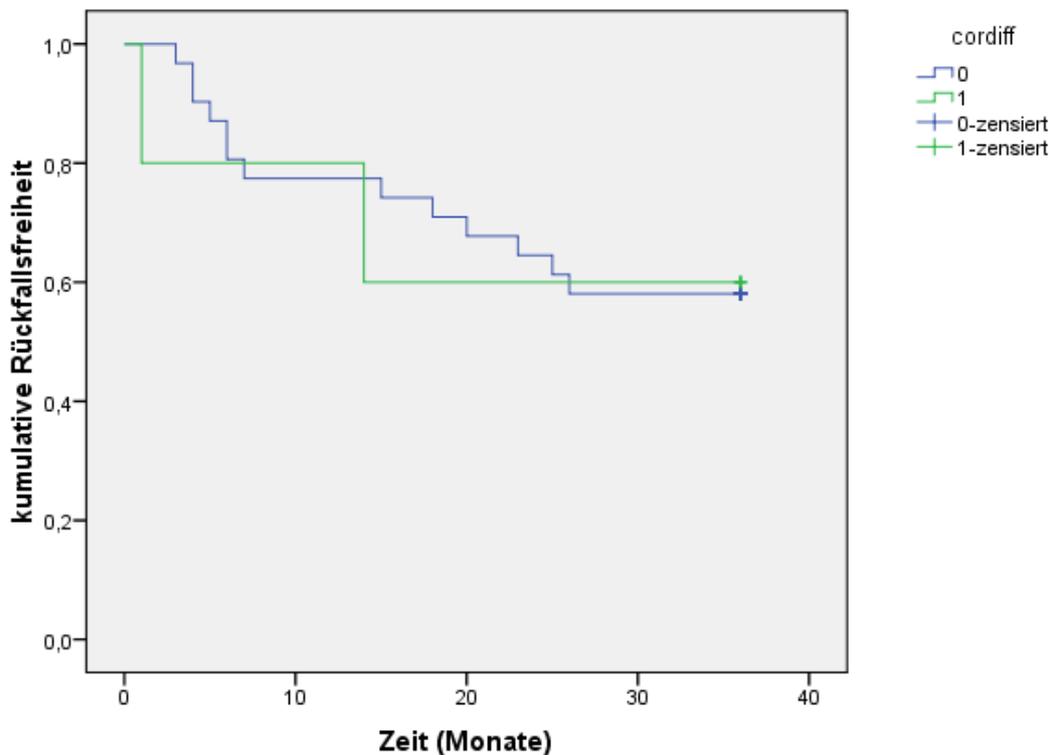
**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen



**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen

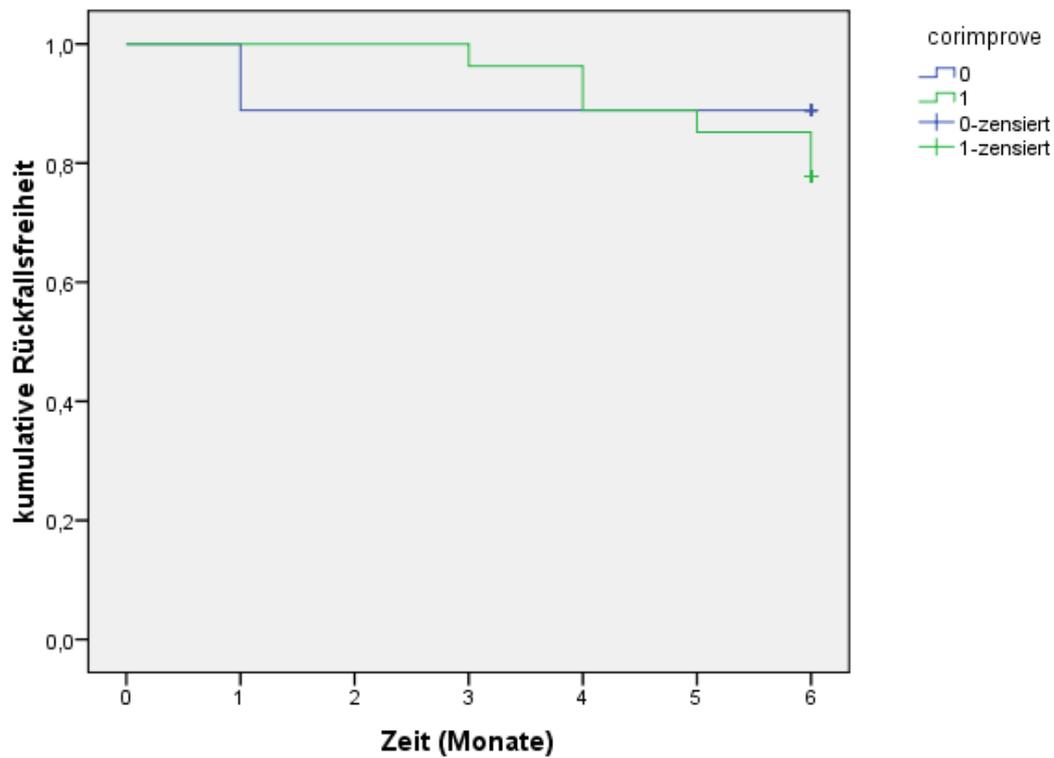


**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen

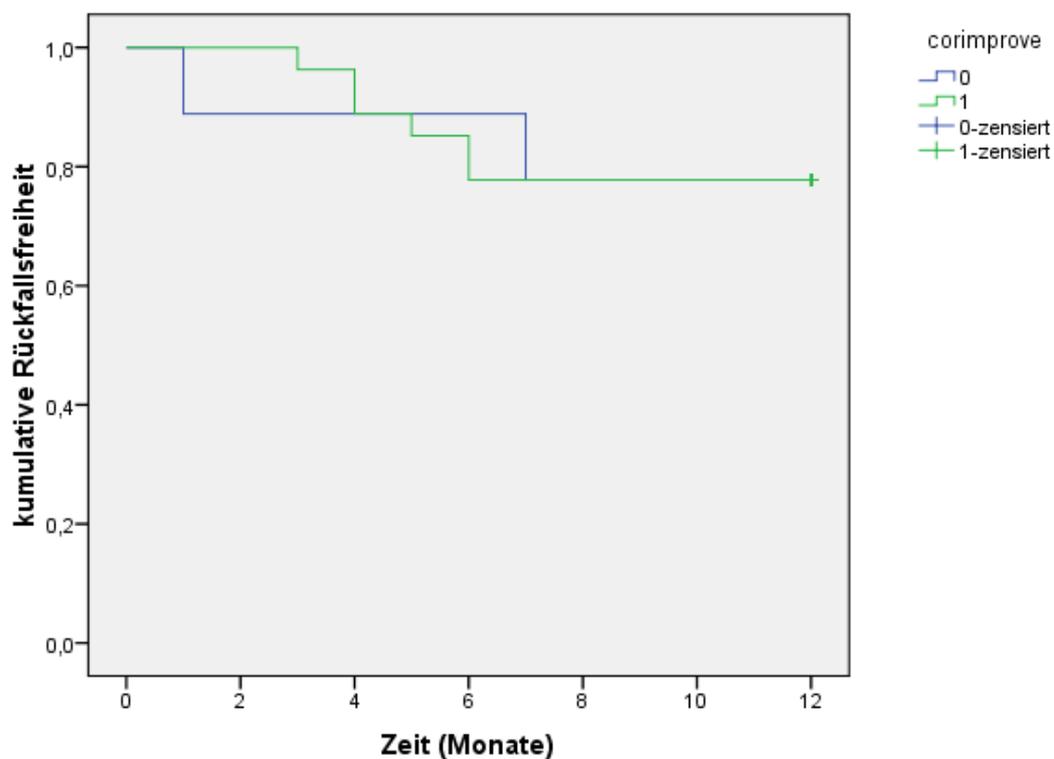


Aus den Kaplan-Meier-Kurven für die beiden cordiff-Untergruppen (cordiff = 0 und cordiff = 1) lässt sich für keinen der vier Beobachtungszeiträume von 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Entlassung ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten depressiver Rückfälle bei den Patienten mit cordiff = 1 (maximale Cortisol-Konzentration im Entlassungs-DEX/CRH-Test  $\geq 275$  nmol/l oder mindestens 47 nmol/l höher als Cor-max im ersten Test bei Aufnahme) im Vergleich zu den Patienten mit cordiff = 0 ableiten. Der Log-Rank-Test erbrachte weder für das Kurzzeit-Follow-up von 6 und 12 Monaten ab Entlassung noch für die längeren Beobachtungszeiträume von 24 und 36 Monaten einen signifikanten Unterschied der beiden Kurvenverläufe von cordiff = 0 und cordiff = 1 ( $p > 0,05$ ) im Sinne eines signifikant früheren oder häufigeren Auftretens depressiver Rückfälle bei den Patienten mit cordiff = 1 (**Tabelle 1**).

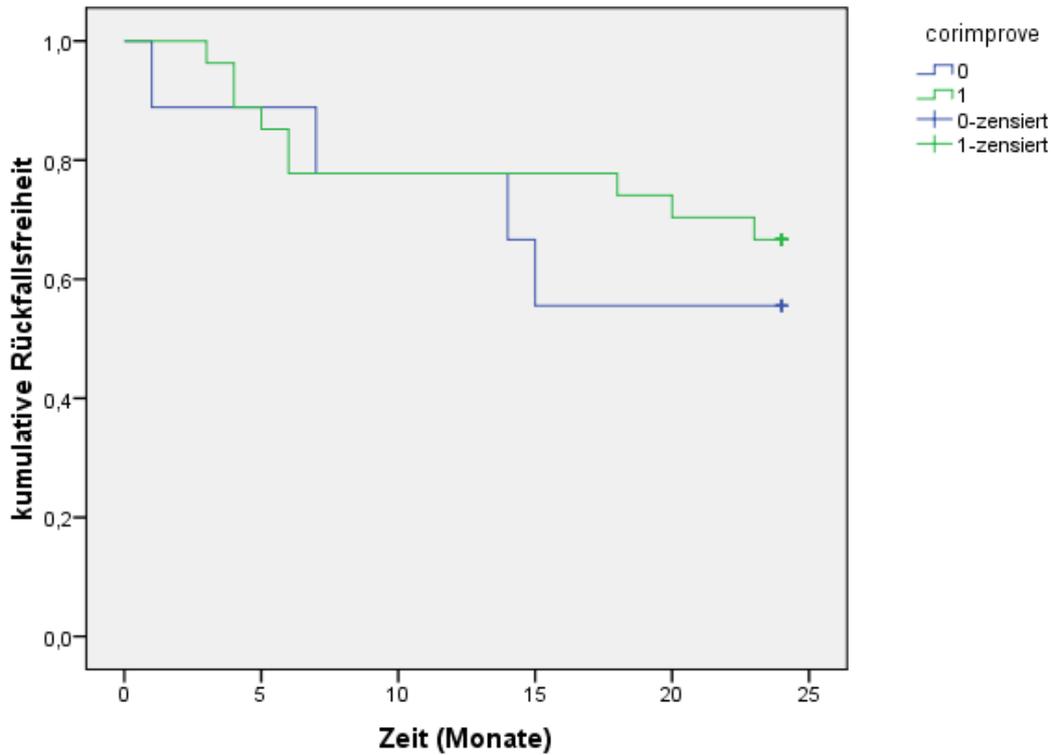
**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen



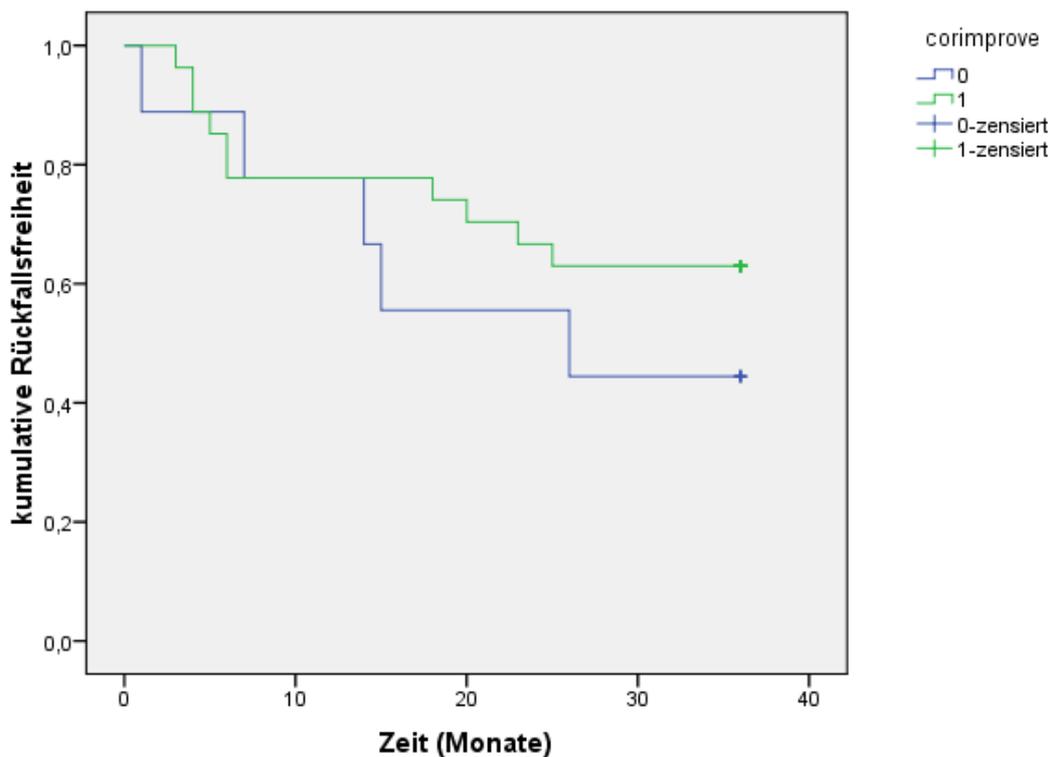
**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen



**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen



**Abbildung 18:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen



Aus den Kaplan-Meier-Kurven für die beiden corimprove-Untergruppen (corimprove = 0 und corimprove = 1) lässt sich für keinen der vier Beobachtungszeiträume von 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Entlassung ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten depressiver Rückfälle bei den Patienten mit corimprove = 0 (Cor-max im DEX/CRH-Test bei Entlassung größer oder gleich wie im Test bei Aufnahme) im Vergleich zu den Patienten mit corimprove = 1 ableiten. Der Log-Rank-Test erbrachte weder für das Kurzzeit-Follow-up von 6 und 12 Monaten ab Entlassung noch bei der Langzeitbeobachtung über 24 und 36 Monate einen signifikanten Unterschied der beiden Kurvenverläufe von corimprove = 0 und corimprove = 1 ( $p > 0,05$ ) im Sinne eines signifikant früheren oder häufigeren Auftretens depressiver Rückfälle bei den Patienten mit corimprove = 0 (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1: p-Werte** der beiden **cordiff**- und **corimprove**-Untergruppen assoziiert mit dem Auftreten depressiver Rückfälle bis 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung im **Log-Rank-Test**

<b>Rückfall</b>	<b>p cordiff-Gruppen</b>	<b>p corimprove-Gruppen</b>
0-6 Monate nach Entlassung	0,882	0,526
0-12 Monate nach Entlassung	0,992	0,994
0-24 Monate nach Entlassung	0,751	0,538
0-36 Monate nach Entlassung	0,932	0,360

### 3.6. Vorhersage des Rückfallrisikos

Im Folgenden werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Rückfall und der Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Beobachtungszeitraum von 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Entlassung aus der stationären Behandlung sowie der nach cordiff und corimprove unterschiedenen Untergruppen in Kreuztabellen aufgezeigt. Die **Tabellen 2-9** zeigen des Weiteren Spezifität, Sensitivität, negativen und positiven Vorhersagewert, Relative Risiken, Odds Ratios und die Ergebnisse von Likelihood-Ratio-Test bzw. Mantel-Haenszel-Statistik für die Variablen cordiff und corimprove, je nach Beobachtungszeitraum. Der Abschätzung von Relativem Risiko und Odds Ratio lag ein Konfidenzintervall (KI) von 95% zu Grunde.

Die Sensitivität des DEX/CRH-Tests für die dichotome Variable cordiff, also der Anteil der rückfälligen Patienten mit erhöhtem cordiff an allen Patienten mit Rückfall im jeweiligen Beobachtungszeitraum, lag lediglich zwischen 0,13 und 0,15. Die Sensitivität einen rückfälligen Patienten mit Hilfe der Variablen corimprove (no improvement) zu identifizieren lag mit 0,14 bis 0,33 etwas höher. Die Spezifität, also der Anteil der rückfallsfreien Patienten mit nicht erhöhtem cordiff oder improvement in den beiden DEX/CRH-Tests an allen Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Beobachtungszeitraum, lag für cordiff zwischen 0,86 und 0,87, für corimprove war sie mit 0,72 bis 0,81 etwas niedriger. Der positive Vorhersagewert für das Auftreten von Rückfällen bei erhöhtem cordiff lag lediglich zwischen 0,20 und 0,40, der negative Vorhersagewert zwischen 0,58 und 0,81. Bei no improvement zwischen den beiden Tests lag der positive Vorhersagewert für einen Rückfall zwischen 0,11 und 0,56, der negative Vorhersagewert zwischen 0,63 und 0,78.

Hinsichtlich der Vorhersage depressiver Rückfälle der nach den beiden dichotomen Variablen cordiff und corimprove unterteilten Patienten ergaben die Likelihood-Ratio-Tests für die jeweiligen Relativen Risiken ebenso wenig einen signifikanten Unterschied wie die Mantel-Haenszel-Statistik für die jeweiligen Odds Ratios ( $p > 0,05$ ). Dabei lagen die einzelnen Odds Ratios (OR) für cordiff zwischen 0,857 und 1,212. Die Odds Ratios für corimprove lagen zwischen 0,471 und 2,286. Weder eine um mindestens 47 nmol/l höhere Cortisol-Konzentration im DEX/CRH-Test bei Entlassung im Vergleich zum DEX/CRH-Test bei Aufnahme bzw. eine Cortisol-Konzentration von mindestens 275 nmol/l im Entlassungs-DEX/CRH-Test (cordiff = 1) noch ein Gleichbleiben oder Ansteigen der Cortisol-Konzentration bei Entlassung verglichen mit dem Wert bei Aufnahme (corimprove = 0, no improvement) waren mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert (für eine genaue Definition von cordiff und corimprove siehe auch **Kapitel 2.7.**).

**Tabelle 2:** Rückfall innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „cordiff“

Rückfall (R) innerhalb 6 Monate	„cordiff“-Response im DEX/CRH-Test		
	nicht erhöht = 0	erhöht = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	25 (69,4%)	4 (11,1%)	29 (80,6%)
Ja (R = 1)	6 (16,7%)	1 (2,8%)	7 (19,4%)
Gesamt	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,001$	df = 1	p = 0,973
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,321$	df = 1	p = 0,571
Spezifität:	0,86	Sensitivität:	0,14
neg. Vorhersagewert:	0,81	(Basisrate: 0,81)	
pos. Vorhersagewert:	0,20	(Basisrate: 0,19)	
Relatives Risiko (R = 0):	1,008	95%-KI:	0,629-1,614
Relatives Risiko (R = 1):	0,968	95%-KI:	0,146-6,435
Odds Ratio (cordiff 0 / 1):	1,042	95%-KI:	0,098-11,093

**Tabelle 2** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „cordiff“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 6 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 26 Fällen (72,2%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für einen von 7 Patienten (14,3%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 25 von 29 Patienten (86,2%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 6 Monaten an den Patienten ohne stark erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-DEX/CRH-Test, betrug 80,6%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-Test, betrug 20%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 19,4% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit kaum und nicht signifikant. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 80,6% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 6 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit nicht erhöhtem cordiff 1,008 und unterschied sich damit kaum von dem Relativen Risiko von 0,968 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit cordiff und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein erhöhtes cordiff war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 1,042).

**Tabelle 3:** Rückfall innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „cordiff“

Rückfall (R) innerhalb 12 Monate	„cordiff“-Response im DEX/CRH-Test		
	nicht erhöht = 0	erhöht = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	24 (66,7%)	4 (11,1%)	28 (77,8%)
Ja (R = 1)	7 (19,4%)	1 (2,8%)	8 (22,2%)
Gesamt	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,017$	df = 1	p = 0,896
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,198$	df = 1	p = 0,657
Spezifität:	0,86	Sensitivität:	0,13
neg. Vorhersagewert:	0,77	(Basisrate: 0,78)	
pos. Vorhersagewert:	0,20	(Basisrate: 0,22)	
Relatives Risiko (R = 0):	0,968	95%-KI:	0,600-1,560
Relatives Risiko (R = 1):	1,129	95%-KI:	0,174-7,328
Odds Ratio (cordiff 0 / 1):	0,857	95%-KI:	0,082-8,965

**Tabelle 3** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „cordiff“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 12 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 25 Fällen (69,4%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 12 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für einen von 8 Patienten (12,5%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 24 von 28 Patienten (85,7%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 12 Monaten an den Patienten ohne stark erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-DEX/CRH-Test, betrug 77,4%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-Test, betrug 20%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 22,2% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit kaum und nicht signifikant. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 77,8% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 12 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit nicht erhöhtem cordiff 0,968 und unterschied sich damit kaum von dem Relativen Risiko von 1,129 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit cordiff und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein erhöhtes cordiff war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 0,857).

**Tabelle 4:** Rückfall innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „cordiff“

Rückfall (R) innerhalb 24 Monate	„cordiff“-Response im DEX/CRH-Test		
	nicht erhöht = 0	erhöht = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	20 (55,6%)	3 (8,3%)	23 (63,9%)
Ja (R = 1)	11 (30,6%)	2 (5,6%)	13 (36,1%)
Gesamt	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,038$	df = 1	p = 0,846
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,091$	df = 1	p = 0,762
Spezifität:	0,87	Sensitivität:	0,15
neg. Vorhersagewert:	0,65	(Basisrate: 0,64)	
pos. Vorhersagewert:	0,40	(Basisrate: 0,36)	
Relatives Risiko (R = 0):	1,075	95%-KI:	0,502-2,303
Relatives Risiko (R = 1):	0,887	95%-KI:	0,274-2,869
Odds Ratio (cordiff 0 / 1):	1,212	95%-KI:	0,175-8,389

**Tabelle 4** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „cordiff“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 24 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 22 Fällen (61,1%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 24 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für zwei von 13 Patienten (15,4%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 20 von 23 Patienten (87%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 24 Monaten an den Patienten ohne stark erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-DEX/CRH-Test, betrug 64,5%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-Test, betrug 40%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 36,1% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit nur wenig und nicht signifikant. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 63,9% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 24 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit nicht erhöhtem cordiff 1,075 und unterschied sich damit nur gering von dem Relativen Risiko von 0,887 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit cordiff und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein erhöhtes cordiff war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 1,212).

**Tabelle 5:** Rückfall innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „cordiff“

Rückfall (R) innerhalb 36 Monate	„cordiff“-Response im DEX/CRH-Test		
	nicht erhöht = 0	erhöht = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	18 (50%)	3 (8,3%)	21 (58,3%)
Ja (R = 1)	13 (36,1%)	2 (5,6%)	15 (41,7%)
Gesamt	31 (86,1%)	5 (13,9%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,007$	df = 1	p = 0,935
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,161$	df = 1	p = 0,688
Spezifität:	0,86	Sensitivität:	0,13
neg. Vorhersagewert:	0,58	(Basisrate: 0,58)	
pos. Vorhersagewert:	0,40	(Basisrate: 0,42)	
Relatives Risiko (R = 0):	0,968	95%-KI:	0,446-2,102
Relatives Risiko (R = 1):	1,048	95%-KI:	0,332-3,313
Odds Ratio (cordiff 0 / 1):	0,923	95%-KI:	0,134-6,335

**Tabelle 5** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „cordiff“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 36 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 20 Fällen (55,6%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 36 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für zwei von 15 Patienten (13,3%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 18 von 21 Patienten (85,7%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 36 Monaten an den Patienten ohne stark erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-DEX/CRH-Test, betrug 58,1%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit erhöhter Cortisol-Response im Entlassungs-Test, betrug 40%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 41,7% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit kaum und nicht signifikant. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 58,3% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 36 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit nicht erhöhtem cordiff 0,968 und unterschied sich damit kaum von dem Relativen Risiko von 1,048 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit cordiff und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein erhöhtes cordiff war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 0,923).

**Tabelle 6:** Rückfall innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „corimprove“

Rückfall (R) innerhalb 6 Monate	„corimprove“-Response im DEX/CRH-Test		
	no improvement = 0	improvement = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	8 (22,2%)	21 (58,3%)	29 (80,6%)
Ja (R = 1)	1 (2,8%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)
Gesamt	9 (25%)	27 (75%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,584$	df = 1	p = 0,445
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,057$	df = 1	p = 0,811
Spezifität:	0,72	Sensitivität:	0,14
neg. Vorhersagewert:	0,78	(Basisrate: 0,81)	
pos. Vorhersagewert:	0,11	(Basisrate: 0,19)	
Relatives Risiko (R = 0):	1,143	95%-KI:	0,841-1,553
Relatives Risiko (R = 1):	0,500	95%-KI:	0,069-3,614
Odds Ratio (corimprove 0 / 1):	2,286	95%-KI:	0,237-22,085

**Tabelle 6** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „corimprove“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 6 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 22 Fällen (61,1%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für einen von 7 Patienten (14,3%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 21 von 29 Patienten (72,4%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 6 Monaten an den Patienten mit im Entlassungs-DEX/CRH-Test gebesserter Cortisol-Response, betrug 77,8%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit im Entlassungs-Test verschlechterter Cortisol-Response, betrug 11,1%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 19,4% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit nur wenig und war sogar kleiner. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 80,6% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 6 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit no improvement 1,143 und unterschied sich damit von dem Relativen Risiko von 0,500 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit corimprove und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein no improvement war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 2,286).

**Tabelle 7:** Rückfall innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „corimprove“

Rückfall (R) innerhalb 12 Monate	„corimprove“-Response im DEX/CRH-Test		
	no improvement = 0	improvement = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	7 (19,4%)	21 (58,3%)	28 (77,8%)
Ja (R = 1)	2 (5,6%)	6 (16,7%)	8 (22,2%)
Gesamt	9 (25%)	27 (75%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,000$	df = 1	p = 1,000
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,000$	df = 1	p = 1,000
Spezifität:	0,75	Sensitivität:	0,25
neg. Vorhersagewert:	0,78	(Basisrate: 0,78)	
pos. Vorhersagewert:	0,22	(Basisrate: 0,22)	
Relatives Risiko (R = 0):	1,000	95%-KI:	0,668-1,497
Relatives Risiko (R = 1):	1,000	95%-KI:	0,244-4,101
Odds Ratio (corimprove 0 / 1):	1,000	95%-KI:	0,163-6,138

**Tabelle 7** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „corimprove“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 12 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 23 Fällen (63,9%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 12 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für zwei von 8 Patienten (25%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 21 von 28 Patienten (75%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 12 Monaten an den Patienten mit im DEX/CRH-Test bei Entlassung gebesserter Cortisol-Response, betrug 77,8%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit im Entlassungs-Test verschlechterter Cortisol-Response, betrug 22,2%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 22,2% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit nicht. Die Werte waren identisch. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 77,8% identisch. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 12 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit no improvement 1,000 und unterschied sich damit nicht von dem Relativen Risiko von 1,000 einen Rückfall zu erleiden. Es gab somit keinen Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit corimprove und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle ( $p > 0,05$ ). Ein no improvement war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 1,000).

**Tabelle 8:** Rückfall innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „corimprove“

Rückfall (R) innerhalb 24 Monate	„corimprove“-Response im DEX/CRH-Test		
	no improvement = 0	improvement = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	5 (13,9%)	18 (50%)	23 (63,9%)
Ja (R = 1)	4 (11,1%)	9 (25%)	13 (36,1%)
Gesamt	9 (25%)	27 (75%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,355$	df = 1	p = 0,551
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,039$	df = 1	p = 0,843
Spezifität:	0,78	Sensitivität:	0,31
neg. Vorhersagewert:	0,67	(Basisrate: 0,64)	
pos. Vorhersagewert:	0,44	(Basisrate: 0,36)	
Relatives Risiko (R = 0):	0,833	95%-KI:	0,438-1,584
Relatives Risiko (R = 1):	1,333	95%-KI:	0,540-3,294
Odds Ratio (corimprove 0 / 1):	0,625	95%-KI:	0,134-2,913

**Tabelle 8** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „corimprove“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 24 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 22 Fällen (61,1%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 24 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für vier von 13 Patienten (30,8%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 18 von 23 Patienten (78,3%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 24 Monaten an den Patienten mit im Entlassungs-DEX/CRH-Test gebesserter Cortisol-Response, betrug 66,7%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit im Entlassungs-Test verschlechterter Cortisol-Response, betrug 44,4%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 36,1% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit nur wenig. Der negative Vorhersagewert war zwar deutlich höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 63,9% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 24 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit no improvement 0,833 und unterschied sich damit von dem Relativen Risiko von 1,333 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit corimprove und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein no improvement war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 0,625).

**Tabelle 9:** Rückfall innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „corimprove“

Rückfall (R) innerhalb 36 Monate	„corimprove“-Response im DEX/CRH-Test		
	no improvement = 0	improvement = 1	Gesamt
Nein (R = 0)	4 (11,1%)	17 (47,2%)	21 (58,3%)
Ja (R = 1)	5 (13,9%)	10 (27,8%)	15 (41,7%)
Gesamt	9 (25%)	27 (75%)	36 (100%)
Likelihood-Quotient:	$\chi^2 = 0,942$	df = 1	p = 0,332
Mantel-Haenszel-Test:	$\chi^2 = 0,333$	df = 1	p = 0,564
Spezifität:	0,81	Sensitivität:	0,33
neg. Vorhersagewert:	0,63	(Basisrate: 0,58)	
pos. Vorhersagewert:	0,56	(Basisrate: 0,42)	
Relatives Risiko (R = 0):	0,706	95%-KI:	0,322-1,549
Relatives Risiko (R = 1):	1,500	95%-KI:	0,699-3,220
Odds Ratio (corimprove 0 / 1):	0,471	95%-KI:	0,102-2,172

**Tabelle 9** zeigt die Vierfeldertafel mit der Variablen „corimprove“ als Prädiktor und „Rückfall innerhalb 36 Monate“ als abhängiger Variable. Für die insgesamt 36 Patienten sagte der DEX/CRH-Test in 22 Fällen (61,1%) das Auftreten von Rückfällen innerhalb von 36 Monaten nach Entlassung korrekt voraus. Ein Rezidiv depressiver Symptome wurde für fünf von 15 Patienten (33,3%) richtig vorhergesagt, eine stabile Remission für 17 von 21 Patienten (81%). Der negative Vorhersagewert, also der Anteil der stabilen Patienten ohne Rückfall innerhalb von 36 Monaten an den Patienten mit im DEX/CRH-Test bei Entlassung gebesserter Cortisol-Response, betrug 63%. Der positive Vorhersagewert, somit der Anteil der rückfälligen Patienten an den Patienten mit im Entlassungs-Test verschlechterter Cortisol-Response, betrug 55,6%. Von der zu Grunde liegenden Rückfallrate (Basisrate) von 41,7% unterschied sich der positive Vorhersagewert damit nur wenig. Der negative Vorhersagewert war zwar höher, war jedoch ebenfalls mit der Rate für stabile Remission (Basisrate) von 58,3% vergleichbar. Das Relative Risiko keinen Rückfall in den ersten 36 Monaten nach Entlassung zu erleiden betrug für Patienten mit no improvement 0,706 und unterschied sich damit von dem Relativen Risiko von 1,500 einen Rückfall zu erleiden. Der Zusammenhang zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mit corimprove und dem beobachteten Auftreten depressiver Rückfälle war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein no improvement war prognostisch nicht mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden (OR = 0,471).

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der prädiktiven Aussagekraft des kombinierten Dexamethason/CRH-Tests (DEX/CRH-Test) hinsichtlich des Rückfallrisikos stationär behandelte depressiver Patienten nach klinischer Besserung und Entlassung. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob mittels der Cortisol-Konzentrationen in zwei während eines stationären Aufenthaltes durchgeführten DEX/CRH-Tests Vorhersagen zum Auftreten künftiger Rückfälle möglich sind. Dabei sollte geklärt werden, ob die Ergebnisse im DEX/CRH-Test auch Vorhersagen bezüglich eines Rezidivrisikos für einen längeren Zeitraum als er bisherigen Studien zu Grunde lag erlauben. In diesen Studien konnten zum Teil gewisse Zusammenhänge zwischen im DEX/CRH-Test erhöhten Cortisol-Werten und einem gesteigerten Rückfallrisiko beobachtet werden, wobei insbesondere die Änderung der Cortisol-Response zwischen einem frühen zu Behandlungsbeginn durchgeführten Test und einem Test kurz vor Entlassung der hauptsächliche Prädiktor für den weiteren klinischen Verlauf war. Eine signifikante Korrelation zwischen einer vermehrten Cortisol-Sekretion im DEX/CRH-Test bzw. einer Aktivitätssteigerung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse während des stationären Aufenthaltes und einem erhöhten Rezidivrisiko innerhalb der ersten 3 Jahre ab Entlassung konnte in der vorliegenden Untersuchung an 36 unipolar depressiven Patienten unter naturalistischen Bedingungen nicht nachgewiesen werden.

Im Folgenden werden die in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse zur prädiktiven Aussagekraft des DEX/CRH-Tests vor dem Hintergrund der vorhandenen Literatur diskutiert und Studienlimitationen aufgezeigt. Das Kapitel schließt mit einem Ausblick zur Bedeutung des DEX/CRH-Tests ab.

### 4.1. Dexamethason/CRH-Test und Vorhersage des Rückfallrisikos

Zusammenhänge zwischen erhöhten Cortisol-Werten im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten künftigen Rückfallrisiko konnten bis dato in verschiedenen Arbeiten gefunden werden (Appelhof et al. 2006; Aubry et al. 2006; Zobel et al. 1999, 2001). In diesen Studien wurde angenommen, dass die Normalisierung einer bei Behandlungsbeginn erhöhten Aktivität im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN-System) eine gute Prognose anzeigt und eine anhaltende Dysregulation für ein erhöhtes Rezidivrisiko spricht.

In der vorliegenden Untersuchung an 36 depressiven Patienten sollte überprüft werden, ob mittels der an früheren Arbeiten angelehnten dichotomen Variablen „cordiff“ (Appelhof et al. 2006; Zobel

et al. 1999, 2001) und „corimprove“ (Ising et al. 2007; Schüle et al. 2009) signifikante Vorhersagen hinsichtlich eines individuellen Rückfallrisikos während der ersten 3 Jahre nach Entlassung möglich sind. Bevor jedoch im Detail auf die veröffentlichte Literatur zum Thema DEX/CRH-Test und Rückfallrisiko bei depressiven Patienten eingegangen wird, ist ein prinzipielles Problem zu diskutieren, welches sich beim Vergleich älterer und neuerer Arbeiten ergibt, nämlich die in den einzelnen Studien unterschiedlichen cut-off-Werte der Cortisol-Konzentration, die für ein erhöhtes Rezidivrisiko oder eine Nonsuppression sprechen (siehe hierzu auch **Kapitel 1.2.3.** und **1.2.4.**).

In einer normativen Datenbank depressiver Patienten wurde für die basale kurz vor hCRH-Gabe gemessene Cortisol-Konzentration ein Grenzwert von 40 ng/ml (110 nmol/l) empfohlen, um mittels des DEX/CRH-Tests zwischen einer Suppression und einer Nonsuppression unterscheiden zu können (Heuser et al. 1994). Nachträglich wurde jedoch festgestellt, dass der zum damaligen Zeitpunkt im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München verwendete Cortisol-RIA um den Faktor 1,46 zu hohe Cortisol-Werte lieferte. Entsprechend einer Faktor-Bias war dieser systematische Fehler linear innerhalb der gesamten Spannbreite der gemessenen Konzentrationen. Aus diesem Grund konnten die Cortisol-Werte und das Grenzkriterium im Nachhinein um den erwähnten Faktor korrigiert werden. Folgestudien gaben daher unter Berufung auf die genannte Datenbank für den basalen Cortisol-Spiegel im DEX/CRH-Test das korrigierte Grenzkriterium von 27,5 ng/ml (75,3 nmol/l) an (Ising et al. 2005; Nickel et al. 2003; Schüle et al. 2009). Ising et al. (2007) orientierten sich hingegen an der Arbeit von Kunugi et al. (2004) und setzten die Grenze zur Nonsuppression auf 50 ng/ml (137,95 nmol/l) basale Cortisol-Konzentration. Offenbar scheint ein optimaler Grenzwert zur Detektion einer Nonsuppression im DEX/CRH-Test noch nicht gefunden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich die cut-off-Werte in der vorliegenden Arbeit und anderen Studien zur prädiktiven Aussagekraft des DEX/CRH-Tests darauf beziehen, Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko zu ermitteln und sich von den jeweils maximalen Cortisol-Konzentrationen als Indikatoren der Cortisol-Response in zwei während eines stationären Aufenthaltes durchgeführten DEX/CRH-Tests ableiten (Zobel et al. 1999, 2001). Die üblichen Grenzwerte zur Erkennung von Nonsuppressoren beziehen sich hingegen auf die basale Cortisol-Sekretion (Heuser et al. 1994).

Die nachstehend im Einzelnen diskutierten teils widersprüchlichen Forschungsergebnisse zeigen, dass aktuell keine Einigkeit in Bezug auf die prognostische Wertigkeit des DEX/CRH-Tests hinsichtlich des Rezidivrisikos depressiver Patienten besteht. Einige Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen im Test erhöhten Cortisol-Werten und einem gesteigerten Rezidivrisiko finden. So stellten Zobel et al. (1999) in ihrer Arbeit über die Vorhersage des Krankheitsverlaufs bei 40 stationär behandelten Patienten mit Major Depression ein erhöhtes Risiko für einen depressiven

Rückfall innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung fest, falls zum Zeitpunkt der Entlassung trotz klinischer Besserung eine anhaltend hohe oder sogar weiter erhöhte Cortisol-Response im DEX/CRH-Test vorlag. Dabei galt insbesondere die Änderung der Cortisol-Sekretion zwischen einem ersten bei Aufnahme durchgeführten DEX/CRH-Test und einem zweiten Test kurz vor Entlassung als hauptsächlicher Prädiktor für den weiteren klinischen Verlauf. Um mittels der beiden Tests zwischen Patienten mit erhöhtem und Patienten mit nicht erhöhtem Rezidivrisiko unterscheiden zu können, wurde als Grenzwert der dichotomen Variablen „high cortisol response“ eine Cortisol-Response von über 150 ng/ml in beiden DEX/CRH-Tests oder eine bei Entlassung um mindestens 25 ng/ml höhere Response als im Test bei Aufnahme definiert. Dies entsprach der in der vorliegenden Arbeit um die beschriebene Faktor-Bias bereinigten Variablen „cordiff“, für die eine Erhöhung ab einer Cortisol-Response von über 275 nmol/l (100 ng/ml) im Entlassungs-DEX/CRH-Test oder im Falle einer bei Entlassung um mindestens 47 nmol/l (17 ng/ml) höheren Cortisol-Sekretion als im Test bei Aufnahme angenommen wurde.

Auch 2 Jahre später publizierten Zobel et al. (2001) einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Cortisol-Response im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko depressiver Patienten während der ersten 6 Monate nach Entlassung. Bei ansonsten vergleichbarem Studiendesign wurde die prädiktive Wertigkeit des DEX/CRH-Tests diesmal jedoch an einem größeren Kollektiv von 74 stationär behandelten Patienten untersucht. Die dichotome Variable „diff cortisol“ galt in dieser Folgestudie als erhöht, falls die maximale Cortisol-Sekretion im DEX/CRH-Test bei Entlassung über 100 ng/ml betrug oder falls sie um mehr als 17 ng/ml höher lag als bei Aufnahme. Diese Werte unterscheiden sich von den Grenzwerten bei Zobel et al. (1999), weil sie bereits um die zuvor erwähnte Faktor-Bias von 1,46 bereinigt wurden. Folglich sind die Werte auch identisch mit den Grenzkriterien der vorliegenden Arbeit.

Zobel und Mitarbeiter konnten in beiden Studien (1999, 2001) unterschiedliche Zeitverläufe der Cortisol-Mittelwert-Kurven in den einzelnen DEX/CRH-Tests für die Patienten mit Rückfall und die Patienten ohne Rückfall nachweisen. Im Aufnahme-DEX/CRH-Test unterschieden sich die beiden Gruppen zwar nicht hinsichtlich ihrer Cortisol-Response. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Patienten mit Rückfall bei Entlassung eine signifikant höhere Cortisol-Response als bei Aufnahme zeigten, wohingegen die rückfallsfreien Patienten bei Entlassung signifikant niedrigere Cortisol-Werte hatten. Aus diesem Grund wurde der klinische Wert des DEX/CRH-Tests in diesen beiden Arbeiten wie auch in früheren Studien (Heuser et al. 1996) eher in seinen prognostischen als diagnostischen Eigenschaften gesehen. Dabei war die Korrelation zwischen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs mittels der Variablen diff cortisol und der beobachteten Rezidivhäufigkeit hoch signifikant. Patienten mit erhöhtem diff cortisol hatten im Vergleich zu Patienten mit normaler

Cortisol-Response ein fast 6 mal höheres Risiko für einen Rückfall in den ersten 6 Monaten nach Entlassung.

Auch bei klinisch remittierten ambulant behandelten Patienten schienen im DEX/CRH-Test erhöhte Cortisol-Werte mit einem gesteigerten depressiven Rezidivrisiko assoziiert zu sein. Appelhof et al. (2006) untersuchten die prädiktive Aussagekraft des DEX/CRH-Tests bei 45 unipolar depressiven Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 22 Monaten (8 bis 38 Monate je nach Patient) ebenfalls anhand der Variablen „diff cortisol“, die gemäß den Grenzkriterien von Zobel et al. (2001) definiert wurde. Ein erster DEX/CRH-Test erfolgte zu Beginn der antidepressiven Therapie, ein zweiter nach 8 Wochen ambulanter Behandlung. Wie bei Zobel et al. (2001) auch unterschieden sich die Patienten mit Rückfall hinsichtlich ihrer Cortisol-Response im ersten Test nicht von den Patienten ohne Rückfall. Im zweiten Test zeigten die Patienten mit Rückfall allerdings eine signifikant höhere Cortisol-Response als die im genannten Zeitraum rückfallsfreien Patienten. In Kaplan-Meier-Kurven wurde beobachtet, dass eine im zweiten Test erhöhte maximale Cortisol-Response tendentiell mit einem kürzeren rückfallsfreien Überleben einher ging. Diese rein deskriptive Auffälligkeit der beiden Kurven war allerdings im Log-Rank-Test nicht signifikant.

In einer prospektiven Studie an 32 ambulant behandelten Patienten und 24 gesunden Kontrollen konnte ein signifikanter Unterschied der delta- und AUC-Werte von Cortisol zwischen den Patienten mit Rückfall innerhalb von 12 Monaten und den Kontrollen, nicht aber zwischen den Patienten ohne Rückfall und den Kontrollen gefunden werden (Aubry et al. 2006). Daraus wurde geschlossen, dass bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen hohe delta- und AUC-Werte im DEX/CRH-Test mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sein könnten.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Zobel et al. (1999, 2001) eine Dämpfung der Aktivität im HHN-System in Form einer Abnahme der Cortisol-Sekretion im Verlauf der stationären Behandlung. Diese war jedoch bei Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall innerhalb der ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung vergleichbar. Das Relative Risiko für einen Rückfall lag in den ersten 6 Monaten nach Entlassung wie auch in allen anderen untersuchten Zeiträumen bei den Patienten mit erhöhtem cordiff bei 1. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde das rückfallsfreie Überleben der 36 Patienten ab Entlassung in Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Allerdings unterschieden sich die Kurvenverläufe der Patienten mit erhöhter Cortisol-Response in keinem der vier Beobachtungszeiträume (6, 12, 24 und 36 Monate ab Entlassung) von den Kurven der Patienten mit normaler Response. Es stellte sich heraus, dass weder eine Steigerung der HHN-Achsen-Aktivität während des stationären Aufenthaltes (no improvement) noch eine absolut über 275 nmol/l erhöhte Cortisol-Response im

Entlassungs-Test oder eine bei Entlassung um mindestens 47 nmol/l höhere Cortisol-Sekretion als im Test bei Aufnahme (erhöhtes *diff*) mit einem gesteigerten Rezidivrisiko während der ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung einher gingen. Im Rahmen der vorliegenden Studie waren somit keine Zusammenhänge zwischen erhöhten Cortisol-Werten im Test und einem vermehrten Rückfallrisiko nachweisbar. Dementsprechend waren auch keine Vorhersagen bezüglich eines individuellen künftigen Rückfallrisikos möglich. Wie sind die Unterschiede in der prädiktiven Aussagekraft des DEX/CRH-Tests im Vergleich zu früheren Studien zu erklären?

Einschränkend sollte zunächst erwähnt werden, dass sich auch in der Arbeit von Aubry et al. (2006) die Patienten mit Rückfall innerhalb von 12 Monaten hinsichtlich ihrer Cortisol-Response im DEX/CRH-Test im direkten Vergleich nicht signifikant von den Patienten ohne Rückfall unterschieden. Ein signifikanter Unterschied der delta- und AUC-Werte von Cortisol konnte einzig zwischen den Patienten mit Rückfall und gesunden Kontrollen, nicht aber zwischen den Patienten ohne Rückfall und den Kontrollen gefunden werden. Des Weiteren konnte auch keine Korrelation zwischen den Ergebnissen im DEX/CRH-Test und der Zeit bis zu einem Rückfall beobachtet werden. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Arbeiten wurde in dieser Studie nur ein DEX/CRH-Test nach Vollremission durchgeführt. Aus diesem Grund konnte auch keine „*diff cortisol*“ entsprechende Variable gebildet und auf ihre prädiktive Wertigkeit hin überprüft werden.

In der Studie von Appelhof et al. (2006) betrug das Relative Risiko für einen Rückfall bei den Patienten mit erhöhtem *diff cortisol* nur 1,82. Damit war es bereits deutlich niedriger als bei Zobel et al. (2001), die in ihrer Arbeit für Patienten mit erhöhtem *diff cortisol* im Vergleich zu Patienten mit normaler Cortisol-Response ein fast 6 mal höheres Risiko für einen Rückfall angaben. Daneben fanden Appelhof et al. (2006) in Kaplan-Meier-Überlebenskurven auch nur einen Trend in Richtung einem kürzeren rückfallsfreien Überleben bei im zweiten DEX/CRH-Test erhöhter Cortisol-Response und keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kurven.

Einzig in den Arbeiten von Zobel et al. (1999, 2001) konnte somit ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhten Werten im Test und einem erhöhten Rückfallrisiko in den ersten 6 Monaten nach Entlassung bestätigt werden. An dieser Stelle muss allerdings ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Variable „*high cortisol response*“ (Zobel et al. 1999) und darauf basierend „*diff cortisol*“ (Zobel et al. 2001) erst *ex post* mit statistischen Methoden konstruiert und definiert wurde. Weiterhin wurde das Sample von 40 Patienten bei Zobel et al. (1999) in der Folgestudie 2001 lediglich auf 74 Patienten erweitert. Hinsichtlich klinischer und demographischer Variablen bei Studienbeginn war die vorliegende Untersuchung mit den Studien von Zobel et al. (1999, 2001) vergleichbar. Auch der DEX/CRH-Test erfolgte nach denselben standardisierten Methoden in der

etablierten Form (Heuser et al. 1994). Eine Erklärung für den in der vorliegenden Arbeit nicht feststellbaren Zusammenhang zwischen einer erhöhten Cortisol-Response im DEX/CRH-Test und einem erhöhten Rezidivrisiko könnte möglicherweise die Tatsache darstellen, dass die Gruppe mit erhöhtem *cordiff* ( $n=5$ ) zahlenmäßig unterrepräsentiert im Vergleich zu den Patienten mit normalem *cordiff* war ( $n=31$ ). Bei Zobel et al. (1999) hatten 25 der 40 Patienten eine erhöhte Cortisol-Response und 15 Patienten normale Cortisol-Werte. Bei Zobel et al. (2001) zeigten immerhin 21 der 74 depressiven Patienten ein erhöhtes *diff cortisol*, 53 Patienten hatten eine Cortisol-Response unter den kritischen Grenzwerten. Es könnte daher vermutet werden, dass bedingt durch die kleine Zahl von Patienten mit erhöhtem *cordiff* für diese Subgruppe keine statistische Aussagekraft mehr gegeben war. Problematisch ist allerdings bei dieser Argumentation, dass die Voraussetzung einer ausreichend großen Gruppe mit erhöhtem *cordiff* für eine hohe prognostische Wertigkeit des DEX/CRH-Tests im Widerspruch zu der in der klinischen Praxis geforderten Anwendbarkeit des Tests am einzelnen Patienten steht. Weiterhin bietet dieses Phänomen auch nur zum Teil eine Erklärung für die fehlende Nachweisbarkeit eines Zusammenhangs zwischen erhöhten Cortisol-Werten im Test und einem künftigen Rezidivrisiko, da in der vorliegenden Studie auch mit der Variablen *corimprove* keine signifikanten Vorhersagen bezüglich eines individuellen Rezidivrisikos möglich waren, obwohl hier eine ausgeglichene Verteilung der Subgruppen vorlag (9 Patienten mit *no improvement*, 27 Patienten mit *improvement*). Gleichwohl stützen diese Zahlen die Hypothese, dass die Zahl depressiver Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes eine hohe bzw. weiter steigende Cortisol-Response auftritt, tatsächlich kleiner ist als bisher angenommen. Folglich stellt sich auch die Frage, wie ein Test eine hohe prognostische Wertigkeit haben kann, wenn schon von vornherein selbst in der akuten Erkrankung nur ein geringer Teil der untersuchten Patienten Auffälligkeiten zeigt.

Zudem liefert diese Arbeit weitere Hinweise dafür, dass ein möglicherweise existierender Zusammenhang zwischen einer erhöhten Cortisol-Response im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko auch nicht so ausgeprägt ist, als dass er in einem Sample von 36 Patienten unter naturalistischen Bedingungen abbildbar wäre. Dieses zentrale Ergebnis deutet darauf hin, dass das Auftreten depressiver Rückfälle offenbar in keinem direkten Zusammenhang mit der Regulation der HHN-System-Aktivität steht und diese nur als ein Teilfaktor von vielen anzusehen ist, die Auswirkungen auf das individuelle Rezidivrisiko haben. Entsprechend der multifaktoriellen Genese der Depression (Algermissen et al. 2003) ist wohl auch beim Auftreten depressiver Rückfälle von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, bei dem neben neuroendokrinen u.a. auch psychologische und soziale Faktoren eine Rolle spielen.

Die in der vorhandenen Literatur teils unterschiedlichen Forschungsergebnisse hinsichtlich der

diagnostischen Wertigkeit des DEX/CRH-Tests stellen ein weiteres Argument für seine begrenzte prognostische Aussagekraft dar. So wird bereits die Sensitivität des DEX/CRH-Tests, einen depressiven Patienten anhand einer Nonsuppression zu detektieren, von den verschiedenen Autoren nicht einheitlich beurteilt und weist je nach Studiendesign eine hohe Spannweite auf. Die Rate der Nonsuppression betrug bei Verwendung eines Grenzkriteriums von 75,3 nmol/l für die basale Cortisol-Konzentration im DEX/CRH-Test (= Cortisol-Spiegel um 15:00 Uhr kurz vor Gabe von hCRH i.v.), wie es in neueren Studien zur Definition einer Nonsuppression angegeben wurde, in einer Studie mit 38 depressiven Patienten lediglich 31,6% (Nickel et al. 2003), in der Arbeit von Schüle et al. (2009) bei 114 Patienten 24,6% und in einer noch größeren Studie an 211 Patienten sogar nur 16,6% (Ising et al. 2005). Ein erheblicher Teil akut depressiver Patienten zeigt demnach eine normale Aktivität der HHN-Achse im DEX/CRH-Test. In der vorliegenden Arbeit betrug die Rate der Nonsuppression im DEX/CRH-Test bei Aufnahme 27,8%. Überraschenderweise sind diese Werte somit um einiges niedriger als die ursprünglich von Heuser et al. (1994) berichtete Sensitivität des DEX/CRH-Tests und sie liegen sogar unter der Sensitivität des DST (**Kapitel 1.2.3.** und **1.2.4.**). In wenigen Studien konnten mit dem DEX/CRH-Test sogar keinerlei Unterschiede zwischen Patienten mit Major Depression und gesunden Kontrollen gefunden werden. In den Arbeiten von Gervasoni et al. (2004) und Oshima et al. (2000) mag dies daran liegen, dass der DEX/CRH-Test mit einer zu geringen Dosis von 0,75 mg und 1 mg Dexamethason durchgeführt wurde. So gilt laut Modell et al. (1997) eine Dosierung von 1,5 mg als optimal zur Unterscheidung von depressiven Patienten und gesunden Probanden. Bei Rybakowski und Twardowska (1999) mag die mangelnde Unterscheidbarkeit der beiden Gruppen auf die sehr kleine Subgruppe von nur 10 Patienten mit erstmaliger depressiver Episode zurückzuführen sein. Dennoch erscheint es zumindest schwierig mit einem Test, dessen Sensitivität in der Literatur bereits eine so hohe Spannweite aufweist, aussagekräftige Vorhersagen hinsichtlich eines künftigen Rezidivrisikos zu treffen.

In Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien (Ising et al. 2007; Schüle et al. 2009) konnte in der vorliegenden Arbeit bei den meisten Patienten gegen Ende des stationären Aufenthaltes eine Dämpfung der Aktivität im HHN-System in Form einer Abnahme der Cor-AUC-Werte zwischen dem DEX/CRH-Test bei Aufnahme und dem Test bei Entlassung beobachtet werden.

Die Fragestellung, ob sich ein pathologisch ausgefallener DEX/CRH-Test im Verlauf der klinischen Besserung während einer mehrwöchigen stationären antidepressiven Behandlung normalisiert, wurde in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Die einzelnen Studien kamen auch in diesem Zusammenhang zu widersprüchlichen Ergebnissen. Wie bereits in **Kapitel 1.2.2.5.** der Einleitung ausführlich beschrieben, konnte für verschiedene Antidepressiva eine Dämpfung der

Aktivität im HHN-System bei depressiven Patienten beobachtet werden (Heuser et al. 1996; Nickel et al. 2003). Es wurde daher angenommen, dass eine anhaltende Dysregulation im HHN-System während einer antidepressiven Pharmakotherapie eine ungünstige klinische Response anzeigt, wohingegen eine Dämpfung der HPA-Achsen-Aktivität der depressiven Symptombesserung vorausgeht. Holsboer (2000, 2001) sah die Normalisierung einer anfänglichen Hyperaktivität im HHN-System sogar als notwendige Voraussetzung für die Besserung einer depressiven Symptomatik an und bezeichnete dies als das wesentliche Wirkprinzip der Antidepressiva.

Ising et al. (2007) postulierten sogar, dass die mit einem wiederholten Test erfasste Normalisierung einer anfangs gestörten HHN-System-Regulierung nicht nur der klinischen Response vorausgehe, sondern auch als ein möglicher Biomarker fungieren und den therapeutischen Behandlungserfolg vorhersagen könnte. So stellten sie in ihrer Studie an 50 mit unterschiedlichen Antidepressiva stationär behandelten depressiven Patienten fest, dass eine im Vergleich zu einem ersten DEX/CRH-Test bei Aufnahme gebesserte HHN-System-Aktivität in einem zweiten Test 2-3 Wochen später mit einer günstigen Response auf eine antidepressive Behandlung nach 5 Wochen und einer höheren Remissions-Rate am Ende des stationären Aufenthaltes assoziiert war. Die Aktivität der HPA-Achse wurde in dieser Arbeit anhand der Änderung der maximalen Cortisol-Sekretion in den beiden Tests beschrieben. Als gebessert (= improved) galt die HPA-System-Funktion bei im zweiten Test niedrigeren maximalen Cortisol-Werten, als nicht gebessert bzw. verschlechtert (= unimproved) bei im zweiten Test gleich hohen oder höheren Werten. Es wurde angenommen, dass Patienten, die im zweiten Test keine Reduzierung der Cortisol-Response zeigten, eher nicht auf ihr derzeitiges Antidepressivum ansprechen würden und somit einer Therapieänderung bedürfen. Auf diese Weise könnte der DEX/CRH-Test helfen, eine Nonresponse so früh wie möglich vorher zu sagen und würde Patienten so möglicherweise vor einer ineffizienten Medikation bewahren. Allerdings zeigten auch einige Patienten mit gebesselter HHN-System-Funktion keine Response, weswegen davon auszugehen sei, dass die Normalisierung der Aktivität im HHN-System zwar eine notwendige, aber nicht alleinig reichende, Voraussetzung für einen Therapieerfolg darstelle und darüber hinaus noch andere Einflussfaktoren in der Aufrechterhaltung einer Depression eine Rolle spielten.

Schüle et al. (2006) berichteten hingegen, dass die einzelnen Antidepressiva keine gleichförmig dämpfende Wirkung auf das HHN-System haben und dass sie den zeitlichen Verlauf von seriell durchgeführten DEX/CRH-Tests bei depressiven Patienten auf unterschiedliche Art und Weise beeinflussen. Dabei sei die Veränderung der Hormonparameter in den DEX/CRH-Tests im Verlauf unabhängig von der klinischen Response. Es liege daher die Vermutung nahe, dass die Änderung der Cortisol-Response in zwei während einer stationären Behandlung durchgeführten DEX/CRH-Tests am ehesten auf direkte pharmakologische Effekte der jeweiligen Antidepressiva

zurückzuführen ist und nicht als genereller Ausdruck einer klinischen Besserung der depressiven Symptomatik oder im Hinblick auf einen günstigen Krankheitsverlauf nach Entlassung interpretiert werden kann. Schüle et al. (2009) schlussfolgerten, dass die Dämpfung der Aktivität im HHN-System weder eine notwendige noch hinreichende Bedingung für eine klinische Symptombesserung sei, da einerseits bei einem erheblichen Teil der Patienten gegen Ende ihres stationären Aufenthaltes trotz gebesserter depressiver Symptomatik eine fortbestehende Hyperaktivität des HHN-Systems zu finden war, und andererseits auch auf eine früh gebesserte HHN-Funktion nicht notwendigerweise ein günstiger Behandlungserfolg folgte.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich insgesamt eine Dämpfung der Aktivität im HHN-System gegen Ende des stationären Aufenthaltes. Alle eingeschlossenen Patienten wurden mit einer gebesserten depressiven Symptomatik entlassen. Diese Resultate stützen die Annahme, dass Entstehung und Verlauf einer Depression mit einer Fehlregulierung im HHN-System in Verbindung stehen und dass eine antidepressive Behandlung die Normalisierung einer HPA-Achsen-Dysregulation bewirken kann (Heuser et al. 1994; Zobel et al. 1999). Allerdings stellte eine Aktivitätsminderung im HHN-System keine notwendige Bedingung für die Besserung der depressiven Symptomatik dar. So war bei einem Teil der 36 depressiven Patienten gegen Ende des stationären Aufenthaltes trotz gebesserter Symptomatik eine fortbestehende Hyperaktivität des HHN-Systems zu finden. Bei Entlassung zeigten demnach 5 Patienten ein erhöhtes Cortisol und 9 Patienten ein no improvement im DEX/CRH-Test. Dieses Ergebnis wird durch die Daten von Zobel et al. (2001) gestützt, die für 28,4% ihrer 74 Patienten kurz vor Entlassung trotz klinischer Besserung eine Aktivitätssteigerung im HHN-System belegen konnten. Auch Schüle et al. (2009) konnten in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Studie bei 39,5% der 114 Patienten eine solche Aktivitätssteigerung beobachten. Diese Zahlen können dahingehend interpretiert werden, dass die Normalisierung einer Cortisol-Hypersekretion im Verlauf einer stationären antidepressiven Behandlung zwar mit einer klinischen Besserung einhergehen kann, jedoch keine notwendige Voraussetzung für eine Genesung ist. Eine klinische Symptombesserung scheint somit im Gegensatz zu den Ergebnissen von Holsboer (2000, 2001) und Ising et al. (2007) nicht zwingend an eine Aktivitätsminderung im HHN-System gebunden.

## 4.2. Studienlimitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige methodische Probleme auf, welche die Aussagekraft ihrer Ergebnisse zum Teil einschränken. Einen Schwachpunkt stellt die mit 36 Patienten relativ kleine Stichprobe dar. In diesem Zusammenhang sollte allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass Zobel et

al. (1999) und Appelhof et al. (2006), trotz ihres mit 40 bzw. 45 Patienten nur geringfügig größeren Kollektivs, eine gewisse Korrelation zwischen erhöhten Werten im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko beobachten konnten. Auch Aubry et al. (2006) brachten trotz ihres noch kleineren Kollektivs von nur 32 Patienten eine hohe Response im DEX/CRH-Test mit einem erhöhten Rezidivrisiko in Verbindung. Aus diesem Grunde ist es fraglich, ob nur allein wegen des kleinen Studienkollektivs und einer daraus möglicherweise ableitbaren geringeren statistischen Power in der vorliegenden Arbeit kein solcher Zusammenhang abbildbar war.

Ein weiteres Manko bestand darin, dass das Auftreten depressiver Rückfälle ab Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU retrospektiv mittels eines Telefoninterviews erfasst wurde. Ein Grund für dieses Vorgehen lag darin, dass die ehemaligen Patienten teils weit entfernt von der Klinik wohnten und so eine erneute Einbestellung und persönliche Befragung während des Follow-ups nicht praktikabel war. Gleichzeitig war das Ziel bei einem relativ langen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren pro Patient an so viele Daten wie möglich zu gelangen. Bei der Einordnung der Ergebnisse muss daher bedacht werden, dass die vorliegende Studie weitestgehend auf mündlichen Angaben der Patienten beruht. Obgleich gezeigt werden konnte, dass in der Diagnostik der Major Depression die Beurteilung mittels telefonischem Interview gut mit der Einschätzung in einem persönlichen Gespräch übereinstimmt (Cacciola et al. 1999) ist es möglich, dass ein Teil der Studienteilnehmer bei Fragen zum Auftreten depressiver Rückfälle sozial erwünscht antwortete. Weiterhin kann es sein, dass schwere Verläufe zum Teil nicht erfasst werden konnten, weil betroffene Patienten sich zum Zeitpunkt des Telefonats akut in einer depressiven Episode befanden und deswegen die Teilnahme an der Studie ablehnten. Möglicherweise waren daher diejenigen am Telefon rekrutierten Patienten, die bereitwillig über ihren Krankheitsverlauf der ersten 3 Jahre nach Entlassung Auskunft gaben, überwiegend complianten Patienten in derzeit stabilem Zustand. Dies könnte die Studienergebnisse im Sinne einer Selektions-Bias beeinflusst haben. Nicht ganz auszuschließen ist auch, dass sich Patienten gemäß einer Recall-Bias nicht mehr im Detail an einzelne depressive Phasen erinnern konnten. Dazu trägt sicherlich auch die relativ lange Zeit zwischen Entlassung aus der Klinik bis zur Durchführung des Interviews bei, die je nach Patient zwischen 3 und 9 Jahren lag. Dies könnte gewisse Ungenauigkeiten in der Datenerhebung bedingt und in gewissem Umfang zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Rückfallquoten beigetragen haben. Allerdings kann aufgrund der erhobenen Daten alleine das Ausmaß dieses Effekts nicht beurteilt werden. Es erscheint daher sinnvoll die Rezidivraten der vorliegenden Arbeit mit denen ähnlicher Studien zu vergleichen. In der vorliegenden Arbeit lag die Rezidivrate innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung mit 19,4% zwischen der Rezidivrate von 25% in der Studie von

Zobel et al. (1999) und 17,6% bei Zobel et al. (2001). Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung wurde bei Zobel et al. (1999, 2001) das Auftreten von Rückfällen jedoch prospektiv erfasst, indem die Patienten 3 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach ihrer Entlassung befragt wurden. Geht man nun davon aus, dass in der vorliegenden Untersuchung bedingt durch die retrospektive Befragung zu wenig Rezidive erfasst wurden, so hätten bei der prospektiven Erfassung bei Zobel und Mitarbeitern deutlich höhere Rückfallquoten ermittelt werden müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. In der Studie von Appelhof et al. (2006) betrug die Rezidivrate innerhalb von 6 Monaten 28,9% und im gesamten Zeitraum von 8 bis 38 Monaten 48,9%. Die Rückfallquoten während der ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung betrugen in der vorliegenden Arbeit hingegen nur 19,4%, 22,2%, 36,1% und 41,7%. Interessanterweise waren die Rückfallquoten bei Appelhof et al. (2006) somit relativ hoch, obwohl, wie in der vorliegenden Arbeit auch, etwaige Rückfälle retrospektiv mittels telefonischem Interview im Durchschnitt 22 Monate nach dem zweiten DEX/CRH-Test erfragt wurden. Für diese Zahlen könnte möglicherweise der hohe Anteil von Patienten mit chronischem Verlauf (44%) in der Studienpopulation verantwortlich sein. In der vorliegenden Studie galt ein chronifizierter Verlauf hingegen als Ausschlusskriterium. Die Rezidivraten der vorliegenden Studie liegen also durchaus im Bereich der Quoten vergleichbarer Studien. Um den Fehler der Recall-Bias so gering wie möglich zu halten, wurden die einzelnen Patientenangaben zudem soweit möglich anhand von angeforderten Unterlagen der behandelnden niedergelassenen Kollegen und Kliniken überprüft und gegebenenfalls ergänzt.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die prädiktive Wertigkeit des DEX/CRH-Tests unter naturalistischen Bedingungen zu überprüfen. Dementsprechend gab es auch eine gewisse Heterogenität in der Zusammensetzung des Patientengutes. Die Patienten waren bei Studieneintritt beispielsweise uneinheitlich in Bezug auf demographische und klinische Daten, ihre depressive Krankengeschichte und hinsichtlich der Art und Schwere ihrer akuten depressiven Symptomatik. Trotz dieser Unterschiede war allen Studienteilnehmern gemein, dass sie einer stationären Behandlung bedurften, was zumindest als ein Indikator für die Schwere der Symptomatik verstanden werden kann. Es bleibt zu diskutieren, inwieweit Vorhersagen bezüglich des Krankheitsverlaufs innerhalb eines uneinheitlichen Patientenkollektivs durchführbar sind. In dem Zusammenhang sollte zunächst angemerkt werden, dass auch die Studienpopulationen in den beiden Arbeiten von Zobel et al. (1999, 2001) bei entsprechender Geschlechts- und Altersverteilung ebenso heterogen waren. In diesen Studien wurden sogar bipolare Patienten zugelassen, wohingegen in der vorliegenden Arbeit bipolare Verläufe zur Reduzierung der Heterogenität des Kollektivs ausgeschlossen waren. Eine mangelnde prädiktive Aussagekraft aufgrund offensichtlicher

Stichprobenunterschiede erscheint daher unwahrscheinlich. Im übrigen gilt der DEX/CRH-Test als ein relativ robuster Marker der HHN-Achsen-Aktivität, der von krankheitsunabhängigen Faktoren nicht wesentlich beeinflusst wird (Künzel et al. 2003). Zobel et al. (2001) konnten daneben auch keinen Einfluss der Diagnose oder der Art der depressiven Symptomatik auf den DEX/CRH-Test beobachten. Auch das Alter bei Ersterkrankung sowie die Dauer der Indexepisode stünden in keinem Zusammenhang mit den Ergebnissen im Test. Weiterhin beobachteten Zobel et al. (2001), dass auch das Alter bei Aufnahme wie bei Künzel et al. (2003) keinen Einfluss auf die Cortisol-Werte im Test hatte. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Cortisol-Response im DEX/CRH-Test mit dem Alter bei depressiven Patienten zunimmt (Von Bardeleben und Holsboer 1991). Depressive Frauen haben in den meisten Studien höhere Cortisol-Werte im Test als depressive Männer (Heuser et al. 1996; Künzel et al. 2003; Zobel et al. 2001). Diese teils widersprüchlichen Studienergebnisse zeigen, dass die Beeinflussbarkeit des DEX/CRH-Tests nach wie vor nicht eindeutig geklärt ist und kontrovers diskutiert wird.

Um eine Beeinflussung der Test-Ergebnisse durch störende Faktoren auszuschließen, wurden die nach cordiff und corimprove unterschiedenen Patienten daher auf ihrer Gleichheit hinsichtlich demographischer und klinischer Variablen bei Baseline überprüft. In der vorliegenden Arbeit hatte die Gruppe mit nicht erhöhtem cordiff lediglich einen signifikant höheren BMI als die Patienten mit erhöhtem cordiff, wobei anzumerken ist, dass die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests bei depressiven Patienten offensichtlich nicht durch das aktuelle Körpergewicht bzw. den Body Mass Index beeinflusst werden (Künzel et al. 2003). In allen anderen untersuchten Variablen unterschieden sich die Patienten mit erhöhter und normaler Cortisol-Response sowie die Patienten mit improvement und no improvement in den beiden Tests nicht signifikant.

Ebenso wurde untersucht, ob die Patientengruppen Rückfall und kein Rückfall während der ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung bei Studienbeginn vergleichbar waren. Kessing et al. (2000) untersuchten den Einfluss verschiedener Parameter auf das Auftreten von Rezidiven bei 7047 Patienten mit affektiver Störung und kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass mit der Anzahl früherer Episoden das Risiko für einen Rückfall steigt, dieser Effekt jedoch im Verlauf der Erkrankung wieder abnimmt. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Bis auf eine signifikant höhere Anzahl früherer depressiver Episoden bei den Patienten mit Rückfall innerhalb der ersten 6 und 12 Monate nach Entlassung verglichen mit den Patienten ohne Rückfall im selben Zeitraum unterschieden sich die Patienten mit Rückfall hinsichtlich aller untersuchter Parameter zu Beginn der Studie nicht von den Patienten ohne Rückfall während der ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung.

Zusammengefasst ist davon auszugehen, dass ein Einfluss klinischer oder demographischer

Faktoren auf die Ergebnisse im Test und das Auftreten von Rezidiven in der vorliegenden Untersuchung zwar letztlich nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit zu vernachlässigen war.

Als weiterer Diskussionspunkt ist die unterschiedliche antidepressive Medikation der einzelnen Studienteilnehmer zu nennen, welche aus dem Ergebnisteil ersichtlich wird. In **Kapitel 3.1.** erfolgte bereits eine Auflistung der absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Pharmaka. Um das jeweils beste Therapieergebnis zu erzielen, erhielten die einzelnen Patienten während der stationären Behandlung das aus Sicht ihres Arztes für sie am besten geeignete Medikament. Bedingt durch das naturalistische Studiendesign unterschieden sich die Patienten daher in ihrer antidepressiven Medikation, sowohl zu Beginn des stationären Aufenthaltes als auch nach Entlassung. Die Patientengruppen Rückfall und kein Rückfall während der ersten 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung sowie die nach cordiff und corimprove unterschiedenen Patienten wurden in dieser Arbeit jedoch nicht hinsichtlich ihrer Homogenität in Bezug auf relevante Antidepressiva während des stationären Aufenthaltes untersucht. Dies hatte verschiedene Gründe.

Zum einen wird die prädiktive Güte des DEX/CRH-Tests gerade davon bestimmt, wie wenig er von krankheitsunabhängigen Faktoren beeinflussbar ist. Es sollte daher überprüft werden, ob der Test als robuster Marker in der Lage ist, das Rückfallrisiko unabhängig anderer Faktoren unter naturalistischen Bedingungen vorauszusagen. Bereits Zobel et al. (1999) kamen in ihrer Studie zur prädiktiven Wertigkeit des DEX/CRH-Tests zu dem Ergebnis, dass der Test unabhängig von der Art der antidepressiven Medikation Vorhersagen zum Auftreten depressiver Rückfälle während der ersten 6 Monate nach Entlassung erlaubt. Auch Zobel et al. (2001) und Ising et al. (2007) konnten zeigen, dass die Art des Antidepressivums und auch die Einnahme von Benzodiazepinen die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests nicht beeinflussten. Künzel et al. (2003) berichteten ebenso, dass die Art der antidepressiven Medikation, abgesehen von Carbamazepin, was über einen Cytochrom P450 vermittelten beschleunigten Abbau von Dexamethason zu erhöhten Werten im DEX/CRH-Test führt, keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse im Test hat. Einen zusätzlichen Diskussionspunkt stellen somit die Patienten mit einer Carbamazepin Augmentation dar, da dies nicht als Ausschlusskriterium definiert wurde. In dieser Studie erhielten lediglich 2 der 36 Patienten während ihres stationären Aufenthaltes Carbamazepin. Da jedoch in beiden Fällen mit der Gabe erst nach dem zweiten DEX/CRH-Test begonnen wurde, ist eine Carbamazepin bedingte Beeinflussung der Cortisol-Werte im Test ausgeschlossen.

Zum anderen handelt es sich bei der vorgestellten Arbeit um eine „single center“-Studie, was bedeutet, dass alle Studienteilnehmer nach den üblichen Richtlinien einer einzigen Klinik mit der

gleichen Behandlungsstrategie therapiert wurden. Ein relevanter Einfluss der antidepressiven Medikation während des stationären Aufenthaltes auf den weiteren Verlauf und die Prognose der Depression erscheint somit unwahrscheinlich.

Nicht zuletzt hätte die Einteilung der 36 Patienten nach den relevanten Gruppen tri-/tetracyclische Antidepressiva, SSRI, MAO-Hemmer und sonstige Antidepressiva wie Mirtazapin, Reboxetin oder Venlafaxin auch zu einem statistischen Problem geführt. Die aus dieser weiteren Unterteilung resultierenden Fallzahlen hätten dazu geführt, dass eine hohe statistische Aussagekraft nicht mehr gewährleistet gewesen wäre.

Trotzdem sind Effekte der unterschiedlichen antidepressiven Pharmaka auf die Ergebnisse im DEX/CRH-Test und die Rückfallwahrscheinlichkeit letztlich nicht vollständig auszuschliessen. Bedingt durch das retrospektive Design konnte auch eine Medikamenten-Compliance der Patienten nach Entlassung nicht mit letzter Sicherheit gewährleistet werden. Vor dem Hintergrund der genannten Punkte und Studienergebnisse wurde die antidepressive Medikation jedoch aus der Betrachtung in dieser Untersuchung weggelassen und die für ein naturalistisches Studiendesign typische natürliche Varietät der medikamentösen Therapie akzeptiert.

### 4.3. Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass das Auftreten von Rückfällen nach der erfolgreichen Behandlung einer depressiven Episode ein ernst zu nehmendes Problem darstellt. So kam es bereits in den ersten 6 Monaten nach Entlassung bei 19,4% der Patienten zu einem Rückfall. Innerhalb von 12 Monaten erlitten 22,2% ein Rezidiv, in den ersten 24 und 36 Monaten 36,1% bzw. 41,7%. In anderen Studien lagen die Rezidivquoten teilweise sogar noch höher (Appelhof et al. 2006; Aubry et al. 2006; Zobel et al. 1999). In Anbetracht dieser Zahlen ist die Einschätzung des individuellen Behandlungserfolgs und weiteren Krankheitsverlaufs eine der größten Herausforderungen in der Therapie der Depression mit der Vermeidung von Rezidiven als einem der wichtigsten Ziele.

In dieser Arbeit sollte die Anwendbarkeit des DEX/CRH-Tests als Rückfallprädiktor überprüft und unter naturalistischen Bedingungen untersucht werden. Es konnte beobachtet werden, dass sich Patienten, die während einer stationären Behandlung gut auf eine antidepressive Therapie angesprochen haben, nach Entlassung dennoch in ihrem Risiko für einen Rückfall unterscheiden. Die Identifikation aussagekräftiger Vorhersageparameter hinsichtlich des individuellen Rezidivrisikos stellt daher einen möglichen Weg zur Rückfallprophylaxe dar. In diesem Kapitel wurden Studien vorgestellt, in denen gewisse Zusammenhänge zwischen erhöhten Cortisol-Werten

im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko depressiver Patienten beobachtet werden konnten. Dies gab Hoffnung, mit dem DEX/CRH-Test einen Weg gefunden zu haben, das individuelle Rückfallrisiko depressiver Patienten künftig besser einschätzen und vorhersagen zu können, um so erneute Phasen zu vermeiden. Es wurde vermutet, dass der Test im Sinne eines am einzelnen Patienten anwendbaren generellen Biomarkers zur Risikostratifizierung hinsichtlich dem Auftreten von Rückfällen und letztlich auch als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine bestimmte antidepressive Therapie dienen könnte. Auf diese Weise würden einerseits Patienten identifiziert werden, die einer intensiveren antidepressiven Behandlung zur Vorbeugung eines Rezidivs bedürfen, während nicht gefährdete Patienten von kürzeren Behandlungszeiten profitieren könnten.

Nichtsdestotrotz besteht nach wie vor Uneinigkeit in Hinblick auf die prognostische Relevanz des DEX/CRH-Tests. Außerdem müssen die Aussagen der Studien, in denen Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Cortisol-Response im Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko beobachtet werden konnten, zum Teil relativiert werden. So wurden die beiden Variablen „high cortisol response“ und „diff cortisol“ von Zobel und Mitarbeitern (1999, 2001) erst nach Untersuchung der Patienten mit statistischen Methoden konstruiert. Des Weiteren beinhaltete die größere Folgestudie 2001 das ehemalige Sample von 40 Patienten bei Zobel et al. (1999). Der von Appelhof et al. (2006) gefundene Trend in Richtung einem kürzeren rückfallsfreien Überleben bei im zweiten DEX/CRH-Test erhöhter Cortisol-Response war letztlich nicht signifikant und auch bei Aubry et al. (2006) konnte keine Korrelation zwischen den Ergebnissen im Test und der Zeit bis zu einem Rückfall beobachtet werden. Die Patienten mit Rückfall unterschieden sich hinsichtlich ihrer Cortisol-Response im DEX/CRH-Test nicht signifikant von den Patienten ohne Rückfall.

In Gesamtschau der Resultate dieser Studien und der Daten der vorliegenden Untersuchung fällt eine abschließende Beurteilung der prognostischen Wertigkeit des DEX/CRH-Tests schwer. Ein möglicherweise vorhandener Zusammenhang zwischen der Aktivität im HHN-System und der Entstehung sowie dem Verlauf einer Depression konnte letztlich auch in dieser Untersuchung nicht ausgeschlossen werden. Durch diese Arbeit liegen aber nun weitere Daten vor die zeigen, dass die prognostische Wertigkeit des DEX/CRH-Tests bei stationär behandelten Patienten mit bekannter unipolarer Depression zumindest eingeschränkt zu sehen ist. Es bleibt schlusszufolgern, dass der in manchen Studien tendentiell nachweisbare Zusammenhang zwischen einer erhöhten Cortisol-Response und einem gesteigerten Rezidivrisiko zumindest nicht von so ausgeprägter Natur ist, als dass er anhand der Daten von 36 Patienten belegt und in einem naturalistischen Studiendesign dargestellt werden könnte. Auch scheint dieser Zusammenhang zu gering, als dass aus ihm im Einzelfall eine Risikoabschätzung mit klar ableitbaren therapeutischen Konsequenzen in Form von

Entscheidungen hinsichtlich einer weiterführenden antidepressiven Therapie zur individuellen Rezidivprophylaxe möglich wäre. So ist wohl davon auszugehen, dass eine gesteigerte Aktivität im HHN-System zwar mit dem Auftreten von Rückfällen einhergehen kann, jedoch darüber hinaus gemäß der multifaktoriellen Genese der Depression auch andere Faktoren eine Rolle für das Auftreten erneuter depressiver Phasen spielen. Die HHN-Aktivität bei depressiven Patienten ist somit am ehesten als Teilfaktor hinsichtlich der Prognose des Rückfallrisikos zu sehen. Die Aussagekraft einer erhöhten Aktivität im HHN-System ist von begrenzter Natur und eine Prädiktion des individuellen Rückfallrisikos mittels aus der HHN-Aktivität abgeleiteter cut-off-Variablen wohl eher nicht möglich. Nicht zuletzt scheint eine einfache und kostengünstige Anwendung der relativ komplexen Variablen cordiff und corimprove in der klinischen Routine am einzelnen Patienten kaum praktikabel.

Um neuroendokrinologische Funktionstests mit zuverlässigeren Vorhersageparametern zur Einschätzung des individuellen Rezidivrisikos bei depressiven Patienten entwickeln zu können, bedarf es der weiteren Erforschung der einem Rezidiv zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sowie der Aufdeckung von Unterschieden in den biologischen Parametern von Patienten mit erhöhter und Patienten mit nicht erhöhter Rezidivneigung. Die vorliegende Arbeit liefert in diesem Zusammenhang wichtige Anregungen. Es sollte insbesondere versucht werden, das Auftreten erneuter depressiver Episoden nach Entlassung zeitnah und prospektiv zu erfassen, um einerseits an Informationen von so vielen Patienten wie möglich zu gelangen und andererseits den Fehler der Recall-Bias so klein wie möglich zu halten.

Unter Berücksichtigung des in der vorliegenden Studie begrenzten Stichprobenumfangs kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einer größeren Zahl untersuchter Patienten ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im DEX/CRH-Test und einem künftigen Rezidivrisiko hätte beobachtet werden können. Weitere Studien sind daher notwendig, um unter Einschluss größerer Patientenzahlen darüber Aufschluss zu geben, inwieweit Änderungen der endogenen Cortisol-Sekretion unter einer antidepressiven Pharmakotherapie einen Beitrag zur Rückfallprädiktion leisten können. Dabei wäre es nicht nur interessant sondern auch von besonderer klinischer Relevanz zu untersuchen, ob die prädiktive Aussagekraft des DEX/CRH-Tests mit einer Erhöhung der Stichprobe derart ansteigen würde, dass sie eine Risikostratifizierung im Einzelfall mit konkreten therapeutischen Konsequenzen erlaubt, und ob der DEX/CRH-Test künftig dazu beitragen könnte, die Intensität der Verlaufskontrolle und Behandlung durch eine individuelle Risikostratifizierung zu optimieren und die Prognose depressiver Patienten so langfristig zu verbessern. Zukünftige Studien könnten beispielsweise anhand der Ergebnisse im DEX/CRH-Test unterschiedliche antidepressive Therapieregime zum individuellen Rückfallschutz hinsichtlich ihrer

Wirksamkeit untersuchen. Allerdings sollte der DEX/CRH-Test für die Anwendbarkeit in der klinischen Praxis ein einfach verfügbarer Test sein, der bei einem einzelnen Patienten das individuelle Rezidivrisiko vorher zu sagen vermag, und nicht eine Methode, die nur in Studien mit genügend großen Stichproben signifikante prognostische Aussagen bezüglich eines künftigen Rückfallrisikos erlaubt. Ein Test, der erst ab einer bestimmten Stichprobengröße signifikante Ergebnisse liefert, hätte für die klinische Routine nur eine untergeordnete Bedeutung.

Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so stellen die Daten dieser Untersuchung die Rolle des DEX/CRH-Tests als Unterscheidungskriterium zwischen Patienten, die während der ersten 3 Jahre nach Entlassung aus einer stationären Behandlung zu einem depressiven Rückfall neigen und Patienten, die voraussichtlich psychopathologisch stabil bleiben werden, deutlich in Frage. Offenbar führen weder hohe Werte bzw. eine Steigerung der Cortisol-Response in zwei während eines stationären Aufenthaltes durchgeführten DEX/CRH-Tests notwendigerweise zu einem schweren Krankheitsverlauf mit häufigen Rezidiven nach Entlassung, noch schließen niedrige Werte bzw. eine Abnahme der Cortisol-Response in den beiden Tests einen ungünstigen Verlauf aus. Sowohl Appelhof et al. (2006) als auch Aubry et al. (2006) folgerten bereits in ihren Studien an remittierten ambulant behandelten Patienten, dass die prädiktive Aussagekraft des DEX/CRH-Tests nicht ausreicht, um für den einzelnen Patienten von Nutzen zu sein und genaue Vorhersagen hinsichtlich eines individuellen Rezidivrisikos treffen zu können. Die Diskrepanz in der berichteten prädiktiven Wertigkeit des DEX/CRH-Tests zeigt, dass der Test nur eine begrenzte Aussagekraft hat und in Hinblick auf die klinische Situation mit Vorsicht interpretiert werden muss. Die einem Rückfall zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen scheinen nicht monokausal durch neurobiologische Aktivitätsänderungen im HHN-System bedingt zu sein, sondern sind komplexer zu vermuten und letztlich noch nicht abschließend geklärt. Neben der Normalisierung der HPA-Aktivität scheinen andere bislang unbekannt neurobiologische und psychosoziale Faktoren für den Verlauf einer Depression von Bedeutung zu sein. Möglicherweise wird es aus diesem Grund auch in Zukunft ein schwieriges Unterfangen bleiben, mit einem einzelnen Test im Sinne eines Biomarkers ausreichend signifikante Aussagen bezüglich eines individuellen Rückfallrisiko zu treffen. Bei Patienten mit unipolarer Depression konnten bis dato keine sich von den in der vorliegenden Arbeit verwendeten cut-off-Werten unterscheidenden Grenzwerte gefunden werden, die eine bessere Prognose hinsichtlich des Rezidivrisikos erlaubt hätten. Die Ermittlung der Cortisol-Response mittels des DEX/CRH-Tests stellt demzufolge noch immer kein etabliertes Verfahren in der Risikostratifizierung von Patienten mit bekannter depressiver Störung dar und wird die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt in absehbarer Zeit nicht ersetzen.

Die in dieser Untersuchung erhobenen Daten entkräften somit die bisher vermutete hohe prädiktive Bedeutung des DEX/CRH-Tests hinsichtlich des Rückfallrisikos depressiver Patienten. Gleichwohl können die vorgelegten Ergebnisse in weiterführenden prospektiven Studien unter Einschluss größerer Patientenkollektive und einer homogeneren Studienpopulation vergleichend herangezogen werden. Weitere Forschung sollte als Ziel haben, die beschriebenen Zusammenhänge näher zu untersuchen und die genannten Unklarheiten zu beseitigen. Auch sollten zukünftige Studien klären, ob gegebenenfalls anders gewählte cut-off-Werte der im HHN-System involvierten Variablen eine bessere Vorhersage depressiver Rückfälle erlauben, um so sensitivere Methoden zur individuellen Risikostratifizierung depressiver Patienten entwickeln und die Notwendigkeit einer intensivierten antidepressiven Therapie besser abschätzen zu können. Die Bedeutung einer HHN-System-Dysregulation für die Pathophysiologie der Depression, ihre Therapie und ihren Verlauf ist noch nicht abschließend geklärt. So wird die prädiktive Wertigkeit des DEX/CRH-Tests hinsichtlich des Rückfallrisikos depressiver Patienten und insbesondere sein klinischer Nutzen vorerst Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussionen bleiben. Nichtsdestotrotz kann der Test zum Verständnis der Pathophysiologie der Depression und ihrer Behandlung beitragen. Ein gemeinsames Wirkprinzip der verschiedenen Antidepressiva scheint die Normalisierung einer zu Beginn der Behandlung gestörten HHN-System-Aktivität zu sein. Daher sollte ein neues und wirksames Antidepressivum in der Lage sein, die HPA-Achse in einer Studienpopulation zu dämpfen. Der DEX/CRH-Test, als derzeit immer noch sensitivstes Mittel diese Fehlregulierung zu detektieren, könnte somit in Zukunft eine wichtige Rolle in der Erforschung neuer Medikamente spielen.

## 5. Zusammenfassung

Depressionen nehmen weltweit zu und gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von rund 15% zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Der Verlauf der Erkrankung ist meist phasenhaft mit ein Leben lang rezidivierenden depressiven Episoden, kann jedoch auch chronisch progredient sein. Eine Depression kann die Lebensqualität der erkrankten Patienten enorm mindern und steigert das Suizidrisiko erheblich. Die frühzeitige Diagnose und individuelle Risikoeinschätzung von Patienten mit depressiver Störung sind die Voraussetzung für eine adäquate Therapie zum Vorbeugen eines Rezidivs und progredienten Verlaufs.

In der Risikostratifizierung für das Auftreten von Rückfällen bei depressiven Patienten gewinnt zunehmend das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System an Bedeutung. So konnten in verschiedenen Studien Hinweise darauf gefunden werden, dass bei depressiven Patienten eine Fehlregulierung der Stresshormonachse vorliegt und dass eine gesteigerte Aktivität im HHN-System die Entstehung und den Verlauf einer Depression beeinflussen kann. Die derzeit empfindlichste Methode zur Darstellung des bei depressiven Patienten aus dieser Fehlregulierung resultierenden Hypercortisolismus stellt der kombinierte Dexamethason/CRH-Test (DEX/CRH-Test) dar. Die Bedeutung des DEX/CRH-Tests für die Prädiktion des Rückfallrisikos bei ehemals stationär sowie ambulant behandelten depressiven Patienten wurde bisher in mehreren Studien untersucht. In diesen Studien konnte zum Teil ein gewisser Zusammenhang zwischen im DEX/CRH-Test erhöhten Cortisol-Werten und einem erhöhten Rückfallrisiko beobachtet werden. Dabei war insbesondere die Änderung der Cortisol-Response zwischen einem frühen zu Behandlungsbeginn durchgeführten Test und einem Test kurz vor Entlassung der hauptsächliche Prädiktor für den weiteren klinischen Verlauf nach Entlassung.

In der vorliegenden Studie wurde die HPA-Achsen-Aktivität mittels des Dexamethason/CRH-Tests bei 36 aufgrund einer depressiven Episode zwischen März 1999 und Februar 2005 stationär in der Psychiatrischen Klinik der LMU behandelten Patienten untersucht.

Ziel dieser Arbeit war, die prognostische Wertigkeit des DEX/CRH-Tests über einen längeren Beobachtungszeitraum als er den früheren Studien zu Grunde lag zu überprüfen und zu untersuchen, ob mittels der Cortisol-Sekretion in zwei während des stationären Aufenthaltes durchgeführten DEX/CRH-Tests Vorhersagen hinsichtlich des Rückfallrisikos unipolar depressiver Patienten nach Entlassung in gebessertem Zustand möglich sind.

Mittels eines telefonischen Interviews wurde bei den ehemaligen Patienten zwischen Juli und Oktober 2008 das Auftreten erneuter depressiver Phasen während der ersten 3 Jahre nach der stationären Behandlung für die Zeiträume 6, 12, 24 und 36 Monate ab Entlassung erfasst. Die mündlichen Patientenangaben wurden durch Krankengeschichten und Epikrisen, die von den behandelnden Hausärzten, Nervenärzten und Kliniken angefordert wurden, überprüft und gegebenenfalls vervollständigt. Einschlusskriterien in die Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, die schriftliche Einwilligung, die Erfüllung der DSM-IV-Kriterien für eine Major Depression, eine Mindestzahl von 16 Punkten auf der Hamilton Depressionsskala in der 17-Item-Version bei Aufnahme und ein bei Entlassung deutlich gebesserter Zustand. Als Ausschlusskriterien galten Schwangerschaft, bipolarer Verlauf, Chronifizierung ohne mögliche Abgrenzung einzelner depressiver Phasen, schwere internistische oder neurologische Erkrankungen, andere psychiatrische Begleiterkrankungen, Missbrauch und Abhängigkeit von Alkohol, Drogen und Medikamenten, die Einnahme psychotroper Substanzen innerhalb der letzten 3 Tage vor dem ersten DEX/CRH-Test, die Einnahme von Steroidhormonen oder einer Hormonersatztherapie, die das Ergebnis des Tests beeinflussen kann sowie eine EKT-Behandlung während des Indexzeitraums. Zu Beginn des jeweiligen stationären Aufenthaltes wurde die Anamnese sowie ein internistischer und neurologischer Untersuchungsbefund erhoben. Die Vitalparameter wurden bestimmt, Routine-Laboruntersuchungen und ein Drogenscreening im Urin durchgeführt sowie ein EKG und EEG abgeleitet. Der klinische Verlauf der einzelnen Studienteilnehmer wurde während des stationären Aufenthaltes vom jeweiligen behandelnden Arzt mit Hilfe der Hamilton Depressionsskala beurteilt. Bei Aufnahme lag der 17-HAMD im Durchschnitt bei  $23,78 \pm 5,51$  (SD), bei Entlassung bei  $6,61 \pm 3,16$  (SD). Das Durchschnittsalter der Patienten (13 Männer, 23 Frauen) betrug  $48,81 \pm 13,62$  Jahre (SD).

Der erste DEX/CRH-Test erfolgte im Mittel  $8,03 \pm 3,81$  Tage (SD) nach Aufnahme, der zweite  $5,97 \pm 5,88$  Tage (SD) vor Entlassung. Die Patienten bekamen am Vorabend des Tests um 23:00 Uhr einmalig 1,5 mg Dexamethason oral verabreicht. Am darauf folgenden Tag wurde den Patienten um 14:00 Uhr eine erste Blutprobe abgenommen, 6 weitere folgten in viertelstündlichen Abständen zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr. Um 15:02 Uhr wurden 100 µg hCRH intravenös injiziert. Die Bestimmung der Hormonkonzentrationen von Cortisol in jeder dieser insgesamt 7 Blutproben wurde im hauseigenen neurochemischen Labor durchgeführt.

Um aus den einzelnen Cortisol-Werten in den DEX/CRH-Tests bei Aufnahme und Entlassung leicht zugängliche Vorhersageparameter zu gewinnen, wurden basierend auf den Erkenntnissen und

gängigen cut-off-Werten früherer Studien zwei dichotome Variablen mit den Namen „cordiff“ und „corimprove“ gebildet. Für cordiff galt der Wert 1, falls die maximale Cortisol-Konzentration (Cor-max) bei Entlassung  $\geq 275$  nmol/l war oder um mindestens 47 nmol/l höher lag als Cor-max im ersten Test bei Aufnahme. Andernfalls galt der Wert 0. Für corimprove galt der Wert 1, falls Cor-max im zweiten Test niedriger war als im ersten Test (improvement). Andernfalls galt der Wert 0 (no improvement).

Bis auf eine signifikant höhere Anzahl bisheriger depressiver Episoden bei den Patienten mit depressivem Rückfall innerhalb der ersten 6 und der ersten 12 Monate nach Entlassung verglichen mit den Patienten ohne Rückfall im selben Zeitraum unterschieden sich die Patienten mit Rückfall hinsichtlich aller untersuchter Parameter (Geschlecht, Alter, Größe, BMI, MAP, Herzfrequenz, Erstmanifestation, Anzahl bisheriger Episoden, Alter bei Ersterkrankung, Dauer stationärer Aufenthalt, 17-HAMD Woche 0, Response, Remission) zu Beginn der Studie nicht von den Patienten ohne Rückfall in den Zeiträumen 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung.

Bei den nach cordiff unterschiedenen Patienten hatte die Gruppe mit nicht erhöhtem cordiff (n=31) einen signifikant höheren BMI als die Patienten mit erhöhtem cordiff (n=5) wobei anzumerken ist, dass die Ergebnisse des DEX/CRH-Tests bei depressiven Patienten offensichtlich nicht durch das aktuelle Körpergewicht bzw. den Body Mass Index beeinflusst werden (Künzel et al. 2003). Alle übrigen klinischen und demographischen Parameter unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit erhöhtem und Patienten mit nicht erhöhtem cordiff.

Die nach corimprove unterschiedenen Patientengruppen improvement (n=27) und no improvement (n=9) waren bei Baseline in allen untersuchten Variablen vergleichbar.

Die Cortisol-Konzentrationen wurden deskriptiv sowie graphisch in Form von Mittelwertkurven ausgewertet. Der Vergleich der Mittelwertkurven der Cortisol-Sekretion in den DEX/CRH-Tests bei Aufnahme und bei Entlassung erbrachte ähnliche Kurvenverläufe für Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall in allen vier Beobachtungszeiträumen ab Entlassung. Als Parameter für die gesamte Sekretion von Cortisol diente dabei das Flächenintegral der Hormonkonzentrationen zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr (AUC = area under the curve). Bei differenzierter Betrachtung der Patienten mit Rückfall und der Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Beobachtungszeitraum ergab die ANOVA für Messwiederholungen sowohl bei den Patienten mit als auch bei den Patienten ohne Rückfall in den Zeiträumen 6, 12 und 24 Monate nach Entlassung einen statistischen Trend in Richtung Abnahme der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten DEX/CRH-Test bei Aufnahme (Cor-AUC1) und dem zweiten Test bei Entlassung (Cor-AUC2) und eine signifikante

Reduzierung der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen Aufnahme und Entlassung für den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten nach Entlassung. Es zeigte sich kein signifikanter „Gruppen“-Effekt für Cor-AUC und auch kein Interaktionseffekt „Zeit“ x „Gruppe“, d.h. die Reduktion der gesamten Cortisol-Sekretion zwischen dem ersten und dem zweiten DEX/CRH-Test war bei Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall in den ersten 6, 12, 24 und 36 Monaten nach Entlassung vergleichbar. Es zeigte sich somit für keinen der vier Beobachtungszeiträume ein Unterschied im Verlauf der beiden durchgeführten DEX/CRH-Tests zwischen Patienten mit Rückfall und Patienten ohne Rückfall im jeweiligen Zeitraum.

Das rückfallsfreie Überleben ab Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU wurde für die nach cordiff und corimprove unterschiedenen Patienten in Kaplan-Meier-Überlebenskurven betrachtet. Mittels des Log-Rank-Tests wurden die jeweiligen Kurvenverläufe auf Gleichheit überprüft. Ein signifikanter Unterschied der Kurvenverläufe der nach cordiff und corimprove unterschiedenen Patienten konnte weder beim Kurzzeit-Follow-up über 6 und 12 Monate noch bei der Langzeitbeobachtung über 24 und 36 Monate ab Entlassung aus der stationären Behandlung gefunden werden. Die Kurvenverläufe der nach cordiff und der nach corimprove unterschiedenen Patientengruppen waren in allen 4 Beobachtungszeiträumen vergleichbar ( $p > 0,05$ ).

Zur Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft des DEX/CRH-Tests wurden Kreuztabellen für die beiden dichotomen Variablen cordiff und corimprove bezogen auf das Auftreten von depressiven Rückfällen bis 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung erstellt. Berechnet wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, Relative Risiken und Odds Ratios. Eine signifikante Vorhersage des individuellen Rückfallrisikos für die ersten 6, 12, 24 und 36 Monate ab Entlassung war weder mittels der Variablen cordiff noch mittels corimprove möglich. Die p-Werte der Likelihood-Ratio-Tests und der Mantel-Haenszel-Statistik waren stets  $> 0,05$ . So fand sich weder zwischen den Relativen Risiken für das Auftreten eines Rückfalls der nach cordiff und corimprove jeweils in zwei Gruppen eingeteilten Patienten ein signifikanter Unterschied, noch unterschieden sich die jeweiligen Odds Ratios signifikant. Weder ein erhöhtes cordiff noch ein no improvement in den beiden Tests waren mit einem erhöhten depressiven Rückfallrisiko assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich berichten, dass die Aussagekraft der beiden Variablen cordiff und corimprove gemäß den Ergebnissen dieser Arbeit und in Zusammenschau der Resultate früherer Studien offenbar nicht ausreicht, um beim einzelnen depressiven Patienten mit hinreichender klinischer Relevanz Aussagen zum individuellen Rückfallrisiko treffen zu können. In früheren

Studien konnten zwar gewisse Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Cortisol-Response im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studien müssen allerdings mit Vorsicht interpretiert und teils relativiert werden. So sollte einschränkend nicht unerwähnt bleiben, dass der bei Zobel und Mitarbeitern gefundene Zusammenhang zwischen erhöhten Werten im Test und einem erhöhten Rückfallrisiko in den ersten 6 Monaten nach Entlassung auf der Variablen „high cortisol response“ (Zobel et al. 1999) bzw. „diff cortisol“ (Zobel et al. 2001) beruhte, die erst ex post mit statistischen Methoden konstruiert und definiert wurde. Weiterhin wurde das ehemalige Sample von 40 Patienten bei Zobel et al. (1999) in der Folgestudie 2001 lediglich auf 74 Patienten erweitert. Nicht zuletzt scheint eine einfache und kostengünstige Anwendung dieser relativ komplizierten Variablen in der klinischen Routine am einzelnen Patienten kaum praktikabel. Appelhof et al. (2006) fanden in Kaplan-Meier-Überlebenskurven nur einen Trend in Richtung einem kürzeren rückfallsfreien Überleben bei im zweiten DEX/CRH-Test erhöhter Cortisol-Response und keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kurven. Letztendlich unterschieden sich auch bei Aubry et al. (2006) die Patienten mit Rückfall hinsichtlich ihrer Cortisol-Response im DEX/CRH-Test im direkten Vergleich nicht signifikant von den Patienten ohne Rückfall. Ein signifikanter Unterschied der delta- und AUC-Werte von Cortisol konnte einzig zwischen den Patienten mit Rückfall innerhalb von 12 Monaten und gesunden Kontrollen, nicht aber zwischen den Patienten ohne Rückfall und den Kontrollen gefunden werden. Zudem konnte keine Korrelation zwischen den Ergebnissen im Test und der Zeit bis zu einem Rückfall beobachtet werden.

Eine Assoziation zwischen einer gesteigerten Aktivität im HHN-System und der depressiven Symptomatik bei Aufnahme mit einer Tendenz zur Normalisierung der HHN-Aktivität im Verlauf der stationären Behandlung und klinischen Besserung konnte in Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien bestätigt werden. Allerdings liefert diese Arbeit weitere Hinweise dafür, dass der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Cortisol-Response im DEX/CRH-Test und einem gesteigerten Rezidivrisiko offenbar nicht so ausgeprägt ist, als dass er in einem Sample von 36 Patienten unter naturalistischen Bedingungen abbildbar wäre. Die Prädiktion des individuellen Rückfallrisikos mittels der HHN-System-Aktivität alleine und daraus abgeleiteter cut-off-Variablen im Sinne eines am einzelnen Patienten anwendbaren Biomarkers scheint daher eher nicht möglich. So ist wohl davon auszugehen, dass eine gesteigerte Aktivität im HHN-System zwar mit dem Auftreten von Rückfällen einhergehen kann, jedoch darüber hinaus gemäß der multifaktoriellen Genese der Depression auch andere Faktoren eine Rolle für das Auftreten erneuter depressiver Phasen spielen. Die HHN-Aktivität bei depressiven Patienten ist somit am ehesten als Teilfaktor

hinsichtlich der Prognose des Rückfallrisikos zu sehen. Ihre Aussagekraft ist begrenzt und es lassen sich im Einzelfall keine klaren Handlungsanweisungen im Sinne konkreter therapeutischer Maßnahmen zur individuellen Rezidivprophylaxe von ihr ableiten. Wahrscheinlich gibt es auch aus eben diesem Grund bis dato keine einzige Studie, die anhand der Ergebnisse im DEX/CRH-Test unterschiedliche antidepressive Therapieregime zum individuellen Rückfallschutz hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht hätte.

## **6. Tabellenanhang**

**Tabelle A1:** Klinische und demographische Daten aller Patienten (n=36).

stationärer Aufenthalt: während Indexperiode, RR\_S: systolischer Blutdruck bei Aufnahme, RR\_D: diastolischer Blutdruck bei Aufnahme, Puls: Herzfrequenz bei Aufnahme, EM: Erstmanifestation (0 = nein, 1 = ja), AO: Alter bei Ersterkrankung, AP: Anzahl bisheriger Phasen, HAMD\_0, \_28, \_E: Wert auf der Hamilton Depressionsskala bei Aufnahme, nach 4 Wochen, bei Entlassung

Pat. Nr.	Geschlecht (1=m, 2=w)	Alter (Jahre)	stat. Aufenthalt (Tage)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	RR_S (mm Hg)	RR_D (mm Hg)	Puls (bpm)	ICD-10	DSM-IV	EM	AO (Jahre)	AP	HAMD_0	HAMD_28	HAMD_E
1	2	60	63	163	70	117	78	76	32.10	296.22	0	20	6	25	20	3
2	2	29	53	170	72,8	135	82	103	33.20	296.33	0	23	2	24	21	15
3	2	64	68	164	66	130	70	76	33.20	296.33	0	46	10	40	25	10
4	2	57	49	165	54	140	83	70	33.11	296.32	0	43	3	21	5	4
5	1	44	57	178	88	145	90	72	33.30	296.34	0	43	2	26	25	6
6	2	55	42	166	65	124	79	88	33.11	296.32	0	43	2	18	10	9
7	1	61	70	168	68	162	90	81	33.11	296.32	0	48	3	28	25	9
8	1	58	35	180	82,5	144	85	50	33.11	296.32	0	23	4	25	3	3
9	2	57	70	159	60,5	103	63	68	33.11	296.32	0	55	3	22	24	7
10	1	61	97	172	64	150	90	80	33.11	296.32	0	48	2	30	15	3
11	2	32	65	171	67	120	85	80	32.11	296.22	1	32	1	16	15	5
12	1	57	51	165	80,8	135	86	68	33.11	296.32	0	53	2	29	12	6
13	2	77	29	161	62	140	90	80	32.11	296.22	0	66	2	17	1	1
14	2	59	38	168	86	167	103	93	33.11	296.32	0	23	8	24	15	15
15	2	36	44	165	55	106	68	71	33.30	296.34	0	28	4	16	8	3
16	2	22	44	150	44	100	60	78	33.11	296.32	0	19	2	18	19	6
17	1	39	83	175	61,2	127	81	82	33.20	296.33	0	29	3	28	9	6
18	1	26	80	195	87	160	95	90	33.11	296.32	0	23	2	29	12	5
19	2	60	53	158	63	135	75	76	33.11	296.32	0	34	2	22	9	5
20	2	38	25	170	73	140	105	92	33.11	296.32	0	22	2	22	6	6
21	2	28	42	170	53	120	63	82	32.10	296.22	1	28	1	19	4	11
22	2	37	49	164	60	100	70	88	32.30	296.24	1	37	1	18	9	6
23	2	47	35	167	70	134	86	73	32.11	296.22	1	48	1	18	2	2
24	1	55	130	173	97	140	100	84	33.11	296.32	0	50	10	25	19	10
25	1	54	84	162	58	120	85	68	33.20	296.33	0	41	4	24	19	4
26	1	61	49	176	69	130	80	80	32.11	296.22	1	61	1	18	9	6
27	1	58	74	168	78	144	88	95	33.30	296.33	0	55	2	26	17	8
28	1	60	107	172	72	141	84	76	32.30	296.24	1	60	1	18	6	6
29	1	33	71	188	74	135	85	84	32.20	296.23	1	33	1	20	9	8
30	2	63	53	168	56	136	101	91	33.20	296.33	0	43	3	36	14	10
31	2	29	41	171	66	110	70	92	32.11	296.22	1	28	1	24	11	7
32	2	44	43	158	45,6	170	110	88	32.30	296.24	1	44	1	23	11	5
33	2	45	55	170	90	155	80	100	33.11	296.32	0	39	2	22	8	7
34	2	42	41	163	47	118	78	91	32.11	296.22	1	42	1	31	9	8
35	2	45	42	155	67	138	88	108	33.11	296.32	0	29	3	29	8	5
36	2	64	56	172	73	123	90	91	32.10	296.22	1	64	1	25	15	8

**Tabelle A2:** Einzelne **Cortisol-Werte** (nmol/l) zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr, Cor-max, Cor-delta und Cor-AUC für alle Patienten (n=36) im DEX/CRH-Test bei **Aufnahme**.

Angabe von Mittelwert (MW), Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und Standardabweichung (SD). Cor-basal entspricht dem Cortisol-Wert um 15:00 Uhr.

Pat.Nr.	15:00 Uhr	15:15 Uhr	15:30 Uhr	15:45 Uhr	16:00 Uhr	16:15 Uhr	Cor-max	Cor-delta	Cor-AUC
1	308,18	330,80	531,11	458,27	356,74	344,05	531,11	222,93	30045,53
2	41,66	33,38	42,49	28,69	27,31	31,18	42,49	0,83	2524,35
3	117,53	174,92	245,55	263,48	209,13	172,71	263,48	145,95	15573
4	36,97	54,90	43,87	43,87	48,01	44,97	54,9	17,93	3474,3
5	29,25	19,31	55,46	69,53	59,32	57,94	69,53	40,28	3708,23
6	21,52	44,42	95,46	89,94	68,42	57,11	95,46	73,94	5063,33
7	200,30	240,31	320,32	308,73	278,93	217,13	320,32	120,02	20355,08
8	35,04	34,49	134,64	116,43	93,53	78,91	134,64	99,6	6540,98
9	43,59	95,74	395,09	296,32	253,83	206,37	395,09	351,5	17489,4
10	43,87	45,25	48,28	39,73	43,59	43,87	48,28	4,41	3310,8
11	150,37	140,43	339,91	352,05	325,01	281,97	352,05	201,68	20603,55
12	35,59	39,73	33,11	29,52	34,49	36,69	39,73	4,14	2594,85
13	21,52	37,52	102,63	81,11	88,29	72,29	102,63	81,11	5346,83
14	30,35	31,73	40,56	49,94	34,49	32,83	49,94	19,59	2824,65
15	51,32	84,70	308,73	246,38	208,58	155,06	308,73	257,41	14273,7
16	32,56	33,11	32,28	33,38	38,07	36,14	38,07	5,52	2567,85
17	33,66	29,25	31,73	28,97	25,93	22,35	33,66	0	2158,28
18	236,72	176,58	335,77	317,84	278,38	226,24	335,77	99,05	20100,75
19	52,70	59,32	52,97	51,87	56,01	52,15	59,32	6,62	4088,93
20	248,03	297,14	401,99	333,84	349,29	375,78	401,99	153,95	25412,48
21	35,59	36,69	34,76	56,28	40,01	33,11	56,28	20,69	3031,35
22	27,31	19,31	51,87	46,90	54,08	43,04	54,08	26,76	3110,03
23	165,54	213,27	384,05	417,99	369,98	312,32	417,99	252,45	24363,3
24	50,49	55,73	48,83	43,59	39,45	33,66	55,73	5,24	3445,13
25	38,07	35,32	35,87	42,49	58,77	50,77	58,77	20,69	3253,05
26	35,59	33,38	168,57	155,06	153,40	143,19	168,57	132,98	8997
27	35,59	34,76	38,90	28,69	35,04	31,45	38,9	3,31	2563,65
28	43,87	83,05	126,09	141,26	155,88	140,43	155,88	112,02	8976,45
29	25,66	33,94	34,76	30,07	22,07	24,56	34,76	9,1	2189,25
30	78,36	224,86	581,05	548,49	432,06	351,77	581,05	502,69	30022,88
31	33,94	35,32	32,83	40,01	30,62	25,38	40,01	6,07	2526,6
32	8,55	29,80	58,49	51,32	34,76	38,35	58,49	49,94	2967,3
33	35,04	34,76	34,21	30,07	29,25	32,56	35,04	0	2431,35
34	31,18	30,07	27,87	21,24	17,38	15,17	31,18	0	1796,03
35	137,12	120,29	102,36	96,57	84,43	79,18	137,12	0	7677
36	361,70	381,02	409,44	381,02	347,08	368,05	409,44	47,73	28251,53
<b>MW</b>	80,95	94,57	160,05	149,19	132,82	118,58	166,96	86	9546,08
<b>SEM</b>	14,66	16,12	27,35	25,11	21,41	19,37	27,23	19,12	1552,35
<b>SD</b>	87,93	96,64	164,13	150,64	128,47	116,2	163,38	114,73	9314,12

**Tabelle A3:** Einzelne **Cortisol-Werte** (nmol/l) zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr, Cor-max, Cor-delta und Cor-AUC für alle Patienten (n=36) im DEX/CRH-Test bei **Entlassung**.

Angabe von Mittelwert (MW), Standardfehler des Mittelwertes (SEM) und Standardabweichung (SD). Cor-basal entspricht dem Cortisol-Wert um 15:00 Uhr.

Pat.Nr.	15:00 Uhr	15:15 Uhr	15:30 Uhr	15:45 Uhr	16:00 Uhr	16:15 Uhr	Cor-max	Cor-delta	Cor-AUC
1	23,45	22,35	27,87	25,93	27,59	23,45	27,87	4,41	1907,85
2	82,22	80,84	78,63	88,01	71,46	77,53	88,01	5,79	5982,23
3	42,49	34,21	33,38	34,76	35,04	40,01	42,49	0	2679,6
4	34,21	35,59	44,42	37,80	33,66	45,25	45,25	11,04	2868
5	30,62	31,45	28,14	19,86	27,87	28,97	31,45	0,83	2056,73
6	24,00	48,56	123,88	116,15	92,98	74,49	123,88	99,88	6462,23
7	22,35	24,83	24,00	19,59	23,18	22,35	24,83	2,48	1709,25
8	19,31	76,15	175,75	110,64	82,49	71,73	175,75	156,44	7358,25
9	30,90	156,99	297,70	246,93	243,62	202,79	297,7	266,8	15931,28
10	27,59	27,87	28,42	22,62	19,59	17,93	28,42	0,83	1818,9
11	37,25	39,73	146,78	185,13	218,51	162,51	218,51	181,27	10350,45
12	22,07	22,90	22,35	22,07	20,97	20,42	22,9	0,83	1643,03
13	31,73	29,52	29,25	36,69	35,04	32,83	36,69	4,97	2441,7
14	30,90	32,83	30,35	32,00	26,49	26,49	32,83	1,93	2255,48
15	46,35	94,36	228,17	225,13	195,61	160,30	228,17	181,82	12698,93
16	43,87	41,94	36,14	38,35	39,45	28,97	43,87	0	2884,5
17	82,77	36,97	39,73	40,56	38,90	33,11	82,77	0	3211,5
18	33,94	36,14	38,63	32,56	36,14	30,62	38,63	4,69	2636,25
19	32,00	37,52	30,35	38,35	34,49	27,59	38,35	6,35	2557,58
20	65,66	56,28	24,28	48,28	54,90	54,90	65,66	0	3660,3
21	29,25	33,11	35,87	37,80	40,28	37,25	40,28	11,04	2704,65
22	175,81	325,78	325,78	253,71	267,18	372,37	372,37	196,56	21698,1
23	111,46	111,46	119,74	99,32	93,81	112,84	119,74	8,28	8047,2
24	37,52	38,90	41,39	31,45	46,90	39,73	46,9	9,38	2958,98
25	41,11	35,87	19,59	24,00	34,49	29,80	41,11	0	2241,08
26	43,32	44,97	117,53	108,43	102,36	91,32	117,53	74,22	6609,15
27	24,00	25,93	25,66	29,25	29,80	18,76	29,8	5,79	1980,3
28	54,90	54,35	91,05	83,05	84,98	81,11	91,05	36,14	5721,53
29	3,31	23,73	24,56	23,18	19,86	12,97	24,56	21,24	1492,05
30	97,12	349,84	684,78	518,69	316,18	238,65	684,78	587,67	30560,63
31	76,70	68,42	71,18	61,80	73,39	84,98	84,98	8,28	5334,45
32	53,52	164,16	189,82	202,79	169,13	145,68	202,79	149,26	12382,5
33	29,52	25,38	29,25	30,90	28,69	34,21	34,21	4,69	2191,28
34	11,04	13,24	11,86	12,14	12,42	10,48	13,24	2,21	906,3
35	18,49	16,83	18,76	22,35	21,24	16,83	22,35	3,86	1452,6
36	138,78	229,55	213,82	168,85	189,54	158,37	229,55	90,77	14255,03
<b>MW</b>	47,49	70,24	97,47	86,92	80,23	74,1	106,92	59,44	5934,72
<b>SEM</b>	6,04	13,38	21,66	17	13,38	12,9	22,02	19,25	1069,27
<b>SD</b>	36,25	80,27	129,96	102,01	80,26	77,4	132,1	115,49	6415,64

**Tabelle A4:** Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum **0 bis 6 Monate** nach Entlassung entweder einen **Rückfall** (n=7) oder **keinen Rückfall** (n=29) hatten.

Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung (SD). Response und Remission gelten für den Zeitpunkt 4 Wochen nach Aufnahme. Statistik: Ergebnisse von einfaktorieller ANOVA für quantitative Variablen und Fisher's Exact Test (zweiseitig) für qualitative Variablen sind angegeben. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind „fett“ dargestellt.

	alle Patienten	Rückfall	kein Rückfall	Statistik		
	(n=36)	innerhalb 6 Monate (n=7)	innerhalb 6 Monate (n=29)	F	df	p
Geschlecht (M/F)	13/23	3/4	10/19	-	-	0,686
Alter (Jahre)	48,81 ± 13,615	54,86 ± 7,290	47,34 ± 14,455	1,754	1	0,194
Körpergröße (cm)	168,33 ± 8,556	166,86 ± 6,230	168,69 ± 9,083	0,253	1	0,618
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 ± 3,668	25,02 ± 4,937	23,62 ± 3,347	0,826	1	0,370
MAP (mm/Hg)	100,24 ± 13,031	107,57 ± 15,247	98,47 ± 12,074	2,899	1	0,098
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	82,36 ± 11,445	80,29 ± 8,731	82,86 ± 12,085	0,280	1	0,600
Anzahl von Episoden	2,75 ± 2,322	5,00 ± 4,243	2,21 ± 1,146	10,332	1	<b>0,003</b>
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	39,17 ± 12,927	42,86 ± 9,245	38,28 ± 13,651	0,702	1	0,408
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)	58,00 ± 22,367	63,86 ± 34,046	56,59 ± 19,140	0,589	1	0,448
Erstmanifestation (Ja/Nein)	11/25	3/4	8/21	-	-	0,650
17-HAMD bei baseline = Woche 0	23,78 ± 5,509	24,57 ± 7,390	23,59 ± 5,103	0,176	1	0,677
Response (Ja/Nein)	22/14	3/4	19/10	-	-	0,394
Remission (Ja/Nein)	10/26	1/6	9/20	-	-	0,645

**Tabelle A5:** Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum **0 bis 12 Monate** nach Entlassung entweder einen **Rückfall** (n=8) oder **keinen Rückfall** (n=28) hatten.

Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung (SD). Response und Remission gelten für den Zeitpunkt 4 Wochen nach Aufnahme. Statistik: Ergebnisse von einfaktorieller ANOVA für quantitative Variablen und Fisher's Exact Test (zweiseitig) für qualitative Variablen sind angegeben. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind „fett“ dargestellt.

	alle Patienten	Rückfall	kein Rückfall	Statistik		
	(n=36)	innerhalb 12 Monate (n=8)	innerhalb 12 Monate (n=28)	F	df	p
Geschlecht (M/F)	13/23	3/5	10/18	-	-	1,000
Alter (Jahre)	48,81 ± 13,615	51,63 ± 11,363	48,00 ± 14,275	0,434	1	0,514
Körpergröße (cm)	168,33 ± 8,556	167,25 ± 5,874	168,64 ± 9,246	0,161	1	0,691
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 ± 3,668	25,04 ± 4,571	23,56 ± 3,394	1,020	1	0,320
MAP (mm/Hg)	100,24 ± 13,031	106,58 ± 14,390	98,43 ± 12,293	2,544	1	0,120
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	82,36 ± 11,445	83,13 ± 11,395	82,14 ± 11,658	0,045	1	0,834
Anzahl von Episoden	2,75 ± 2,322	4,63 ± 4,069	2,21 ± 1,166	8,057	1	<b>0,008</b>
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	39,17 ± 12,927	40,38 ± 11,070	38,82 ± 13,576	0,088	1	0,769
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)	58,00 ± 22,367	62,50 ± 31,754	56,71 ± 19,478	0,409	1	0,527
Erstmanifestation (Ja/Nein)	11/25	3/5	8/20	-	-	0,678
17-HAMD bei baseline = Woche 0	23,78 ± 5,509	24,50 ± 6,845	23,57 ± 5,196	0,173	1	0,680
Response (Ja/Nein)	22/14	3/5	19/9	-	-	0,217
Remission (Ja/Nein)	10/26	1/7	9/19	-	-	0,397

**Tabelle A6:** Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum **0 bis 24 Monate** nach Entlassung entweder einen **Rückfall** (n=13) oder **keinen Rückfall** (n=23) hatten.

Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung (SD). Response und Remission gelten für den Zeitpunkt 4 Wochen nach Aufnahme. Statistik: Ergebnisse von einfaktorieller ANOVA für quantitative Variablen und Fisher's Exact Test (zweiseitig) für qualitative Variablen sind angegeben. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind „fett“ dargestellt.

	<b>alle Patienten</b>	<b>Rückfall</b>	<b>kein Rückfall</b>	<b>Statistik</b>		
	<b>(n=36)</b>	<b>innerhalb 24 Monate</b> <b>(n=13)</b>	<b>innerhalb 24 Monate</b> <b>(n=23)</b>	<b>F</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Geschlecht (M/F)	13/23	5/8	8/15	-	-	1,000
Alter (Jahre)	48,81 ± 13,615	50,31 ± 10,633	47,96 ± 15,203	0,242	1	0,626
Körpergröße (cm)	168,33 ± 8,556	167,77 ± 7,247	168,65 ± 9,355	0,086	1	0,771
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 ± 3,668	24,52 ± 4,203	23,53 ± 3,376	0,604	1	0,442
MAP (mm/Hg)	100,24 ± 13,031	102,46 ± 13,871	98,99 ± 12,675	0,584	1	0,450
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	82,36 ± 11,445	80,15 ± 13,391	83,61 ± 10,299	0,751	1	0,392
Anzahl von Episoden	2,75 ± 2,322	3,62 ± 3,453	2,26 ± 1,176	2,986	1	0,093
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	39,17 ± 12,927	38,62 ± 9,921	39,48 ± 14,557	0,036	1	0,851
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)	58,00 ± 22,367	56,54 ± 26,008	58,83 ± 20,615	0,085	1	0,773
Erstmanifestation (Ja/Nein)	11/25	5/8	6/17	-	-	0,475
17-HAMD bei baseline = Woche 0	23,78 ± 5,509	24,46 ± 5,925	23,39 ± 5,358	0,307	1	0,583
Response (Ja/Nein)	22/14	7/6	15/8	-	-	0,723
Remission (Ja/Nein)	10/26	2/11	8/15	-	-	0,270

**Tabelle A7:** Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum **0 bis 36 Monate** nach Entlassung entweder einen **Rückfall** (n=15) oder **keinen Rückfall** (n=21) hatten.

Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung (SD). Response und Remission gelten für den Zeitpunkt 4 Wochen nach Aufnahme. Statistik: Ergebnisse von einfaktorieller ANOVA für quantitative Variablen und Fisher's Exact Test (zweiseitig) für qualitative Variablen sind angegeben. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind „fett“ dargestellt.

	<b>alle Patienten</b>	<b>Rückfall</b>	<b>kein Rückfall</b>	<b>Statistik</b>		
	<b>(n=36)</b>	<b>innerhalb 36 Monate</b> <b>(n=15)</b>	<b>innerhalb 36 Monate</b> <b>(n=21)</b>	<b>F</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Geschlecht (M/F)	13/23	5/10	8/13	-	-	1,000
Alter (Jahre)	48,81 ± 13,615	47,67 ± 12,075	49,62 ± 14,854	0,176	1	0,678
Körpergröße (cm)	168,33 ± 8,556	168,20 ± 6,805	168,43 ± 9,780	0,006	1	0,938
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 ± 3,668	24,29 ± 3,942	23,60 ± 3,531	0,297	1	0,590
MAP (mm/Hg)	100,24 ± 13,031	100,80 ± 13,802	99,84 ± 12,784	0,046	1	0,831
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	82,36 ± 11,445	80,93 ± 12,770	83,38 ± 10,604	0,393	1	0,535
Anzahl von Episoden	2,75 ± 2,322	3,27 ± 3,327	2,38 ± 1,161	1,283	1	0,265
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	39,17 ± 12,927	37,47 ± 9,702	40,38 ± 14,928	0,438	1	0,513
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)	58,00 ± 22,367	56,07 ± 24,534	59,38 ± 21,198	0,188	1	0,668
Erstmanifestation (Ja/Nein)	11/25	7/8	4/17	-	-	0,141
17-HAMD bei baseline = Woche 0	23,78 ± 5,509	23,87 ± 5,902	23,71 ± 5,359	0,007	1	0,936
Response (Ja/Nein)	22/14	8/7	14/7	-	-	0,499
Remission (Ja/Nein)	10/26	2/13	8/13	-	-	0,142

**Tabelle A8:** Klinische und demographische Parameter von 36 stationär behandelten depressiven Patienten, die bei Aufnahme und bei Entlassung mit dem DEX/CRH-Test untersucht wurden. Unterscheidung der Patienten nach der dichotomen Variablen „cordiff“.

„cordiff erhöht“: maximale Cortisol-Konzentration bei Entlassung entweder  $\geq 275$  nmol/l oder mindestens 47 nmol/l höher als bei Aufnahme (n=5), „cordiff nicht erhöht“: alle anderen Fälle (n=31). Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung (SD). Response und Remission gelten für den Zeitpunkt 4 Wochen nach Aufnahme. Statistik: Ergebnisse von einfaktorieller ANOVA für quantitative Variablen und Fisher's Exact Test (zweiseitig) für qualitative Variablen sind angegeben. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind „fett“ dargestellt.

	alle Patienten (n=36)	cordiff erhöht (n=5)	cordiff nicht erhöht (n=31)	Statistik		
				F	df	p
Geschlecht (M/F)	13/23	1/4	12/19	-	-	0,634
Alter (Jahre)	48,81 $\pm$ 13,615	48,00 $\pm$ 11,446	48,94 $\pm$ 14,095	0,020	1	0,889
Körpergröße (cm)	168,33 $\pm$ 8,556	164,80 $\pm$ 6,979	168,90 $\pm$ 8,746	0,990	1	0,327
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 $\pm$ 3,668	20,87 $\pm$ 2,239	24,38 $\pm$ 3,642	4,317	1	<b>0,045</b>
MAP (mm/Hg)	100,24 $\pm$ 13,031	99,07 $\pm$ 22,526	100,43 $\pm$ 11,411	0,046	1	0,832
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	82,36 $\pm$ 11,445	83,40 $\pm$ 9,209	82,19 $\pm$ 11,887	0,047	1	0,830
Anzahl von Episoden	2,75 $\pm$ 2,322	2,20 $\pm$ 1,095	2,84 $\pm$ 2,464	0,319	1	0,576
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	39,17 $\pm$ 12,927	41,60 $\pm$ 9,581	38,77 $\pm$ 13,475	0,201	1	0,657
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)	58,00 $\pm$ 22,367	59,60 $\pm$ 16,486	57,74 $\pm$ 23,387	0,029	1	0,866
Erstmanifestation (Ja/Nein)	11/25	2/3	9/22	-	-	0,631
17-HAMD bei baseline = Woche 0	23,78 $\pm$ 5,509	25,40 $\pm$ 6,914	23,52 $\pm$ 5,341	0,496	1	0,486
Response (Ja/Nein)	22/14	4/1	18/13	-	-	0,628
Remission (Ja/Nein)	10/26	0/5	10/21	-	-	0,293

**Tabelle A9:** Klinische und demographische Parameter von 36 stationär behandelten depressiven Patienten, die bei Aufnahme und bei Entlassung mit dem DEX/CRH-Test untersucht wurden. Unterscheidung der Patienten nach der dichotomen Variablen „**corimprove**“.

„improvement“: Cor-max bei Entlassung < Cor-max bei Aufnahme (n=27), „no improvement“: Cor-max bei Entlassung >= Cor-max bei Aufnahme (n=9). Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung (SD). Response und Remission gelten für den Zeitpunkt 4 Wochen nach Aufnahme. Statistik: Ergebnisse von einfaktorieller ANOVA für quantitative Variablen und Fisher’s Exact Test (zweiseitig) für qualitative Variablen sind angegeben. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind „fett“ dargestellt.

	alle Patienten (n=36)	improvement (n=27)	no improvement (n=9)	Statistik		
				F	df	p
Geschlecht (M/F)	13/23	11/16	2/7	-	-	0,438
Alter (Jahre)	48,81 ± 13,615	51,15 ± 12,790	41,78 ± 14,325	3,418	1	0,073
Körpergröße (cm)	168,33 ± 8,556	168,81 ± 8,544	166,89 ± 8,937	0,336	1	0,566
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,89 ± 3,668	24,56 ± 3,763	21,86 ± 2,588	3,971	1	0,054
MAP (mm/Hg)	100,24 ± 13,031	101,28 ± 11,403	97,11 ± 17,484	0,686	1	0,413
Herzfrequenz bei Aufnahme (bpm)	82,36 ± 11,445	81,67 ± 10,407	84,44 ± 14,647	0,391	1	0,536
Anzahl von Episoden	2,75 ± 2,322	2,96 ± 2,594	2,11 ± 1,054	0,906	1	0,348
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	39,17 ± 12,927	41,52 ± 13,134	32,11 ± 9,791	3,867	1	0,057
Dauer stationärer Aufenthalt (Tage)	58,00 ± 22,367	60,93 ± 24,042	49,22 ± 13,953	1,895	1	0,178
Erstmanifestation (Ja/Nein)	11/25	8/19	3/6	-	-	1,000
17-HAMD bei baseline = Woche 0	23,78 ± 5,509	23,78 ± 5,522	23,78 ± 5,805	0,000	1	1,000
Response (Ja/Nein)	22/14	16/11	6/3	-	-	1,000
Remission (Ja/Nein)	10/26	9/18	1/8	-	-	0,392

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ahrens B, Linden M, Zasko H, Berzewski H (2000) Suicidal behavior--symptom or disorder? *Compr Psychiatry* 41(2 Suppl 1): 116-121
2. Algermissen C, Beichert K, Ebel H (2003) Depression. *Epidemiologie und Pathogenese. Hausarzt Kolleg.Neurologie Psychiatrie* 1: 7-9
3. American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC
4. Angst J, Angst F, Stassen HH (1999) Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 2: 57-62; discussion 75-6, 113-6
5. Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, Hoogendijk WJ, Tijssen JG, Wiersinga WM, Schene AH (2006) Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biol Psychiatry* 59:696-701
6. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M (1985) The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 42:1193-1204
7. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (1999) The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 160:1-12
8. Aubry JM, Gervasoni N, Osiek C, Perret G, Rossier MF, Bertschy G, Bondolfi G (2006) The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients. *J Psychiatr Res*
9. Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 18:6-11
10. Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF (2001) Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res* 35:127-145
11. Bender R, Lange S, Ziegler A (2007) Wichtige Signifikanztests. *Dtsch Med Wochenschr* 132:e24-e25
12. Bleuler E (1916) *Lehrbuch der Psychiatrie*. Springer, Berlin
13. Board F, Wadson R, Persky H (1957) Depressive affect and endocrine functions: Blood levels of adrenal cortex and thyroid hormones in patients suffering from depressive reactions. *Arch Neurol Psychiatry* 78:612-620
14. Boron WF, Boulpaep EL (2003) *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*, Elsevier/Saunders: 1051
15. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157:115-118
16. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS (2004) Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 55(1):1-9
17. Brown WA, Corriveau DP, Ebert MH (1978) Acute psychologic and neuroendocrine effects of dextroamphetamine and methylphenidate. *Psychopharmacology Berl* 58:189-195
18. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, May DJ (1999) Comparability of telephone and In-person structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) diagnoses. *Assessment* 6(3):235-242
19. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugarman AA (1976) Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 6:43-50
20. Carroll BJ (1980) Dexamethasone suppression test in depression. *Lancet* 2:1249
21. Casacalenda N, Perry JC, Looper K (2002) Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *American Journal of Psychiatry* 159(8): 1354-1360

22. Contarino A, Gold LH (2002) Targeted mutations of the corticotropin-releasing factor system: effects on physiology and behavior. *Neuropeptides* 36:103-116
23. Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113:1237-1264
24. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ (2002) The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *Journal of Clinical Psychiatry* 63:963-971
25. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19:269-301
26. Delgado PL (2000) Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry* 61(6):7-11
27. De Souza EB (1995) Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology* 20:789-819
28. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (2004) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Huber, Bern, Schweiz, 5. Auflage
29. Forsythe AI, Keenan TA, Organick EI, Stenberg W (1969) *Computer Science: A First Course*. John Wiley and Sons Inc, New York
30. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Moller HJ (2002) Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159:1112-1118
31. Gervasoni N, Bertschy G, Osiek C, Perret G, Denis R, Golaz J, Rossier MF, Bondolfi G, Aubry JM (2004) Cortisol response to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode. *J Psychiatr Res* 38(6):553-557
32. Gibbons JL (1964) Cortisol secretion rate in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 10:572-575
33. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ (1989) The physiology of corticotropin-releasing factor. In: DeGroot LH (ed) *Endocrinology*, 2nd ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1:167-175
34. Halbreich U, Asnis GM, Shindlacker R, Zumoff B, Nathan RS (1985) Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 42:904-908
35. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62
36. Hathaway SR, McKinley JC, Engel RR (2000) *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2; Manual*. Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle
37. Herold G (2005a) *Nebennierenrinde*. Innere Medizin. Gerd Herold, Köln: 660
38. Herold G (2005b) *Glukokortikosteroide*. Innere Medizin. Gerd Herold, Köln: 664-666
39. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28:341-356
40. Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F (1996) Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 153(1):93-99
41. Hoffmann H, Hofmann J (2008) Rentenzugang 2007: Trendwende bei Zugängen in die Regelaltersrente? *RVaktuell* 55 Nr. 5/6:150-159
42. Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477-501
43. Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62:77-91
44. Igo-Kemenes T (2000) *Hormonelle Regulation des Stoffwechsels*. Seminar der Biochemie. Rucker, Putzbrunn, 2. Auflage: 73-76
45. Ising M, Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F (2005) The combined dexamethasone/CRH test

- as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1085-1093
46. Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, Künzel HE, Pfennig A, Uhr M, Holsboer F (2007) Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry* 62(1):47-54
  47. Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, Schatzberg AF (2006) Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 60:275-281
  48. Kessing LV, Andersen EW, Andersen PK (2000) Predictors of recurrence in affective disorder - analyses accounting for individual heterogeneity. *Journal of Affective Disorders* 57(1-3):139-145
  49. Kraepelin E (1913) *Das manisch-depressive Irresein*. Psychiatrie. Barth, Leipzig, 8. Auflage: 1183-1186
  50. Kunugi H, Urushibara T, Nanko S (2004) Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. *J Psychiatr Res* 38:123-128
  51. Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell S (2003) Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 28:2169-2178
  52. Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J (1980) Prolactin secretion in women with unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 3(3):265- 271
  53. Lönnquist J (2000) Psychiatric Aspects of suicidal behaviour: depression. In: Hawton K, Heeringen K van (Hrsg) *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*, John Wiley & Sons, Ltd: 107-120
  54. Mann JJ (2002) A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 136(4): 302-311
  55. Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F (1997) Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 65:216-222
  56. Möller HJ (2001) Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(Suppl 2): II13-20
  57. Möller HJ (2003) Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 418: 73-80
  58. Möller HJ, Laux G, Deister A (2005) *Affektive Störungen*. Psychiatrie und Psychotherapie. Georg Thieme, Stuttgart, 3. Auflage: 73-105
  59. 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
  60. Mueller PS, Heninger GR, McDonald RK (1969) Insulin tolerance test in depression. *Arch Gen Psychiatry* 21(5):587-594
  61. Murray C, Lopez A (1996) *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard University Press, Cambridge, USA
  62. Nemeroff CB (2002) New directions in the development of antidepressants: The interface of neurobiology and psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 17(1):13-16
  63. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunnauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F (2003) Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 23:155-168
  64. Oldehinkel AJ, van den Berg MD, Flentge F, Bouhuys AL, ter Horst GJ, Ormel J (2001) Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Res* 104:39-47
  65. Oshima A, Yamashita S, Owashi T, Murata T, Tadokoro C, Miyaoka H, Kamijima K, Higuchi T (2000) The

- differential ACTH responses to combined dexamethasone/CRH administration in major depressive and dysthymic disorders. *J Psychiatr Res* 34(4-5):325-328
66. Owens MJ, Nemeroff CB (1991) Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 43:425-473
  67. Owens MJ, Nemeroff CB (1993) The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 172:296-308
  68. Pintor L, Gasto C, Navarro V, Torres X, Fananas L (2003) Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord* 73(3): 237-244
  69. Plotsky PM, Vale W (1984) Hemorrhage-induced secretion of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity into the rat hypophysial portal circulation and its inhibition by glucocorticoids. *Endocrinology* 114(1):164-169
  70. Prange AJ Jr, Wilson IC, Lara PP, Alltop LB, Breese GR (1972) Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet* 2(7785):999-1002
  71. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994) Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60:436-444
  72. Robert Koch-Institut (2006) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin ([www.rki.de](http://www.rki.de), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de))
  73. Rose RM, Jenkins CD, Hurst M, Kreger BE, Baret J, Hall RP, Herd JA (1982) Endocrine activity in air traffic controllers at work. *Psychoneuroendocrinology* 7:101-111
  74. Rybakowski JK, Twardowska K (1999) The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 33(5):363-370
  75. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF (1973) Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 28:19-24
  76. Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57:925-935
  77. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses: Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 21:55-89
  78. Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509-522
  79. Schüle C, Baghai T, Bidlingmaier M, Strasburger C, Laakmann G (2002a) Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:1253-1261
  80. Schüle C, Baghai T, Goy J, Bidlingmaier M, Strasburger C, Laakmann G (2002b) The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 163:95-101
  81. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Jordan M, Buechs R, Rupprecht R (2006) Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 186:601-611
  82. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Häfner S, Born C, Herrmann S, Rupprecht R (2009) The Combined Dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH Test) and Prediction of Acute Treatment Response in Major Depression. *PLoS ONE* 4(1): e4324. doi:10.1371/journal.pone.0004324
  83. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E (1998) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 59(20):22-33, quiz 34-57
  84. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:3908-3913

85. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043
86. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157(10): 1552-1562
87. Techniker Krankenkasse (2009) Grobe T, Dörning H: Gesundheitsreport 2009 - Veröffentlichungen zum betrieblichen Gesundheitsmanagement der TK, Band 21. Techniker Krankenkasse, Hamburg ([www.tk-online.de](http://www.tk-online.de))
88. Tellenbach H (1961) Melancholie. Problemgeschichte, Endogenität, Typologie, Pathogenese, Klinik. Springer, Berlin
89. Thase ME (1999) Long-term nature of depression. *J Clin Psychiatry* 60(Suppl 14): 3-9; discussion 31-5
90. Traskman L, Tybring M, Asberg L, Bertilsson O, Lantto O, Schalling D (1980) Cortisol in the CSF of depressed and suicidal patients. *Arch Gen Psychiatry* 37:761-767
91. Von Bardeleben U, Holsboer F (1991) Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry* 29:1042-1050
92. Weltgesundheitsorganisation WHO (2008) The Global Burden of Disease: 2004 Update. WHO Press, Genf, Schweiz
93. Wittchen HU, Wunderlich U, Zaudig M, Fydrich T (1997) Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Hogrefe, Göttingen
94. Wulsin LR, Singal BM (2003) Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 65(2):201-210
95. Young EA, Carlson NE, Brown MB (2001) Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 25:267-276
96. Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F (1999) Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 156:949-951
97. Zobel AW, Nickel T, Künzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34:171-181
98. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2001) Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study. *J Psychiatr Res* 35:83-94
99. Zubin J, Spring B (1977) Vulnerability - a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86(2):103-126

### Internetseiten:

Berufsverband Deutscher Internisten e.V.: Hormone & Stoffwechsel. Hirnanhangdrüse (Hypophyse)  
[http://www.internisten-im-netz.de/de\\_hirnanhangsdruese-hypophyse-\\_457.html](http://www.internisten-im-netz.de/de_hirnanhangsdruese-hypophyse-_457.html)  
Seite besucht am 18.06.2010

World Medical Association: Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects  
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>  
Seite besucht am 12.02.2010

## 8. Sonstige Verzeichnisse

### 8.1. Verzeichnis der Abbildungen

Nummer	Seite
<b>Abbildung 1:</b> Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System	15
<b>Abbildung 2:</b> Synthese von Cortisol aus Cholesterin	16
<b>Abbildung 3:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Aufnahme</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>6 Monate</b> nach Entlassung	37
<b>Abbildung 4:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Entlassung</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>6 Monate</b> nach Entlassung	37
<b>Abbildung 5:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Aufnahme</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>12 Monate</b> nach Entlassung	40
<b>Abbildung 6:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Entlassung</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>12 Monate</b> nach Entlassung	40
<b>Abbildung 7:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Aufnahme</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>24 Monate</b> nach Entlassung	43
<b>Abbildung 8:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Entlassung</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>24 Monate</b> nach Entlassung	43
<b>Abbildung 9:</b> Mittelwerte $\pm$ SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei <b>Aufnahme</b> bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten <b>36 Monate</b> nach Entlassung	46

- 
- Abbildung 10:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Cortisol-Konzentrationen im kombinierten DEX/CRH-Test bei **Entlassung** bei Patienten mit Rückfall und ohne Rückfall innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung 46
- Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen 53
- Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen 54
- Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen 54
- Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung, **cordiff**-Untergruppen 55
- Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **6 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen 56
- Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **12 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen 56
- Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **24 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen 57
- Abbildung 18:** Kaplan-Meier-Kurve für Rückfallsfreiheit innerhalb der ersten **36 Monate** nach Entlassung, **corimprove**-Untergruppen 57

## 8.2. Verzeichnis der Tabellen

Nummer	Seite
<b>Tabelle 1:</b> p-Werte der beiden <b>cordiff</b> - und <b>corimprove</b> -Untergruppen assoziiert mit dem Auftreten depressiver Rückfälle bis 6, 12, 24 und 36 Monate nach Entlassung im <b>Log-Rank-Test</b>	58
<b>Tabelle 2:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>6 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>cordiff</b> “	60
<b>Tabelle 3:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>12 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>cordiff</b> “	61
<b>Tabelle 4:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>24 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>cordiff</b> “	62
<b>Tabelle 5:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>36 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>cordiff</b> “	63
<b>Tabelle 6:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>6 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>corimprove</b> “	64
<b>Tabelle 7:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>12 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>corimprove</b> “	65
<b>Tabelle 8:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>24 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>corimprove</b> “	66
<b>Tabelle 9:</b> Rückfall innerhalb der ersten <b>36 Monate</b> nach Entlassung und dichotomisierte Änderung der Cortisol-Response im DEX/CRH-Test zwischen Aufnahme und Entlassung nach „ <b>corimprove</b> “	67

---

<b>Tabelle A1:</b> Klinische und demographische Daten aller Patienten (n=36)	93
<b>Tabelle A2:</b> Einzelne <b>Cortisol-Werte</b> (nmol/l) zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr, Cor-max, Cor-delta und Cor-AUC für alle Patienten (n=36) im DEX/CRH-Test bei <b>Aufnahme</b>	94
<b>Tabelle A3:</b> Einzelne <b>Cortisol-Werte</b> (nmol/l) zwischen 15:00 Uhr und 16:15 Uhr, Cor-max, Cor-delta und Cor-AUC für alle Patienten (n=36) im DEX/CRH-Test bei <b>Entlassung</b>	95
<b>Tabelle A4:</b> Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum <b>0 bis 6 Monate</b> nach Entlassung entweder einen <b>Rückfall</b> oder <b>keinen Rückfall</b> hatten	96
<b>Tabelle A5:</b> Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum <b>0 bis 12 Monate</b> nach Entlassung entweder einen <b>Rückfall</b> oder <b>keinen Rückfall</b> hatten	97
<b>Tabelle A6:</b> Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum <b>0 bis 24 Monate</b> nach Entlassung entweder einen <b>Rückfall</b> oder <b>keinen Rückfall</b> hatten	98
<b>Tabelle A7:</b> Klinische und demographische Parameter von 36 depressiven Patienten, die im Zeitraum <b>0 bis 36 Monate</b> nach Entlassung entweder einen <b>Rückfall</b> oder <b>keinen Rückfall</b> hatten	99
<b>Tabelle A8:</b> Klinische und demographische Parameter von 36 stationär behandelten depressiven Patienten, die bei Aufnahme und bei Entlassung mit dem DEX/CRH-Test untersucht wurden. Unterscheidung der Patienten nach der dichotomen Variablen „ <b>cordiff</b> “	100
<b>Tabelle A9:</b> Klinische und demographische Parameter von 36 stationär behandelten depressiven Patienten, die bei Aufnahme und bei Entlassung mit dem DEX/CRH-Test untersucht wurden. Unterscheidung der Patienten nach der dichotomen Variablen „ <b>corimprove</b> “	101

## 9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Forschungsarbeit und meiner Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität zu München bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Cornelius Schüle für die engagierte Betreuung und langjährige gute Zusammenarbeit, welche von einem freundschaftlichen Verhältnis mit wertvollen Anregungen und vielfältiger Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit geprägt war. Ich bedanke mich weiterhin für die Überlassung des Themas, die Einweisung in die Grundprinzipien wissenschaftlichen Arbeitens sowie die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Tiefe Dankbarkeit gilt selbstverständlich auch meinen Eltern, die stets meine langwierige akademische Ausbildung unterstützten und es mir mit ihrer Hilfe ermöglichten, meinen Wunsch-Beruf ergreifen zu können.

Ebenso danke ich meinen engsten Freunden, allen voran meinem Lebensgefährten, die mich während der Entstehung dieser Arbeit zu jeder Zeit mit großem Verständnis begleitet und getragen haben und mir damit halfen, diese Aufgabe zu bewältigen.

Schließlich möchte ich mich auch ganz herzlich bei allen beteiligten Patienten bedanken, ohne deren Bereitschaft, sich als Probanden für diese Studie zur Verfügung zu stellen, die Durchführung derselbigen nicht möglich gewesen wäre.